



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DİABETES MELLİTUS VE PERİODONTİTİS HASTALARININ DİŞ
ETİ DOKULARINDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Arş. Gör. Melike ÇELT

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Özkan KARATAŞ
Eş Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN

TOKAT-2020



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DİABETES MELLİTUS VE PERİODONTİTİS HASTALARININ DİŞ
ETİ DOKULARINDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Arş. Gör. Melike ÇELT

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Özkan KARATAŞ
Eş Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN

TOKAT-2020

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(02/10/2020)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Melike ÇELT

İmzası



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek olup yol göstericiliği ile yanımda olan ve tezimin gerçekleşmesi için göstermiş olduğu manevi desteği ile bana yardımcı olan çok değerli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Özkan KARATAŞ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan çok değerli eş danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN'a;

Tez konumun belirlenmesi sırasında görüş ve önerileri ile destek olan tezimin bilimsel araştırmalar projesi kısmında büyük katkıları olan ve istatistik analizlerimizde bize yol gösteren, uzmanlık eğitimin boyunca her zaman desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye;

Tez projemin gerçekleştirilmesinde laboratuvar aşamalarında ve analizlerimizde bize yardımcı olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Ercan ÇAÇAN'a;

Tezimde emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma; en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca sevgisiyle yüzümü güldüren, her zaman yanımda olup bana destek olan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Emine ÇELT;

Varlıklarıyla bana güç veren canım teyzelerim Feride OĞUZ ve Binnur OĞUZ;

Her zaman desteğini hissettiğim, beni dinlemekten hiç bıkmayan biricik ablam Tuğçe ÇELT;

Tez sürecimde de olduğu gibi hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, fedakarlık gösterip her konuda bana yardımcı olan hayat arkadaşım Ayhan AÇLAN;

İyi ki varsınız, sizleri çok seviyorum. Hayatımda olduğunuz için sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Amaç: Kronik enflamatuvar hastalıklarda endoplazmik retikulum (ER) stresi artmaktadır. Diabetes Mellitus (DM) ve periodontitis de kronik enflamatuvar hastalıklardır. Bu çalışmada sistemik olarak Diabetes Mellitus’u bulunan periodontitis hastalarından, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarından ve sistemik ve peridontal olarak sağlıklı hastalardan alınan diş eti doku örneklerinde endoplazmik retikulum stresinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya rezektif gingival cerrahi (gingivektomi, kuron boyun uzatma gibi) endikasyonu bulunan 24 kadın, 24 erkek, toplam 48 birey dahil edilmiştir. Hastalar DM’li periodontitis (n=16), periodontitis (n=16) ve sağlıklı (n=16) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastaların periodontal tedavilerinden önce periodontal klinik parametreleri ölçülüp kaydedilmiştir. Hastalardan alınan diş eti doku örnekleri analiz gününe kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir. Doku örneklerinden elde edilen homojenatlardan Polimeraz Zincir Reaksiyonu analizi ile GRP78, PERK, eIF2 α ve ATF4; Western blot analizi ile Bcl-2, Bax, kaspaz-3 genlerinin analizi yapılmıştır.

Bulgular: DM’li periodontitis hasta grubunda ER stres (GRP78, eIF2 α ve ATF4) ve apoptoz (Bax ve kaspaz-3) genlerinin ekspresyon seviyeleri periodontitis ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). En düşük ekspresyon seviyeleri ise sağlıklı grupta bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: DM’li periodontitis ve periodontitis gruplarından her ikisinde de artmış ER stresi ve apoptoz görülmüştür. Fakat en fazla artış DM’li periodontitis hastalarında bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ER stres, Periodontitis, Diabetes Mellitus, PERK

Melike ÇELT, Uzmanlık Tezi
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Tokat, 2020

ABSTRACT

Objective: Endoplasmic reticulum (ER) stress increases in chronic inflammatory diseases. Diabetes Mellitus (DM) and periodontitis are also chronic inflammatory diseases. In this study, it was aimed to investigate the endoplasmic reticulum stress in gingival tissue samples taken from periodontitis patients with systemic Diabetes Mellitus, systemically healthy periodontitis patients and systemically and periodontally healthy patients.

Method: A total of 48 individuals, 24 females and 24 males, with resective gingival surgery indications (such as gingivectomy, crown neck lengthening) were included in this study. The patients were divided into three groups as periodontitis with DM (n=16), periodontitis (n=16) and healthy (n=16). Periodontal clinical parameters of the patients were measured and recorded before their periodontal treatments. Gingival tissue samples taken from patients were kept at -80°C until the day of analysis. From the homogenates obtained from tissue samples, GRP78, PERK, eIF2 α and ATF4 were analyzed by Polymerase Chain Reaction analysis; Bcl-2, Bax, caspase-3 genes were analyzed by Western blot analysis.

Results: The expression levels of ER stress (GRP78, eIF2 α and ATF4) and apoptosis (Bax and caspase-3) genes were significantly higher in the periodontitis patient group with DM compared to the periodontitis and healthy group ($p<0,05$). The lowest expression levels were found in the healthy group ($p<0,05$).

Conclusion: Increased ER stress and apoptosis were observed in both DM and periodontitis groups. However, the highest increase is found in periodontitis patients with DM.

Keywords: ER stress, Periodontitis, Diabetes Mellitus, PERK

Melike ÇELT, Thesis
Tokat Gaziosmanpaşa University, The Faculty of Dentistry
Tokat, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PERİODONSİYUM	3
2.2. PERİODONTİTİS	5
2.3. PERİODONTİTİS SINIFLAMASI	7
2.3.1. Evreleme Sistemi	8
2.3.1.1. Evre I Periodontitis	10
2.3.1.2. Evre II Periodontitis	10
2.3.1.3. Evre III Periodontitis	11
2.3.1.4. Evre IV Periodontitis	11
2.3.2. Derecelendirme Sistemi	12
2.3.3. Nekrotize Periodontitis	14
2.3.4. Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis	14
2.4. PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİ.....	16
2.5. DİABETES MELLİTUS	18
2.5.1. Tanım	18
2.5.2. Tanı Kriterleri	19
2.5.3. Diabetes Mellitus Semptomları	20
2.6. DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI	21
2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	21
2.6.1.1. Fizyopatoloji/Etiyoloji	21
2.6.1.2. Özellikleri	22
2.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	22

2.6.2.1.Fizyopatoloji/Etiyoloji	22
2.6.2.2. Özellikleri	23
2.6.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	23
2.7. PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	23
2.8. ENDOPLAZMİK RETİKULUM	26
2.9. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ.....	26
2.9.1.Katlanmamış Protein Yanıtı.....	27
2.10. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNDE KİLİT UNSURLAR	28
2.10.1. Ana Regülatör GRP78 (Glukozla düzenlenen protein 78)	28
2.10.2. PERK Sinyal Yolağı	29
2.10.3. IRE1 Sinyal Yolağı	32
2.10.4. ATF6 Sinyal Yolağı.....	33
2.11. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNDE APOPTOZ MEKANİZMALARI	34
2.12. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLE PERİODONTİTİS ARASINDAKİ İLİŞKİ	38
2.13. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLE DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ	40
3. MATERYAL METOD	43
3.1.Hasta Seçim Kriterleri	43
3.2.Peridontitis Teşhis Kriterleri.....	44
3.3.Diyabetes Mellitus Teşhis Kriterleri.....	44
3.4. Periodontal Değerlendirmeler.....	44
3.5. Diş Eti Örnekleri Homojenizasyonu.....	46
3.6. PZR Analizi	46
3.7. Western Blot Analizi	47
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR.....	49
4.1. PZR Bulguları	50
4.1.1. GRP78 mRNA Ekspresyonu	50
4.1.2. PERK mRNA Ekspresyonu	51
4.1.3. eIF2 α mRNA Ekspresyonu.....	52
4.1.4. ATF4 mRNA Ekspresyonu.....	53

4.2. Western Blot Bulguları	54
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR	68
EK-1.....	99
EK-2.....	100
ÖZGEÇMİŞ	101



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.: Periodontitis-Evreme Sistemi.....	9
Tablo 2.2.: Periodontitis-Derecelendirme Sistemi.....	13
Tablo 2.3.: Evreme ve Derecelendirme Sisteminin Uygulanması.....	16
Tablo 2.4.: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 3.1.: Primer Antikorların Baz Dizilimleri.....	47
Tablo 4.1.: Çalışma gruplarında demografik veriler ve klinik ölçümler.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.: Periodonsiyum.....	3
Şekil 2.2.: Periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis ilişkisi.....	7
Şekil 2.3.: Periodontal Tedavi Fazları.....	18
Şekil 2.4.: PERK-Bağımlı Katlanmamış Protein Yanıtı.....	31
Şekil 2.5.: PERK, IRE1 ve ATF6 Yolağı.....	33
Şekil 2.6.: ER stres aracılı apoptoz.....	37
Şekil 4.1.: GRP78 mRNA Ekspresyonu.....	50
Şekil 4.2.: PERK mRNA Ekspresyonu.....	51
Şekil 4.3.: eIF2 α mRNA Ekspresyonu.....	52
Şekil 4.4.: ATF4 mRNA Ekspresyonu.....	53
Şekil 4.5.: Western Blot Görüntüleri.....	54

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- AGE: İleri Glikasyon Son Ürünü
- AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
- Apaf-1: Apoptotik Peptidaz Aktifleştirici Faktör 1
- APG: Açlık Plazma Glikoz Düzeyi
- ASK1: Apoptoz Sinyal Ayarlı Kinaz 1
- ATF4: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4
- ATF6: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6
- Bak: Bcl-2 Antagonist Killer 1
- Bax: Bcl-2 ilişkili X proteini
- Bcl-2: B Hücreli Lenfoma-2
- Bid: BH3 ile etkileşen alan ölümü agonisti
- Bim: Bcl-2 ile etkileşen hücre ölümü aracısı
- CHOP: CCAAT arttırıcı bağlayıcı homolog proteini
- DKA: Diabetik Ketoasidoz
- DM: Diabetes Mellitus
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- eIF2 α : Ökaryotik başlatma faktörü 2 alfa
- ELİSA: Enzime bağlı immünosorban deneyi
- ER: Endoplazmik Retikulum
- ERİB: ER ile ilişkili bozulma
- Gİ: Gingival indeks
- GRP78: Glukozla düzenlenen protein 78
- GRP94: Glukozla düzenlenen protein 94
- HbA1C: Hemoglobin A1C
- HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein
IRE1: İnositol gerektiren kinaz/endoribonükleaz 1
IRS-1: İnsülin alıcı substratı-1
JNK: c-Jun N-terminal kinaz
KAK: Klinik ataçman kaybı
KPY: Katlanmamış protein yanıtı
LPS: Lipopolisakkarit
MCP-1: Monosit kemo çekici protein-1
MKH: Mezenkimal kök hücre
mRNA: Mesajcı RNA
NF-κB: Nükleer Faktör kappa B
Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
PBA: 4-fenil bütirik asit
PDL: Periodontal ligament
PERK: PKR-benzeri ER kinaz
PG: Plazma Glikoz Düzeyi
PI: Plak indeksi
PKR: Çift zincirli RNA ile aktive edilen protein kinaz
PPAR: Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA: Ribonükleik asit
RNaz: Endoribonükleaz
ROT: Reaktif oksijen türleri
SK: Sondlamada Kanama
TLR 4: Toll benzeri reseptör 4

TNFR: Tümör nekroz faktör reseptörü

TRAF2: TNFR ile ilişkili faktör 2

TUDCA: Taurin ile konjuge edilmiş ursodeoksikolik asit

XBP1: X kutusu bağlayıcı protein 1

°: Derece

°C: Derece Celsius

%: Yüzde

g: Gravite

mm: Milimetre

mg: Miligram

L: Litre

1. GİRİŞ

Periodontitis, mikrobiyal dental plağın neden olduğu diş destek dokularının yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin ileri evrelerinde diş mobiliteleri ve diş kayıpları görülebilir, bu da çiğneme fonksiyonunun kaybı ve estetiğin bozulmasıyla sonuçlanabilir. Bu sebeple periodontitis büyük bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Papapanou ve ark., 2018).

Diabetes Mellitus (DM), kusurlu insülin üretimi, insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması veya her ikisi ile ilişkili hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik bozukluktur (Schmidt, 2018).

Periodontitis 90'lı yılların başında "DM'nin altıncı komplikasyonu" olarak tanımlanmıştır, 2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği periodontal hastalığın DM'li bireylerde sıklıkla görüldüğünü bildirmiştir (Löe, 1993; "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," 2003). Periodontitis patogenezi, patojen bakteriler ile konak yanıtının etkileşimi sonucu meydana gelen bir süreçtir. Konak cevabının periodontal yıkım mekanizmasının en önemli faktörü olduğu gösterilmiştir (Armitage, 1999). Konağın savunma mekanizmasını olumsuz etkileyen bir hastalık olan DM ile periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki vardır (Taylor, 2001). DM'nin, periodontal dokularda; gingival enflamasyonun, derin periodontal ceplerin, klinik ataçman kaybının ve kemik yıkımının artmasında etkili bir rolü vardır (Mealey ve Oates, 2006). Aynı zamanda retinopati, diyabetik nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi oral olmayan DM komplikasyonlarının prevalansı ve şiddeti periodontitis şiddeti ile ilişkilidir (Karjalainen ve ark., 1994; Moore ve ark., 1999; Moore ve ark., 1998; Thorstensson ve ark., 1996).

Endoplazmik retikulum (ER), organel hedefli proteinlerin sentez ve katlanma yeridir (Zhao ve Ackerman, 2006). Fizyolojik ve/veya patolojik durumlarda ER lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir ve bu durum ER stres olarak tanımlanır (Rutkowski ve Kaufman, 2004).

Protein katlanmasını etkileyen kronik hastalıklardan, periodontitis ve DM’de anormal olarak aktive edilmiş olan bağışıklık yanıtı ve metabolizması ile hücresel stresin ER stresini tetikleyebileceği kabul edilmektedir (Yamada ve ark., 2015). Dolayısıyla bu ‘Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi’ çalışmasında DM ve periodontitis hastalarının diş eti dokularında ER stresin araştırılması amaçlanmıştır.



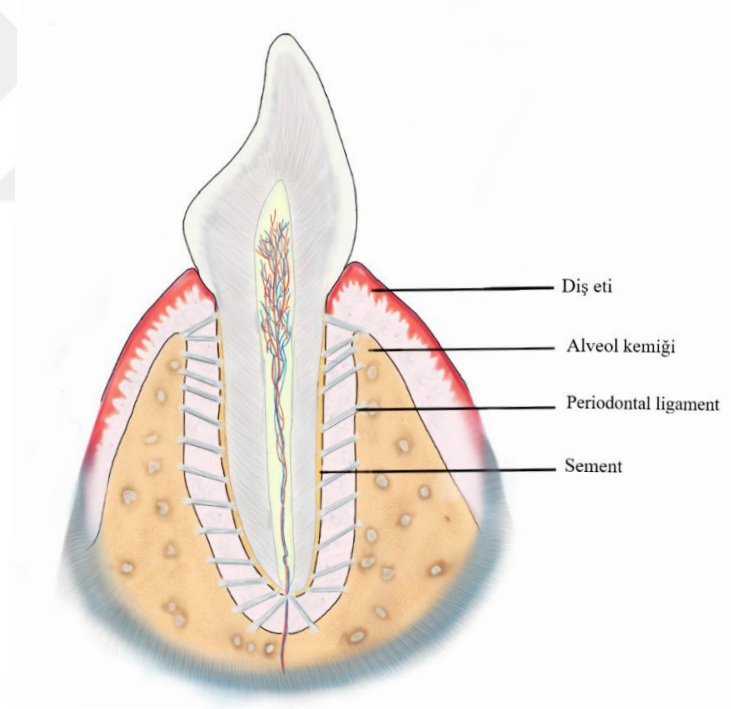
2.GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSİYUM

Periodonsiyum dört temel bileşenden oluşur;

1. Diş eti
2. Alveol kemiği
3. Periodontal ligament
4. Sement.

Bu bileşenler farklı yapıda olsalar da, işlev sırasında bir bütün olarak fonksiyon görürler (Bartold ve ark., 2000). Bu dokular ve bileşenleri Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1.: Periodonsiyum

Dişlerin maksilla ve mandibulada kemik dokusuna bağlanması ve çiğneme mukozasının yüzey bütünlüğünün korunması periodonsiyumun ana fonksiyonudur (Lang ve Lindhe, 2015).

Diş eti, dişin kole bölgesini ve alveol kemiği mine-sement sınırına kadar sıkıca saran mercan pembesi renkte, keratinize sert bir dokudur. Periodontal dokuları mekanik ve mikroorganizma tehditlerinden koruyan bir yapıdır ayrıca periodontal patojenlerin derin bölgelere penetrasyonunu engellemek için bir bariyer görevi görür (Newman ve ark., 2011). Diş eti yüzey epiteli ve bağ dokusu, periodontal hastalıkların gelişiminde konak kaynaklı erken savunma cevabının oluşturulmasından ve düzenlenmesinden sorumludur (Bartold ve ark., 2000).

Alveol kemiği; maksilla ve mandibulanın diş destekleyen, diş soketlerini oluşturan bölümüdür. Çiğneme kuvvetleri ve diş kaybı gibi sebeplerle alveol kemiğinde remodeling görülebilir (Saffar ve ark., 1997). Dişlerin gelişimi ve sürmesiyle birlikte oluşur, diş kaybı sonrası yavaş ilerleyen bir süreçte kaybolur (Newman ve ark., 2011).

Periodontal ligament (PDL), diş kökünü çevreleyerek alveol kemiğinin iç duvarına bağlanan; karmaşık, vasküler ve yüksek hücresel bağ dokusundan oluşur. Genişliği yaklaşık 0,2 mm'dir (Newman ve ark., 2018). PDL'nin fonksiyonları şunlardır:

- Yumuşak doku oluşturarak mekanik kuvvetlerin damar ve sinirlere zarar vermesini engellemek,
- Oklüzal kuvvetlerin dişlerden alveol kemiği yoluyla dağıtılması,
- Dişlerin alveol soketine tutunması,
- Diş-diş eti dokularının ilişkilerinin korunması,
- Oklüzal kuvvetlere karşı direnç sağlanması,
- Sement, alveol kemiği ve diş etinin vaskülarizasyonu,
- Trigeminal yolaklar aracılığıyla dokunma, basınç ve ağrı duyularının iletilmesi (Newman ve ark., 2018).

Sement, diş köklerinin dentin yüzeyini örten, avasküler sert bir dokudur (Gottlieb, 1942). PDL'nin terminal bölümü sement içerisine gömülü halde bulunmaktadır (Newman ve ark., 2011).

2.2. PERİODONTİTİS

Periodontal hastalıklar periodonsiyumu etkileyen kronik enflamatuvar hastalıklardır ve primer etiyolojik ajan mikrobiyal dental plaktır (Mealey ve Klokkevold, 2006). Dental biyofilm tarafından başlatılan enflamasyonda çeşitli sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri görev alır. Sonuç olarak çift yönlü konak-mikrobiyal etkileşim ortaya çıkar (D'aiuto ve ark., 2005). Konak savunmasındaki farklılıklar, periodontal hastalık şiddetinin bireyler arasında farklılık göstermesine neden olur (Mealey ve Klokkevold, 2006).

Periodontal hastalıklar arasında gingivitis ve periodontitis bulunur (Fox, 1992). Gingivitis; dental biyofilm birikimi ile diş etinde kızarıklık, ödem, sondlamada kanamanın olduğu ve radyografide kemik kaybının gözlenmediği periodontal bir hastalıktır (Huang ve ark., 2016). Periodontitis ise, spesifik mikroorganizmaların veya spesifik mikroorganizma gruplarının neden olduğu dişlerin destekleyici dokularının yıkımı ile karakterize kronik enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanır (Wolff ve ark., 1994). Primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına karşın genetik, çevresel etken ve risk faktörleri gingivitisin periodontitis tablosuna geçişini etkilemektedir (yaş, cinsiyet, sistemik durum, oral hijyen alışkanlığı, sigara kullanımı vb.). Yani gingivitis periodontitis için önemli bir risk faktörüdür ve gereken bir ön koşul olarak kabul edilmektedir (Genco ve Borgnakke, 2013; Kornman, 2008).

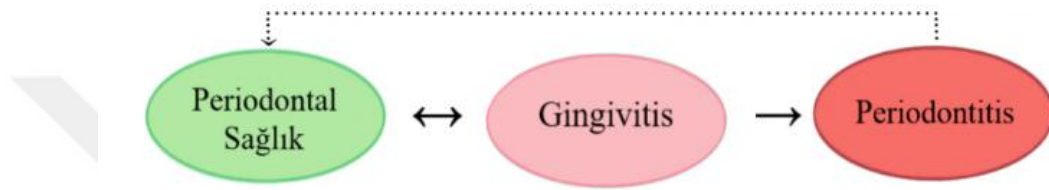
Periodontitisi gingivitisten ayıran klinik özellik, PDL'nin ve radyografik olarak değerlendirilen alveol kemiğin enflamatuvar yıkımı sonucu klinik olarak saptanabilir ataçman kaybının varlığıdır. Ataçman kaybına genellikle periodontal cep oluşumu, alveol kemiğin yoğunluğundaki ve yüksekliğindeki azalmalar eşlik eder (Newman ve ark., 2018).

Periodontal cep, bir periodontal sond kullanılarak değerlendirilir. Gingivitis veya periodontal hastalıkta, tanı ve tedavi planlaması için sondlamada kanamanın birincil parametreler arasında olması gerektiği kabul edilmiştir. Bu nedenle, periyodik sağlığın doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve hastalığın ilerlemesini önlenmek için sondlamada kanamanın olduğu bölgeler düzenli olarak planlanan aralıklarla ölçülmelidir (Tonetti ve ark., 2018). Renk, konturdaki değişiklikler ve sondlamada kanama gibi klinik enfeksiyon belirtileri her zaman devam eden ataçman kaybının göstergesi olmayabilir. Bununla birlikte, kontrol seanslarındaki sondlamada kanama, enfeksiyon varlığının güvenilir bir göstergesidir. Ayrıca kanamanın olduğu bölgeler sonraki ataçman kaybı bakımından artmış risk bölgeleridir. İleri dönem periodontitis vakaları, diş etinde eritem ve ödem, diş eti kanaması, diş eti çekilmesi, diş mobilitesi, dişin patolojik migrasyonu, periodontal ceplerden pü akışı ve diş kaybı ile karakterizedir (Fox, 1992; Fox ve ark., 1994; Kelly ve ark., 1998)

Periodontitis genellikle yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Ancak meydana gelen doku yıkımı çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Erken aşamalarda, durum tipik olarak asemptomatiktir; genellikle ağrılı değildir ve birçok hasta diş mobilitesi olana kadar bu durumun farkında değildir (Fox, 1992; Fox ve ark., 1994; Kelly ve ark., 1998).

Gingivitisi olan bir hastanın tedavi edilebileceği, düşük seviyede diş eti enfeksiyonunun ve hastalığın sağlıklı bir duruma geri dönebileceği, ancak

periodontitisli bir hastanın ömür boyu bir periodontitis hastası olduğu düşünülmesi gerektiği ve hastalığın nüksetmesini önlemek için ömür boyu destekleyici bakım gerektirdiği 2017 Dünya Çalıştay'ında vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, 2017 Dünya Çalıştay'ında yapılan sınıflandırmada periodontitis hastalarının, periodontal olarak sağlıklı bireylere dönüşebileceği de yer almaktadır (Chapple ve ark., 2018).



Şekil 2.2.: Periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis ilişkisi

2.3. PERİODONTİTİS SINIFLAMASI

2017 Dünya Çalıştay'ında periodontal hastalıkların patofizyolojisine göre sınıflandırılmasında, evreleme ve derecelendirme sistemi kullanılmıştır (Newman ve ark., 2018). 1999 sınıflamasından revize edilen bu sınıflandırma sisteminde, periodontitisin önceki dört alt kategorisi üçe basitleştirilmiştir:

1. Periodontitis (Daha önce kronik veya agresif olarak kabul edilir.)
2. Nekrotize periodontitis,
3. Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis (Caton ve ark., 2018).

Kategoriden bağımsız olarak:

- İnterproksimal ataçman kaybı iki veya daha fazla bitişik olmayan dişte tespit edilirse,

- Bukkal veya oral ataçman kaybı ≥ 3 mm, periodontal cep ≥ 3 mm tespit edilirse, klinik bağlamda bir periodontitis vakası olarak kabul edilir (Caton ve ark., 2018). Fakat ataçman kaybı, periodontitis ile ilgili olmayan nedenlerden kaynaklanabilir:

- a. Travmatik kökenli diş eti çekilmesi,
- b. Dişin servikal bölgesine kadar uzanan çürük,
- c. Üçüncü moların malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili olarak ikinci moların distalinde ataçman kaybı varlığı,
- d. Sulkustan drene olan endodontik lezyon
- e. Vertikal kök kırığı oluşumu (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1. Evreleme Sistemi

Evreleme sistemi hastalığın şiddetine, yönetiminin kompleksliğine ve hastalığın boyut ve dağılımına bağlıdır:

Şiddet: Tanıda mevcut olan periodontal bozulma derecesi uzun süredir bireysel periodontitis vakasının anahtar tanımlayıcısı olarak kullanılmaktadır. 1999 vaka tanımlama sistemi de şiddete dayanmaktadır. Şiddete göre sınıflandırmanın gerekçesi en az iki önemli boyutu kapsar: yönetimin kompleksliği, hastalığın boyut ve dağılımı (Tonetti ve ark., 2018).

Yönetimin kompleksliği: Vaka kompleksliği faktörlerinin açık bir şekilde belirlenmesi, bir vakanın optimum sonuçlar için ihtiyaç duyabileceği yetkinlik ve deneyim düzeyini tanımlamaya yardımcı olur (Tonetti ve ark., 2018).

Boyut ve dağılım: Tespit edilebilir periodontal bozulma ile diş sayısı ve dağılımı mevcut sınıflandırma sistemlerinin bir parçası olmuştur. Etkilenen diş sayısı (mevcut dişlerin yüzdesi olarak) 1999 sınıflamasında kronik periodontitis vakalarını tanımlamak için kullanılırken, lezyonların dağılımı (molar-kesici bozulma paterni) agresif periodontitis için birincil tanımlayıcı olarak kullanılmıştır (Armitage, 1999; Lang ve ark., 1999; Lindhe ve ark., 1999; Tonetti ve Mombelli, 1999). Bu bilgiyi sınıflandırma sisteminde tutmanın gerekçesi, belirli periodontitis modellerinin spesifik konak biyofilm etkileşimi hakkında dolaylı olarak bilgi sağlamasıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2.1.: Periodontitis-Evrelleme Sistemi (Tonetti ve ark., 2018)

EVRE	PERİODONTİTİS	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddet	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı
Komplekslik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II – III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş(10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve Dağılımı	Lokalize (≤%30 diş) Generalize(≥%30 diş) Molar-İnsizal Bölge				

*KAK: Klinik Ataçman Kaybı

2.3.1.1. Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır bölgesidir ve ataçman kaybının erken aşamalarını temsil eder. Gingivitis ve biyofilm disbiyozunun devam etmesine yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Periodontal sondlama, erken klinik ataçman kaybını (KAK) belirlemede yetersiz kalabilmektedir; tükürük biyobelirteçleri ve/veya yeni görüntüleme teknolojileri kullanımı evre I periodontitisin erken saptanmasını arttırabilir. İnterdental KAK en fazla 1-2 mm'dir ve radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15'i geçmez. Periodontitis kaynaklı diş kaybı yoktur. Sondlama derinliği 4 mm veya daha azdır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.2. Evre II Periodontitis

Evre II, klinik periodontal muayenede, periodontitisin diş destek dokularındaki karakteristik hasarlarını tanımlayan yerleşik periodontitisi temsil eder. Hastalık sürecinin bu aşamasında, düzenli kişisel bakım ve standart tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durması beklenir, yönetim birçok vaka için nispeten basittir. Fakat Evre II hastanın standart tedavi protokollerine cevabının dikkatle değerlendirilmesi önemlidir, hastalığın derecesi ve verdiği tedavi yanıtına göre daha ileri tedavi protokolleri uygulanabilir. İnterdental KAK en fazla 3-4 mm'dir ve radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15-33 arasındadır. Periodontitis kaynaklı diş kaybı yoktur. Sondlama derinliği 5 mm veya daha azdır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.3. Evre III Periodontitis

Evre III periodontitiste, belirgin ataçman kaybı söz konusudur ve ileri tedavi protokolleri uygulanmadığında diş kaybı meydana gelebilir. Evre III, kökün orta üçlüsüne kadar uzanan kemik defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, komplike derin periodontal lezyonların varlığı, periodontal diş kaybı öyküsü ve diş kaybı sonrası implant yerleştirilmesini zorlaştıran lokal kret defektlerinin varlığı ile karakterizedir. Diş kaybı olasılığına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur. Kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanan radyografik kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis nedeniyle en çok 4 diş kaybı vardır. Sondlama derinliği 6 mm veya daha fazla, vertikal kemik kaybı ise 3 mm veya daha fazladır. II. ya da III. derece furkasyon tutulumu ve orta derece kret defekti vardır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.4. Evre IV Periodontitis

Evre IV periodontitiste periodontal destek hasarı çok fazladır. Hastalık kontrol altına alınmazsa, yeterli ve uygun tedavi uygulanmazsa dentisyon kaybı riski vardır. Önemli sayıda diş kaybına neden olabilir ve bu da çiğneme fonksiyonu kaybıyla sonuçlanabilir. Sekonder oklüzal travma ve diş hipermobilitesi sıklıkla görülür. Vaka yönetimi genellikle çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu/restorasyonunu gerektirir. Bu evre, kökün apikal kısmına kadar uzanan ve/veya çoklu diş kaybı öyküsü olan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. İnterdental bölgede KAK 5 mm veya daha fazladır, radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanır. Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kaybı mevcuttur (Tonetti ve ark., 2018).

Standart bir periodontal sond ile ataçman kaybını ölçerken ölçüm hatası göz önüne alındığında, yeni önerilen klinik tanım olarak erken periodontitis vakalarının

gingivitis olarak yanlış sınıflandırılmasını önlemek için belirli bir ataçman kaybı eşiğini şart koşmamaktadır. Periodontal enflamasyon önemli bir klinik parametre olmakla birlikte, sondlamada kanamanın varlığı periodontitis sınıflandırmasını, tanısını veya şiddetini değiştirmez (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.2. Derecelendirme Sistemi

Derecelendirme sisteminde (A,B,C), ilerleme hızı, daha fazla ilerleme riskinin değerlendirilmesi, tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi ve hastalığın hastanın genel sağlığını olumsuz etkileme riskinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere biyolojik özellikler hakkında daha fazla bilgi içerir (Tonetti ve ark., 2018).

Bir sınıflandırma sisteminin en önemli yönlerinden biri, periodontitisin ilerleme hızındaki değişikliği doğru bir şekilde açıklamasıdır. Bu kritere ilişkin endişe, çoğunlukla doğrudan kanıt yokluğunda ilk muayenede ilerleme oranının nasıl değerlendirileceği üzerine olmuştur (Tonetti ve ark., 2018). Tanınan risk faktörleri daha önce periodontitis sınıflandırma sistemine dahil edilmemiştir. Risk faktörlerinin periodontitis ve tedavisine yanıtının nasıl etkilendiğine dair gelişmiş bilgi, periodontitis sınıflandırmasında risk faktörlerinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (Chambrone ve ark., 2010; McGuire ve Nunn, 1996, 1999; Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2.2.: Periodontitis-Derecelendirme Sistemi (Tonetti ve ark., 2018)

DERECE			Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızla ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı%/yaş	<0,25	0,25 – 1,0	> 1,0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		DM	Normal	HbA1C <7.0 olan DM hastası	HbA1C ≥7.0 olan DM hastası
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

*HbA1C: Hemoglobin A1C

Derece A, 5 yıldan fazla sürede gözlenen radyografik kemik kaybı ya da KAK yoktur. Hastalarda kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0,25'ten azdır. Fazla miktarda biyofilm bulunur ama düşük seviyede yıkım söz konusudur. Hastalarda DM ve sigara kullanımı öyküsü yoktur. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi 1 mg/L'den azdır (Tonetti ve ark., 2018).

Derece B, 5 yıldan fazla sürede gözlenen radyografik kemik kaybı veya KAK 2 mm'den azdır. Hastalarda kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0,25-1,0 arasındadır. Biyofilm miktarı ile orantılı bir yıkım vardır. Hastalarda günlük sigara kullanımı 10

sigaradan daha azdır. DM öyküsü olan hastalarda hemoglobin A1C (HbA1C) %7'den düşüktür ve hsCRP seviyesi 1-3 mg/L arasındadır (Tonetti ve ark., 2018).

Derece C, 5 yıldan fazla sürede gözlenen radyografik kemik kaybı veya KAK 2 mm ve üzerindedir. Hastalarda kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 1'den fazladır. Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım vardır. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini işaret eder. Hastalarda günlük sigara kullanımı 10 sigaradan fazladır. DM hastalarında HbA1C %7 veya daha fazladır ve hsCRP seviyesi 3 mg/L'den fazladır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.3. Nekrotize Periodontitis

Nekrotize periodontitis, belirgin bir bakteri istilası ve epitelde ülser ile karakterize enflamatuvar bir süreçtir. Nekrotize periodontitis, interdental papil nekrozu, diş eti kanaması, ağız kokusu, ağrı ve hızlı kemik kaybı ile karakterize belirgin bir patofizyolojiye sahiptir. Nekrotize periodontal hastalıklar ve koşullar, konak bağışıklık sisteminde ciddi bozulma ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)/AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, ciddi yetersiz beslenme veya viral enfeksiyon gibi durumlar yatkınlığa sebep olabilir (Herrera ve ark., 2018).

2.3.4. Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis

Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis, hastalığın çok faktörlü etiyolojisini, hastalığın risk ve yönetiminin komplekslik seviyesini dikkate alır. Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis kategorisi, sınıflandırılmış periodontitis vakalarının üçte birinden fazlasını oluşturur. Bu sistemik hastalıkların, periodontal

enflamasyon üzerindeki etkisi ile periodontal doku kaybı üzerinde büyük bir etkisi vardır (Albandar ve ark., 2018).

Sistemik hastalıklar ve durumlar periodontitise duyarlılığı arttırabilir, aynı zamanda periodontal hastalıklar da sistemik sağlığı önemli derecede etkileyebilir (Mealey ve Klokkevold, 2006). Sistemik bozukluklar, immünolojik cevabı (örn. lökosit adezyon eksikliği sendromları), oral mukozayı, diş eti dokusunu (örn. Epidermolizis Bülloza), bağ dokularını (örn. Sistemik Lupus, Ehlers-Danlos sendromu), metabolik veya endokrin bozuklukları (örn. obezite, osteoporoz, DM) etkileyerek periodontal enflamasyonu etkileyebilir. Benzer şekilde, sistemik enflamatuvar hastalıklar periodontal sağlığı ve periodontitisin patogenezi etkileyebilir (Albandar ve ark., 2018).

Periodontitis kategorisinin ayırıcı tanısı, nekrotize periodontitisin hikayesine ve spesifik bulgularına ya da bağışıklık yanıtını değiştiren bir sistemik hastalığın varlığına veya yokluğuna dayanır. Bu durumlar dışındaki kriterleri karşılayan periodontitis klinik vakalarına periodontitis tanısı konulmalı ve daha sonra bir evreleme ve derecelendirme sistemi kullanılarak karakterize edilmelidir (Tonetti ve ark., 2018).

Bir hastanın periodontitis tanısında evrelemesi ve derecelendirilmesi adım adım Tablo 2.3.'te açıklanmaktadır.

Tablo 2.3.: Evreleme ve Derecelendirme Sisteminin Uygulanması (Tonetti ve ark., 2018)

Adım 1: Hastalığı belirlemek için genel olarak değerlendirme	○ Full-mouth sondlama derinlikleri ○ Full-mouth radyografler ○ Kaybedilen diş Hafif ve orta derecede periodontitis tipik olarak evre I veya evre II olacaktır.
Adım 2: Evre Belirleme	Hafif ve orta derecede periodontitis için (tipik olarak Evre I veya Evre II): ○ KAK varlığının doğrulanması ○ Periodontitis kaynaklı olmayan faktörlerin elimine edilmesi ○ Maksimum KAK veya radyografik kemik kaybının belirlenmesi ○ Radyografik kemik kaybı paternlerinin doğrulanması Orta ve şiddetli periodontitis için (tipik olarak Evre III veya Evre IV): ○ Maksimum KAK veya radyografik kemik kaybının belirlenmesi
Adım 3: Derece Belirleme	○ Radyografik kemik kaybının yaşa göre hesaplanması ○ Risk faktörlerinin değerlendirilmesi (sigara, DM) ○ Detertraj ve kök yüzeyi düzlemesi ile plak kontrolüne yanıtı ○ Ayrıntılı risk değerlendirmesi yapılması
Adım 4: Tedavi Planı	Evre I veya evre II, Derece A veya Derece B: ○ Standart cerrahi gerektirmeyen periodontal tedavi Evre III veya evre IV: ○ Kompleks ve/veya multidisipliner tedavi

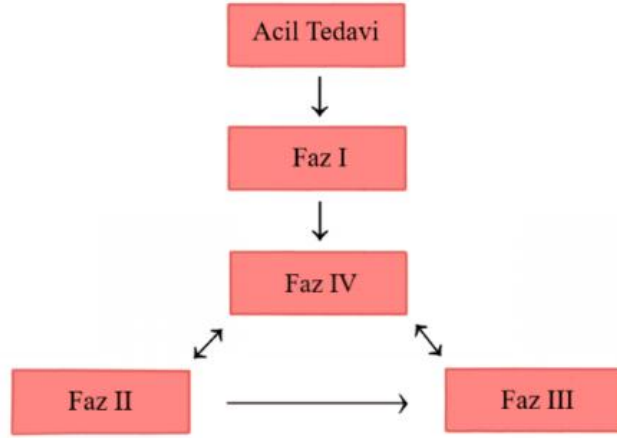
2.4. PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Periodontal hastalıkların teşhis ve prognozunun belirlenmesinden sonra tedavi planlaması yapılır. Amaç, sağlıklı bir periodontal ortamda fonksiyonel bir dentisyon oluşturmak ve bu durumu devam ettirmek için gerekli tüm işlemlerin düzenlenmesidir (Newman ve ark., 2018).

Hastada öncelikle acil olarak yapılması gereken işlemler yapılır. Bu işlemler, ağrının giderilmesi, akut enfeksiyon tedavisi, travmatik lezyon tedavisi ve defektif restorasyonların düzeltilmesidir. Kapsamlı periodontal değerlendirme yapılarak prognozu kötü olan dişlerin çekilmesi gerekir (Newman ve ark., 2018).

Cerrahi olmayan tedavi, Faz I tedavi, periodontal tedavinin ilk basamağıdır. Gingival ve periodontal hastalığın sebebi olan etiyoloji ortadan kaldırılır yani amacı hastalığın ilerlemesini durdurmak ve dentisyonu sağlıklı hale getirmektir. Faz I tedavi,

ağız hijyeninin değerlendirilmesi ve eğitimi, subgingival ve supragingival detertrajı, kök yüzeyi düzlemesini, gingival ve subgingival küretajı, kusurlu restorasyonların düzeltilmesini ve çürük lezyonlarının tedavisini içermelidir. Gingival enflamasyonun primer etiyolojik ajanı mikrobiyal dental plak olduğu için günlük plak kontrolünün hasta tarafından sağlanması tedavinin birincil hedefidir ve plak birikimini arttıran lokal faktörlerin elimine edilmesi çok önemlidir. Faz I tedavi planından önce; hastanın genel sağlık durumu ve tedaviye toleransı, mevcut dişlerin sayısı, subgingival diştaşı varlığı ve miktarı, cep derinliği ve ataçman kaybı gibi durumlar dikkate alınmalıdır. Diş taşlarının uzaklaştırılmasında; kretuvarlar, küretler, ultrasonikler veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Tedaviden sonra enflamatuvar hücre sayısında azalma, eritem ve ödem gibi enflamasyonun klinik belirtilerinde azalma görülmektedir. Faz I tedavi sonrasında 5 mm ve daha fazla ataçman kaybı ve cep derinliği varlığında cerrahi periodontal tedavi (Faz II tedavi) planlanmalıdır. Faz II tedavide periodontal operasyonlar (mukogingival cerrahiler, kuron boyu uzatma vb.), implant uygulaması ve endodontik tedaviler yer almaktadır. Faz III tedavide son restorasyonlar yapılır (sabit ve hareketli protezler, geçici dolguların daimi dolgu olarak tamamlanması vb.). İdame fazında (Faz IV tedavi) oral hijyenin tekrar değerlendirilmesi, gerekirse oral hijyen eğitiminin tekrarlanması, hastalık nüksünün değerlendirilmesi, periodontal/restoratif tedavinin tekrar planlanması ve kontrol seans aralıklarının değerlendirilerek sonraki kontrol seansı için plan yapılması gerekir (Newman ve ark., 2018). Periodontal tedavi fazları Şekil 2.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3.: Periodontal Tedavi Fazları

2.5. DIABETES MELLİTUS

2.5.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik seyirli ve sürekli tıbbi bakım gerektiren bir metabolizma bozukluğudur (Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 2008). Hastalığın, kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak ve akut komplikasyon riskini azaltmak için sağlık çalışanlarının ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), 2020).

Türkiye’de 2013 yılında yapılan çalışmada yaklaşık 6,5 milyon kişinin DM hastası olduğu tahmin edilmektedir (Satman ve ark., 2013). Ayrıca 2035 yılına kadar DM hasta sayısının 592 milyona çıkmasının beklendiği bildirilmiştir (Boyle ve ark., 2010).

2.5.2. Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus tanısı dört yöntemden birisi ile konulabilir. DM semptomlarının çok ağır olmadığı durumlar haricinde, tanının sonraki günlerde, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Başlangıçta farklı testler yapılmış ve test sonuçları uyumsuz sonuçlanmış olabilir. Bu durumda sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalıdır ve aynı şekilde sonuç tanısal ise DM tanısı konulmalıdır (Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1999; Selvin ve ark., 2018).

Amerikan Diyabet Derneği'nin DM için önerdiği tanı kriterleri Tablo 2.4.'te özetlenmiştir (ADA, 2020).

Tablo 2.4.: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

APG $\geq$ 126 mg/dL. ($\geq$ 8 saat açlık)
OGTT sırasında 2. saat PG $\geq$ 200 mg/dL. Test, suda çözündürülmüş 75 g susuz glikoz eşdeğerini içeren bir glikoz yükü kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından tarif edildiği gibi yapılmalıdır.
HbA1C $\geq$ %6,5. Test, standartlara uygun bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır.
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glikozu $\geq$ 200 mg/dL.

*APG: Açlık plazma glikoz düzeyi *OGTT: Oral glikoz tolerans testi *PG: Plazma glikoz düzeyi

Standart OGTT yapılması (75 g glukoz), en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen APG düzeyine dayanan tanı yöntemine göre daha spesifik ve hassastır. Fakat bu testin aynı kişide farklı günlerdeki değişkenliğinin yüksek oluşu ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. APG'nin ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi

klirik kullanımıını artırmaktadır. OGTT, APG'den daha az tekrarlanabilir olsa da DM ya da prediyabetin tespiti için daha duyarlıdır. Belirgin bir klinik başlangıcı olan tip 1 DM tanısı için çoğu zaman OGTT yapılması gerekmez (TEMD, 2020) .

Tanı testi olarak HbA1C uzun yıllar önerilmemiştir. Bunun sebebi standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizliklerdir. Ama son yıllarda prognostik önemi ile ilgili kanıtların artması sonucunda HbA1C'nin tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir (Gillett, 2009). Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği, Amerikan Diyabet Birliği ve Uluslararası Diyabet Federasyonu DM tanısı için HbA1C sınır noktasını %6,5 olarak belirlemişlerdir (Gillett, 2009).

2.5.3. Diabetes Mellitus Semptomları

Klasik semptomlar:

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha az görülen semptomlar:

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı enfeksiyonlar
- Kaşıntı (TEMD, 2020).

2.6. DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

Diabetes Mellitus sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Primer (tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM) ve sekonder DM formları vardır. Tip 1 ve tip 2 DM, klinik olarak başlama durumu ve ilerleme süreçleri ile heterojen hastalıklardır. Tip 1 DM'nin, çocuk ve gençlerde diyabetik ketoasidoz (DKA) ya da akut hiperglisemi ile başladığı, Tip 2 DM'nin ise erişkinlerde daha yavaş ve hafif seyirli olarak başladığı kabul edilebilir ancak bazı olgular bu tanıma uymaz. Kesin sınıflamanın yapılması başlangıçta zor olabilir (TEMD, 2020).

2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

2.6.1.1. Fizyopatoloji/Etiyoloji

Tip 1 DM hastalarında mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %10'unda otoimmün olmayan, %90'ında otoimmün β hücre yıkımı vardır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici çevresel faktörler (toksinler, virüsler, emosyonel stres) nedeniyle otoimmünite tetiklenir. İlerleyici β hücre hasarı başlar. Klinik DM semptomları β hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman ortaya çıkar (Özyazar, 2005; Zimmet ve ark., 1994).

Genellikle akut klinik tablo ile karakterize olan tip 1 DM'de, tanı esnasında HbA1C değeri yüksek olmayabilir. Tip 1 DM tanısında HbA1C'ye kıyasla APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (TEMD, 2020).

2.6.1.2. Özellikleri

Hastalık genellikle 30 yaş altında başlar. Hastalığın üç pik dönemi vardır (okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönemi). Polidipsi, ağız kuruluğu, poliüri, açlık hissi, kilo kaybı ve yorgunluk gibi hiperglisemi ile ilişkili semptom ve bulgular akut olarak ortaya çıkar. Tip 1 DM hastaları genellikle normal veya zayıf kilodadırlar ve DKA'ya yatkındırlar (TEMD, 2020).

2.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.6.2.1. Fizyopatoloji/Etiyoloji

○ İnsülin direnci

Hücre-reseptör defekti mevcuttur. Buna bağlı olarak insülin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Özellikle kas ve yağ gibi periferik dokularda insülin etkisi yetersiz kalır (Eizirik ve ark., 2020).

○ İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreastan insülin salgılanması yetersizdir ve karaciğerde ise glukoz sentezi aşırı miktarda artmıştır. Karaciğerde glikoz sentezinin artışından insülin sekresyonu defekti ve kortizol, büyüme hormonu, adrenalın gibi kontra-insüliner hormonlar sorumludur. İnsülin direnci sıklıkla tip 2 DM'nin öncesinden başlar ve uzun süre tabloya hakim olur. İnsülin sekresyonunda azalma ise ileri dönem DM'de ön plandadır (Eizirik ve ark., 2020).

2.6.2.2. Özellikleri

Hastalık genellikle 30 yaş üstü ortaya çıkar, fakat çocukluk ve adolesan dönemlerinde artan obezite nedeni ile tip 2 DM vakalarında artış olmuştur. Genetik yatkınlık mevcuttur. Hastalar genellikle obez veya kiloludur. Birçok hastada asemptomatiktir. Görmede bulanıklık, el-ayak uyuşması, karıncalanma, tekrarlayan enfeksiyonlar veya yara iyileşmesinde gecikmesi gibi şikayetlerle kliniğe başvurabilirler. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir, ama uzun süreli hiperglisemi tablosunda ya da β hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (TEMD, 2020).

2.6.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebeliğe bağlı insülin direnci veya genetik yatkınlık sonucu ortaya çıkar. Genellikle semptomsuzdur ve doğum sonrasında düzelir. Tip 2 DM için risk faktörüdür (Price ve ark., 2020).

2.7. PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Diabetes Mellitus hastalarında, birçok oral değişiklik meydana gelmektedir. Bunlar mukozada kuruluk ve çatlama, tükürük akışının azalması, ağız ve dilde yanma hissi, kandida enfeksiyonları, şeliosis, gingivada büyümeler ve polipler, abse formasyonu, periodontitis ve diş kaybı gibi durumlardır (Newman ve ark., 2002).

Diabetes Mellitus aslında doğrudan gingivitise veya periodontitise neden olmamaktadır. Periodontal dokuların lokal faktörlere karşı yanıtını değiştirerek, periodontal dokuların iyileşmesini geciktirmekte ve kemik rezorpsiyonunu hızlandırmaktadır. DM'li hastalarda gingival enflamasyonun prevalansının ve şiddetinin

yüksek olduğu gösterilmiştir (Cianciola ve ark., 1982; Newman ve ark., 2002). DM konak immünoenflamatuvar reaksiyonlarda ve doku homeostazında değişiklik yaparak periodonsiyumu etkiler. Periodontal enfeksiyonlarda gerekli olan nötrofil, monosit ve makrofaj gibi savunma hücrelerinin fonksiyonunu değiştirir (Southerland ve ark., 2006). DM hastalarında nötrofillerin kemotaksis ve fagositik gibi aktiviteleri azalmıştır bu da bakteriyel proliferasyonla sonuçlanır. Böylece periodontal enflamasyon ve destrüksiyon artar (Iacono ve ark., 1985; Manouchehr-Pour ve ark., 1981).

Periodontitisin DM'nin komplikasyonlarından biri olması araştırmacılarca kabul gören ortak bir hipotezdir (Nassar ve ark., 2007; Southerland ve ark., 2006; Taylor, 2001). DM'nin periodontitis için bir risk faktörü olduğu kesin olarak doğrulanmıştır (Chávarry ve ark., 2009; Khader ve ark., 2006; Salvi ve ark., 2008). DM'li bireylerde periodontitis riski diyabetik olmayan bireylere göre yaklaşık üç kat artmaktadır (Mealey ve Ocampo, 2007). Artmış riskin belirlenmesinde glisemik kontrol seviyesi çok önemlidir. HbA1C düzeyi >%9 olan bireyler, sistemik olarak sağlıklı bireylerden önemli ölçüde daha yüksek periodontitis prevalansına sahiptir (Tsai ve ark., 2002).

Periodontitisin, sadece lokalize oral bir enfeksiyon değil, bireylerin sistemik fizyolojisini değiştirebilen subklinik bir kronik enfeksiyon olduğu kabul edilir (Iacopino, 2001). DM ve periodontitis arasındaki “iki yönlü” ilişkiye çok önem verilmiştir. DM sadece periodontitis için bir risk faktörü değildir, aynı zamanda periodontitisin glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir (Taylor, 2001). Bu hipotez ilk defa Gila Nehri Kızılderili topluluğunda yapılan bir araştırma ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda şiddetli periodontal hastalığın düşük glisemik kontrol için bir risk faktörü olduğu ve insülininden bağımsız DM tedavisinde periodontal tedavinin önemi vurgulanmıştır. Periodontal hastalığın tedavisi sonucunda bu hastalarda

HbA1C değerinde yaklaşık %0,4'lük azalma raporu ile metabolik kontrolün iyileştirilebileceğini kanıtlamışlardır (Taylor ve ark., 1996).

Çeşitli çalışmalar; retinopati, diyabetik nöropati, nefropati, proteinüri ve kardiyovasküler komplikasyonlar da dahil olmak üzere DM ile ilişkili komplikasyonların prevalansının ve şiddetinin periodontitisin şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Karjalainen ve ark., 1994; Moore ve ark., 1999; Moore ve ark., 1998; Thorstensson, Kuylenstierna, ve ark., 1996).

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), enzimatik olmayan kimyasal reaksiyonlar zinciri yoluyla serum ve çeşitli dokularda geri dönüşümsüz olarak oluşan heterojen bir kompleks bileşikler grubudur (Vlassara ve ark., 2008). AGE, romatoid artrit, osteoporoz ve yaşlanma gibi diğer bazı durumların yanı sıra retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyomiyopati gibi diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynar (Singh ve ark., 2014). AGE'ler ile periodontal hastalıkların seyri ve şiddeti arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Pietropaoli ve ark., 2012).

AGE'ler, oksidatif stres ve hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumuna katkıda bulunur (Alikhani ve ark., 2007). AGE'lerin enflamatuvar yanıtı, hiperglisemi ve enflamatuvar sitokinleri indükleyen hücre apoptozunu ve DM'nin indüklediği periodontitis, kemik kaybını ve periodontitis kaynaklı insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2012).

DM'nin ve periodontitisin multifaktöriyel hastalıklar olması, patogenezelelerinin benzerliği, immünolojik ve genetik bazı ortak noktalarının bulunması, hastalıklardan birinin tedavisi ile diğerinde düzelme sağlandığının görülmesi bu iki hastalığın

tedavisinin kombine olarak yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (Al-Mubarak ve ark., 2002; Campus ve ark., 2005).

2.8. ENDOPLAZMİK RETİKULUM

Endoplazmik retikulum (ER), tüm ökaryotik hücrelerde bulunan hayati bir organeldir. Birbirine bağlı, dallanmış membranöz tübüller, veziküller ve çeşitli fonksiyonlara sahip ayrı bir hücre alt bölmesi bulunan sisternalardan oluşur. Granüllü ER'nin, dış yüzeyinde ribozomlar vardır; protein sentezi (membran ve ekstrasellüler matriks proteinleri gibi) ve salgılanmasında önemli bir rol oynar. Granülsüz ER, ribozomsuzdur ve protein sentezinde görev almaz, ancak yağ asitleri ve fosfolipitlerin sentezi, lipid çift katmanlarının birleştirilmesi, karbonhidrat metabolizması ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesi için merkezi bir öneme sahiptir (Alberts ve ark., 2008).

2.9. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

ER oldukça dinamik bir organeldir, fonksiyonları hem hücre içi hem de hücre mikroçevresinde çok sayıda parametrelerden önemli ölçüde etkilenebilir. Örneğin, oksijen (hipoksi) veya glikoz, hipertermi, asidoz, kalsiyum seviyeleri, redoks ortamı, enerji seviyeleri ve diğer faktörler ER'nin düzgün çalışmasını etkileyebilir ve bozabilir, ER stresine sonuçlanır ve ER lümeninde protein katlanmasını etkiler (Schönthal, 2012).

Protein katlanması, şaperon proteinlerinin ve foldazların yanı sıra uygun kalsiyum seviyelerine ve oksitleyici bir ortamın etkileşimine bağlı karmaşık bir süreçtir. ER stresini bu süreci bozar. Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur, bu da katlanmamış protein yanıtı (KPY) adı verilen spesifik bir hücresel sürecin aktivasyonuna yol açar (Malhotra ve Kaufman, 2007; Ron ve Walter, 2007).

2.9.1.Katlanmamış Protein Yanıtı

Katlanmamış, yanlış katlanmış, çözünmeyen veya hasar görmüş proteinlerin birikimi hücresel fonksiyonlara geri dönülemez şekilde zarar verebilir ve böylece hücrenin hayatta kalması için proteotoksik bir tehdit oluşturabilir. Birkaç hücresel mekanizma bu riski iyileştirmek için koordineli olarak işlev görür. Bunlar arasında en önemli olanı, doğru protein katlanması ve genel olarak uygun protein işlemeyi amaçlayan KPY'nin temel işlevidir (Bernales ve ark., 2006).

Bununla birlikte, terminal olarak yanlış katlanan proteinler, yani onarılamayan proteinler, iki ayrı işlemde biri ile hücreden uzaklaştırılır. Birincisi, hasarlı proteinleri sitoplazmaya geri gönderen ve bunları degradasyon ve klerens için proteazoma ileten ER ile ilişkili bozulmadır (ERİB). Diğeri ise, hasarlı proteinlerin diğer hücresel debrislerle birlikte juktanükleer komplekslere sıkıştırılarak otofaji yoluyla geri dönüştürülmesidir (Schönthal, 2012).

Fazlalık veya kusurlu hücresel bileşenlerin geri dönüşümü için hücresel bir mekanizma olan otofaji, ER stresiyle bağlantılı bulunmuştur. Birçok çalışma şiddetli ER stresinin otofajik süreci aktive ettiğini ve tersine otofajinin bloke edilmesinin şiddetli ER stresi ve hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir (Ding ve ark., 2007; Ogata ve ark., 2006; Yin ve ark., 2012; Yorimitsu ve ark., 2006).

ER stresine ultrastrüktürel tepki olarak, ER lümeni belirgin genişleme gösterir. Örneğin, maya hücreleri ER hacmini KPY indüklemeye koşulları altında en az 5 kat genişletmektedir ve benzer etkiler memeli hücrelerinde de in vitro ve in vivo olarak doğrulanmıştır (Bernales ve ark., 2006; Hartley ve ark., 2010; Raposo ve ark., 1995; Welihinda ve ark., 1999; Zuber ve ark., 2004). ER lümeninin bu genişlemesinin,

özellikle ER stresini yönetmek için sentezlenen mediyatörler başta olmak üzere, artan lümenal bileşenleri barındırmak için gerekli olduğu düşünülmektedir (Despa, 2009).

Katlanmamış protein yanıtı, hafif veya kısa süreli strese, başlangıç stresinin nötralizasyonuna veya buna adaptasyonuna yol açan bir yanıt modülünün aktivasyonunu tetiklediği bir dikotomik yin-yang özelliği (ters özelliklerin etkileşimlerinin bir bütün olarak dengede bulunması hali) gösterir. Ancak şiddetli veya uzun süreli strese hücre ölümüne yol açacak bir proapoptotik modülün aktivasyonunu destekler. Her iki durumda da, başlangıç sinyali ER zarı boyunca, sitoplazma yoluyla ve çekirdeğe iletilir. Gen ekspresyon paternlerindeki değişiklikler; adaptasyonu, sağ kalımı ya da apoptozu etkiler (Schönthal, 2012).

2.10. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNDE KİLİT UNSURLAR

2.10.1. Ana Regülatör GRP78 (Glukozla düzenlenen protein 78)

Endoplazmik retikulumun yerleşik proteinleri arasında, GRP78 bulunmaktadır. Kalsiyum bağlama ve protein işleme fonksiyonuna ek olarak, erken ER stres/KPY sinyal yolağının ana başlatıcısı olarak önemli bir rol oynamaktadır (Lee, 2001; Lee ve ark., 1981). Bazal ekspresyona göre önemli ölçüde artmış GRP78 proteini miktarı, hücrel ER stresinin varlığı için yerleşik bir gösterge ve belirteç haline gelmiştir (Healy ve ark., 2009; Luo ve Lee, 2013; Zhang ve Zhang, 2010). GRP78, üyelerinin birçoğu ER içinde şaperon olarak nitelendirilen ısı şok proteini 70 protein ailesine aittir. Streslenmemiş hücrelerde, ER lümenal GRP78'in bir kısmı üç farklı ER transmembran proteinine bağlanır (Glembotski ve ark., 2019).

Günümüze kadar KPY sensörü olarak üç transmembran proteini tanımlanmıştır:

1. Çift zincirli RNA ile aktive edilen protein kinaz (PKR) -benzeri ER kinaz (PERK)
2. İnositol gerektiren kinaz/endoribonükleaz 1 (IRE1)
3. Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) (Fels ve Koumenis, 2006; Ron ve Hubbard, 2008; Sommer ve Jarosch, 2002).

GRP78'in bu proteinlerin ER lümenal alanlarına bağlanması, aktivitelerinin baskılanmasını sağlar ve bu proteinleri inaktif bir durumda tutar. ER stresi ve yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin eş zamanlı birikimi üzerine GRP78, protein katlanması ihtiyacını arttırmak için PERK, IRE1 ve ATF6'dan ayrılır. Sonuç olarak, GRP78'den ayrılma, bu transmembran proteinlerinin üçünün de aktivasyonuna neden olur (Malhotra ve Kaufman, 2007; Parmar ve Schröder, 2012; Ron ve Walter, 2007).

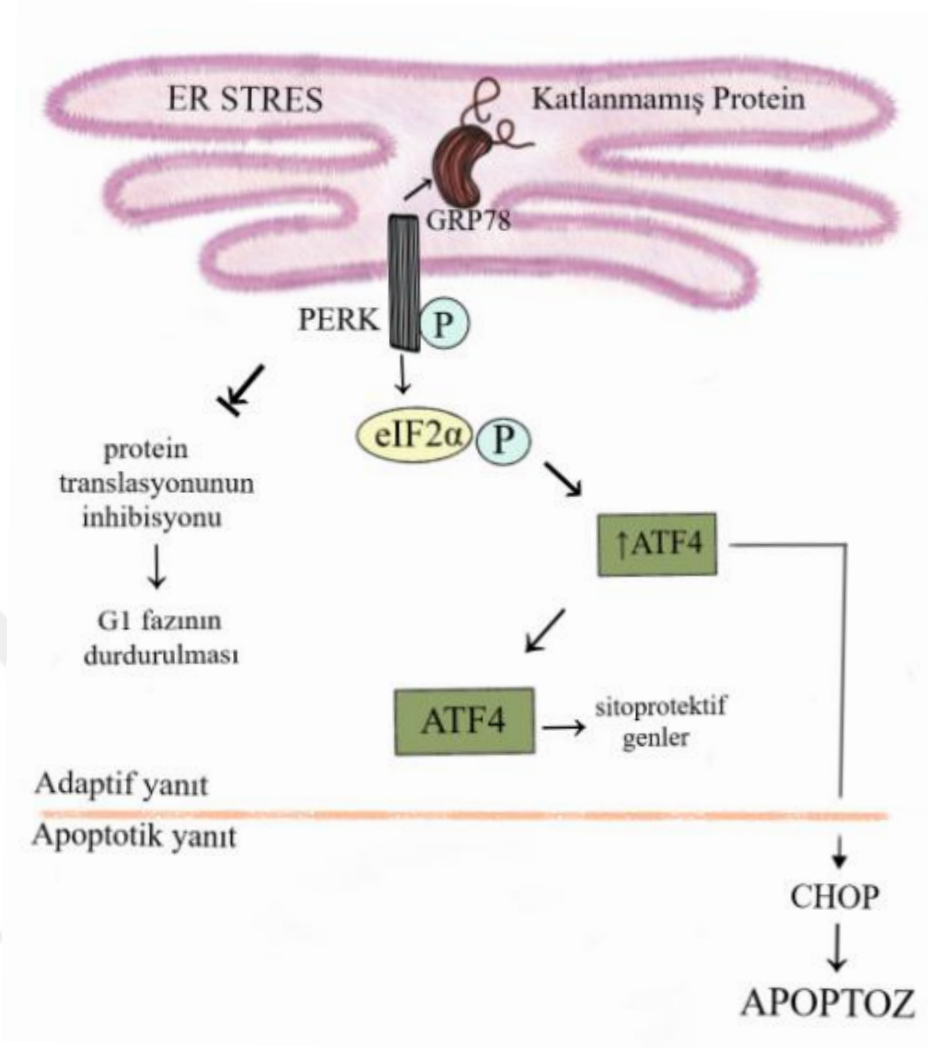
2.10.2. PERK Sinyal Yolağı

PERK aktivasyonu, homodimerizasyonu ve otofosforilasyonu içerir, bunu ana substratının fosforilasyonu, ökaryotik başlatma faktörü 2 alfa (eIF2 α) takip eder. eIF2 α 'nın fosforilasyonu, genel protein sentezini azaltır, böylece birikmiş yanlış katlanmış proteinlerden sitotoksik tehdidin giderilmesini desteklemek için ER'ye protein girişini azaltır (Harding ve ark., 2000).

Aynı zamanda, eIF2 α 'nın fosforilasyonu AUG başlatma kodonu kullanımının etkinliğini değiştirir. İyileşme ve adaptasyonu destekleyen bir dizi genin uyarılmasını sağlayan aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) aynı zamanda paradoksal olarak, uzun süreli ER stresi sırasında, geniş bir gen yelpazesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Fels ve Koumenis, 2006). ATF4 ile düzenlenen genler arasında, aşırı ER

stresi durumunda apoptotik programı başlatmak için önemli olan anahtar transkripsiyon faktörü CCAAT artırıcı bağlayıcı homolog proteini (CHOP) kodlayan gen de mevcuttur (Nishitoh, 2012).

eIF2 α 'nın yanı sıra, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), PERK ile fosforilasyon için ikinci bir substratı temsil eder. Aktivasyon üzerine, bu transkripsiyon faktörü çekirdeğe geçer; antioksidan proteinleri ve detoksifiye edici enzimleri kodlayan genleri aktive eder (Cullinan ve Diehl, 2004). ER stresi, ROT birikimini içerebileceği ve böylece oksidatif stres durumunu destekleyebileceği için Nrf2, redoks homeostazındaki bu tür düzensizliklerle mücadelede kritik bir rol oynar (Cullinan ve Diehl, 2006). Nrf2'nin bu savunmacı rolünün önemi, Nrf2 eksik hücrelerin ER stresine maruz kaldıktan sonra hücre ölümünü büyük ölçüde arttırdığı bulgularıyla vurgulanmıştır (Cullinan ve ark., 2003).



Şekil 2.4.: PERK-Bağımlı Katlanmamış Protein Yanıtı

Normal fizyolojik koşullar altında, ER transmembran reseptörü PERK, GRP78 şaperonları ile ilişkili olduğu için inaktif bir durumda bulunur. ER stresinde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin ER stresini altında birikmesine yanıt olarak GRP78, PERK lümenal alanından ayrılır. Bu, eIF2'nin α alt birimlerini fosforile etme yeteneğine sahip aktif bir kinaz haline gelen PERK'in oligomerizasyonu ve transotofosforilasyonuna yol açar. Sonuç, hücre döngüsünün G1 fazında durmasına neden olan protein translasyonunun baskılanması ve ayrıca hücre homeostazını düzeltmekten sorumlu genlerin ekspresyonunu artıran ATF4'ün translasyonunun indüklenmesidir. Uzun süreli ER stresinde, proadaptif KPY başarısız olduğunda, PERK ayrıca apoptozu destekleyen CHOP'un aktivasyonu yoluyla proapoptotik sinyalleri tetikleyebilir (Rozpedek ve ark., 2016).

2.10.3. IRE1 Sinyal Yolağı

IRE1'in aktivasyonu KPY'nin en fazla korunan sinyalleme dalını temsil eder (Kohno, 2010; Patil ve Walter, 2001). Sitozolik alanında serin/treonin protein kinaz ve endoribonükleaz (RNaz) aktivitesine sahip iki fonksiyonlu bir enzimdir. GRP78 tarafından baskılanmadan salınması, aktivasyon sürecinin bir parçası olarak homodimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu tetikler (Parmar ve Schröder, 2012).

Aktive edilmiş IRE1, X kutusu bağlayıcı protein 1'i (XBP1) kodlayan mRNA'dan 26 bazlık bir parçayı ayırır. Bunun sonucunda eklenmiş XBP1'ler; ERİB ve protein katlanmasında yer alan genlerin ekspresyonunu kontrol eden güçlü bir transkripsiyon faktörünün yanı sıra ER stresi sırasında ER membranlarının genişlemesi için gerekli olan fosfolipitlerin sentezini yönlendiren bir transkripsiyon faktörünün translasyonu ile sonuçlanır (Ron ve Hubbard, 2008; Shaffer ve ark., 2004).

IRE1'in ikinci bir fonksiyonu, hücre ölümü ile ilgili olarak hücre kontrolünde yer alan bir sinyalleme döngüsünün aktive edilmesidir. Burada aktive edilmiş IRE1, tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) ile ilişkili faktör 2 (TRAF2)'yi toplar, bu da apoptoz sinyal ayarlı kinaz 1 (ASK1) ve c-Jun N-terminal kinazın (JNK) aktivasyonu ile sonuçlanır (Nishitoh ve ark., 2002; Urano ve ark., 2000).

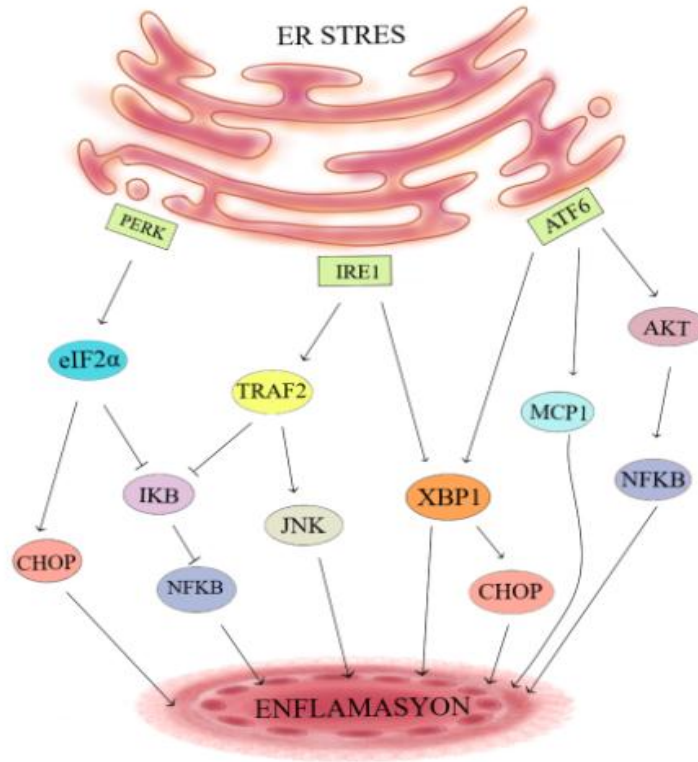
Uzun süreli ER stresi sırasında sürekli JNK aktivitesi, Bcl-2 (B hücreli lenfoma-2) protein ailesinin antiapoptotik üyelerini inhibe eder. Öte yandan JNK, Bid (BH3 ile etkileşen alan ölümü agonisti) ve Bim (Bcl-2 ile etkileşen hücre ölümü aracısı) gibi proapoptotik sadece BH3 içeren proteinleri fosforile ve aktive eder. Bu olaylar bir araya geldiğinde Bax (Bcl-2 ilişkili X proteini) ve Bak (Bcl-2 antagonist killer 1)'in oligomerizasyonuna yol açarak dış mitokondriyal membranın geçirgenliğinin artmasına

ve intrinsik apoptotik sürecin yürütülmesine neden olur (Dhanasekaran ve Reddy, 2008; Jäger ve ark., 2012; R. Kim ve ark., 2006).

2.10.4. ATF6 Sinyal Yolağı

Çekirdeğe translokasyonu sonrasında ATF6, protein katlanmasına, salgılanmasına ve ERİB'e katkıda bulunan bir dizi genin ekspresyonunu uyarır, böylece hücrenin ER stresi ve birikmiş yanlış katlanmış/katlanmamış proteinlerle mücadelesini destekler (Healy ve ark., 2009; Yamamoto ve ark., 2007).

ATF6 ile düzenlenen genlerin örnekleri arasında GRP78 ve GRP94, XBP1 ve CHOP yer alır (Adachi ve ark., 2008; Parmar ve Schröder, 2012; Yoshida ve ark., 2001).



Şekil 2.5.: PERK, IRE1 ve ATF6 Yolağı

2.11. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNDE APOPTOZ MEKANİZMALARI

Apoptotik mekanizmanın ana moleküler bileşenleri, apoptoz sinyalizasyonunun düzenlenmesi için gerekli olan kaspaz adı verilen sistein proteaz ailesi tarafından temsil edilmektedir (Degterev ve ark., 2003). Kaspazlar başlangıçta hücre stresıyla aktive edilen inaktif prokaspaz olarak çevrilirler. Apoptotik sinyal yolundaki konumlarına göre iki farklı sınıfa ayrılırlar. Birinci sınıf; 8, 9 ve 12 kaspazlarını içeren başlatıcı kaspazlardır. İkinci sınıf ise, efektör kaspazlardan oluşur ve bu sınıfın önemli üyeleri kaspaz-3, 6 ve 7'dir. Genel olarak, başlatıcı kaspazlar, hızla apoptoza yol açan kaspaz döngüsünün aktivasyonunda önemli bir rol oynar (Chang ve Yang, 2000; Parrish ve ark., 2013).

Bcl-2 ailesinin proteinleri apoptotik hücre ölümünün iyi karakterize edilmiş düzenleyicileridir (Martinou ve Youle, 2011). Mitokondriyal membranda lokalizedirler ve kaspazların aktivasyonundan sorumludurlar (Breckenridge ve ark., 2003; Tsujimoto, 1998). Bcl-2 gen ailesi, hem ölüm hem de hayatta kalma genleri dahil 20 üyeden oluşur ve üyeleri antiapoptotik ve proapoptotik olmak üzere iki fonksiyonel sınıfa ayrılır (Renehan ve ark., 2001). Antiapoptotik proteinlerin çoğu dört Bcl-2 homolojisi (BH) alanına sahiptir. Aksine, proapoptotik Bcl-2 protein ailesi iki alt sınıfa ayrılır. Bazı proapoptotik Bcl-2 proteinleri (Bax, Bak,) BH1, BH2 ve BH3 alanları içerir, ancak diğer proapoptotik Bcl-2 proteinleri sadece bir konservatif alana, yani BH3'e sahiptir (Coultas ve ark., 2003; Degterev ve ark., 2003; Lomonosova ve Chinnadurai, 2008). Bcl-2 protein ailesi, mitokondriyal dış zarın bütünlüğünün düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. Stres koşulları altında antiapoptotik Bcl-2 proteinleri fonksiyonel olarak bastırılır. Tersine, Bax ve Bak gibi proapoptotik Bcl-2 proteinleri mitokondriyal

dış zarın artan geçirgenliğini tetikler. Bu durum, proapoptotik mitokondriyal proteinlerin hücre sitoplazmasına salınmasına izin veren proteolipid gözenekler oluşturur (Elkholi ve ark., 2011). Mitokondriyal dış zar geçirgenliği apoptozda kritiktir, eğer sitokrom c sitoplazmaya salınırsa apoptozom olarak adlandırılan büyük bir kaspaz aktive edici kompleks oluşur. Bu çoklu protein kompleksi, sitokrom c hariç, hücre sitozolünde aktif olmayan bir durumda bulunan Apaf-1(Apoptotik Peptidaz Aktifleştirici Faktör 1) ve prokaspaz-9 içerir. Sitokrom c ile hücresel etkileşimden sonra, prokaspaz-9 konformasyonel bir değişikliğe uğrar ve aktif hale gelir. Sonuç olarak, kaspaz-9, esas olarak hücre tahribatından sorumlu ana efektör kaspaz olan kaspaz-3'ün aktivasyonunu sağlar (Baliga ve Kumar, 2003; Cain ve ark., 2002).

Endoplazmik retikulum ve mitokondri sadece yapısal olarak değil, aynı zamanda işlevsel olarak da bağlanır. Bcl-2 antiapoptotik proteinler hem mitokondriyal dış membranda hem de ER nükleer membranında bulunur (Su ve ark., 2014; Zong ve ark., 2003). Ayrıca, Bax ve Bak dahil olmak üzere proapoptotik Bax benzeri proteinler de ER membranında lokalizedir. Sitozol içine kalsiyum iyonu kaçağı, kaspaza bağlı apoptotik hücre ölümüne neden olabilir. Sadece BH3 alanına sahip protein grubu ER ile indüklenen apoptoz ile ilgilidir. ER zarında lokalize olan ve aktivitelerini inhibe eden antiapoptotik Bcl-2 protein ailesine bağlanabilirler. Ayrıca, sadece BH3 alanına sahip proteinler, daha sonra kalsiyum iyonlarının sızmasını, kaspaz sinyalleme döngüsünün aktivasyonunu ve bunun sonucunda apoptotik hücre ölümünü tetikleyen Bax ve Bak gibi proapoptotik proteinleri hızla aktive etme yeteneğine sahiptir (Breckenridge ve ark., 2003; Malhotra ve Kaufman, 2011).

Proteinlerin doğru katlanmasından sorumlu ER mekanizmalarının başarısız olduğu durumlarda, apoptotik yolak aktive edilir. Uzun süreli ER stresi sırasında, adaptif yanıtların ER homeostazını sürdürmek için yetersiz olduğu zaman, PERK'e bağlı sinyal yollarının proapoptotik sinyaller açığa çıkarabileceğini ve bunun sonucunda hızlı hücre ölümünün gerçekleştiği gösterilmektedir (Szegezdi ve ark., 2006). ER ile indüklenen apoptozda yer alan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, ER stresi altında ER lümeninden salınan kalsiyum iyonlarının kaspazların aktivasyonunda merkezi bir rol oynadığı açıktır (Breckenridge ve ark., 2003).

ER stres koşulları altında kaspazların aktivasyonu ile ilişkili mekanizmayı açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır (Kovuru ve ark., 2020; Lee ve ark., 2020; Wu ve ark., 2020). 2000 yılında Nakagawa ve Yuan, ER'nin sitozolik yüzeyinde lokalize olan kaspaz-12'yi tanımladılar (Nakagawa ve Yuan, 2000a). Nakagawa ve arkadaşları farelerin kaspaz-12 eksikliğinde ER ile indüklenen apoptoza dirençli olduklarını, ancak hücrelerinin diğer ölüm sinyallerine yanıt olarak hala apoptoz geçirdiğini bildirmiştir. Tüm kaspazlar gibi kaspaz-12 de inaktif bir protein olarak sentezlenir, kalsiyum homeostazındaki pertürbasyonlar ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu dahil olmak üzere sadece ER'nin stres koşullarına yanıt olarak aktive olur, ancak diğer apoptotik sinyallerle aktive olmaz (Nakagawa ve ark., 2000a). Kaspaz-12, ER lümeninden kalsiyum iyonu sızıntısının bir sonucu olarak kalsiyum ile aktifleştirilmiş proteaz kalpaini ile aktive edilebilir (Nakagawa ve Yuan, 2000b). Aktif kaspaz-12, kaspaz-9 ve daha sonra kaspaz-3'ü aktive ederek apoptotik yolları tetikler. Kaspaz-12'ye özgü aktivasyonun, ER stres koşullarına yanıt olarak kaspaz döngüsüne

Protein katlanmasını etkileyen, periodontitis ve DM gibi kronik hastalıkların ER stresinin özelliklerini tetikleyebileceği kabul edilmektedir (Domon ve ark., 2009). Protein sentezi ve protein katlanması dengede olmadığında, ER, KPY olarak bilinen bir transkripsiyonel programı indükleyerek yanıt verir. KPY'nin çeşitli enflamatuvar hastalıklarda yer aldığı giderek daha fazla kabul edilmektedir (Zhang ve Kaufman, 2008).

2.12. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLE PERİODONTİTİS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Periodontitis; küresel, yaygın, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Pihlstrom ve ark., 2005). Biriken kanıtlar, KPY ile ilişkili genlerin ekspresyonunun periodontitiste arttığını göstermiştir, bu da periodontitis ve ER stresi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Domon ve ark., 2009; Yamada ve ark., 2015).

Xue ve arkadaşları periodontitisli dokulardan üretilen PDL kök hücrelerinde, ER'de Ca^{+2} tükenmesi, metabolik uyarılar, kusurlu glikozilasyon, enerji eksikliği, artmış protein sekresyonu ve enflamatuvar uyarılar, değişen redoks durumu tehdidine karşı savunmak için KPY'yi indükleyen patolojik bir durum olan ER stres durumunda olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca rat alveol kemik defekti modelinde ER stresinin azaltılmasının periodontitisli dokulardan üretilen PDL kök hücrelerinin osteojenik kapasitesini arttırdığını bulmuşlardır (Xue ve ark., 2016).

Domon ve arkadaşları periodontitiste KPY ile ilişkili genlerin ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir. ER stresinde artan XBP1, ATF4 ve CHOP

ekpresyon seviyelerini, periodontitisten etkilenen dokularda gingivitise göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Domon ve ark., 2009).

Periodontal ligament kök hücreleri, doku özgüllüğü, bozulmuş farklılaşma kabiliyeti gösteren ve periodontitis ile yakın bir ilişkisi olan PDL'den üretilen bir grup mezenkimal kök hücredir (MKH) (Kong ve ark., 2013; Li ve ark., 2013; Liu ve ark., 2011; Seo ve ark., 2004; Wang ve ark., 2011a). KPY aktivasyonu ile MKH'lerin osteojenik farklılaşmasının düzenlenmesinde tartışmalı kanıtlar bulunmasına rağmen ER stresinin PDL'lerin anormal farklılaşmasıyla nasıl sonuçlandığı büyük ölçüde bilinmemektedir (Guo ve ark., 2014; Kondo ve ark., 2012; Lü ve ark., 2014; Saito ve ark., 2011).

ER stresinin osteoklast öncüllerindeki monosit farklılaşmasının önemi bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları monosit kemo çekici protein-1 (MCP-1) kaynaklı monositlerin osteoklast öncüllerine farklılaşmasının ER stresine aracılık ettiğini göstermiştir (Wang ve ark., 2011b). Yamada ve arkadaşları, alveol kemik rezorpsiyonu periodontal hastalığın karakteristik bir özelliği olduğundan, ER stresinin periodontal patoloji üzerinde ek etkileri olabileceğini savunmuşlardır. Farelerde yaptıkları deneysel periodontitiste ER stresi alveol kemik rezorpsiyonunda rol oynadığını bulmuşlardır (Yamada ve ark., 2015).

AGE'lerin, ER stresıyla indüklenen NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B) yolağı yoluyla insan PDL hücrelerinin enflamatuvar tepkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir (Xu ve ark., 2015).

İnsan PDL fibroblastları ana işlevi kollajeni sentezlemek olan en yaygın PDL hücreleridir (Somerman ve ark., 1988). PDL fibroblastlarının içindeki PDL kök hücreleri

alveol kemik değişikliklerinde yer alan osteoblastlara veya sementoblast benzeri hücrelere farklılaşabilir (Prateetongkum ve ark., 2016; Xiao ve Nasu, 2014). Periodontitiste, bakteriyel enfeksiyonun ER stresle sonuçlanıp PDL fibroblastların apoptozunu indüklediği bildirilmiştir (Thammasitboon ve ark., 2006).

Yang ve arkadaşları siklik mekanik kuvvetler altında PDL hücrelerinin osteoblast farklılaşmasının KPY ile artırıldığını ve PERK ile PDL hücrelerinin osteojenik farklılaşmanın azaldığını göstermişlerdir (Yang ve ark., 2016).

Periodontitis lezyonlarında ER stres transkripsiyon faktörlerinin artması, periodontal enfeksiyonun apoptotik bir yanıtı tetikleyebileceğini göstermektedir. Apoptoz periodontitiste önemli bir rol oynarken, apoptotik sinyal döngüsü periodontitiste tam olarak aydınlatılamamıştır (Brozovic ve ark., 2006; Bulut ve ark., 2006; Kurita-Ochiai ve ark., 1999; Sorkin ve Niederman, 1998).

2.13. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLE DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Birçok insan hastalığının patogenezi, ER protein katlanma kusurları ve ER stres/KPY ile ilişkilendirilmiştir. ER stresinin hastalık gelişimi ve ilerlemesinde en inandırıcı kanıtlar DM’de toplanmıştır (Back ve Kaufman, 2012; Cnop ve ark., 2012; Eizirik ve ark., 2008; Ozcan ve Tabas, 2012; Scheuner ve Kaufman, 2008).

DM önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Shaw ve ark., 2010). Hastalık, pankreatik adacık hücreleri ve/veya periferik insülin direnci tarafından yetersiz insülin sekresyonu ve düzensiz hepatik glikoz üretimi dahil olmak üzere karmaşık bir metabolik durum grubu ile karakterizedir. Hiperglisemi, doymuş serbest yağ asitleri ve

genel olarak obezitenin Tip 2 DM gelişimi için anahtar risk faktörleri olduğu ve bu aynı koşulların özellikle karaciğer ve pankreas gibi organlarda ER stresinin tetikleyicileri olduğu iyi bilinmektedir (Cnop ve ark., 2012; Dara ve ark., 2011; Gentile ve ark., 2011; Ozcan ve ark., 2004).

DM'nin ilerlemesiyle, insülin direncini telafi etmek için pankreas β hücrelerinde insülin üretimine talep artar. ER'de proinsülinin insüline dönüştürülmesi işleminin, serbest yağ asitleri ve glikozun artan varlığı ile birlikte, kronik ER stresini tetiklediği düşünülmektedir ve bu koşullar uzun süre korunursa, kronik ER stresi nihayetinde β hücre ölümüne yol açabilir, böylece şiddetli bir hiperglisemi döngüsünü başlatabilir (Cnop ve ark., 2007a; Cnop ve ark., 2005; Festa ve ark., 2006; Weyer ve ark., 1999).

Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışmaların yanı sıra, bazıları postmortem DM'li bireylerde de yapılmış araştırmalar, ER stresinin DM gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Cnop ve ark., 2007a; Costes ve ark., 2011; Huang ve ark., 2007). Örneğin, serbest yağ asitlerinin, özellikle palmitatın, PERK ve eIF2 α 'nın fosforilasyonu ile eş zamanlı protein sentezinin inhibisyonu, IRE1 ve ATF6'nın aktivasyonu ile birlikte ATF4 ve CHOP'un aşırı ekspresyonu, β hücrelerinde ER stres tepkisini aktive ettiği gösterilmiştir (Karaskov ve ark., 2006).

Ayrıca, yüksek glikoz seviyelerinin, kültürlenmiş rat adacıklarında ve β hücrelerinde birkaç ER stres belirteçlerinin ekspresyonunu yükselttiği gösterilmiştir (Elouil ve ark., 2007; Hou ve ark., 2008). İnsülin alıcı substratı-1'in (IRS-1) JNK tarafından fosforilasyonu, insülin sinyal transdüksiyonunun inhibisyonuna yol açar ve periferik insülin direncine katkıda bulunur (Aguirre ve ark., 2002). Benzer şekilde, ER stres yollarındaki PERK-eIF2 α dalının bozulması veya aşırı aktif IRE1 sinyali, ER

içindeki katlanma kapasitesini ve insülin translasyonunu bozar. Bu durum β hücre disfonksiyonunu ve ölümünü tetiklemek için yeterlidir (Cnop ark., 2007b; Harding ve ark., 2001; Lipson ve ark., 2006; Scheuner ve ark., 2005). Diğer bazı çalışmalar, artmış insülin talebi koşulları altında CHOP ekspresyonunun ER stresinin neden olduğu β hücre ölümüne kritik katkıda bulunduğuna dair kanıtlar sağlamıştır (Laybutt ve ark., 2007; Maris ve ark., 2012; McKimpson ve ark., 2013; Song ve ark., 2008).

Genetik olarak obez veya diyetle indüklenen obez fareler ile yapılan çalışmalar, obez olmayan kontrollere kıyasla karaciğerde ve yağ dokusunda daha yüksek miktarlarda PERK ve eIF2 α fosforilasyonu, IRE1 aracılı JNK aktivasyonu ve daha yüksek miktarda GRP78 ortaya çıkarmıştır (Ozcan ve ark., 2004). Nakavt hücreleri ve sentetik inhibitörlerin kullanımıyla, IRE1, JNK ve XBP1'in insülin reseptör sinyallemesini önemli ölçüde düzenlediği, böylece bu ER stres yanıtı bileşenlerinin insülin etkisi ve obezitede kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Ozcan ve ark., 2004). Başka bir makalede, aynı araştırmacı grubu, ER stresi ile DM arasındaki bu bağlantının, oral olarak aktif kimyasal şaperonlarla terapötik amaçlar için kullanılabileceğine dair kanıt sağlamıştır (Ozcan ve ark., 2006). ER stresini azaltma kapasitesi bilinen, ER stresini hafifleten ve hipergliseminin normalleşmesine ve sistemik insülin duyarlılığının tekrar oluşmasını sağlayan özellikle 4-fenil bütirik asit (PBA) ve taurin ile konjuge edilmiş ursodeoksikolik asit (TUDCA) güçlü antidiyabetik ajanlardır (Ozcan ve Tabas, 2012; Ozcan ve ark., 2006).

3. MATERYAL METOD

Bu araştırmaya Nisan 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalına muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalara yapılacak işlemler detaylı bir şekilde yazılı ve sözlü olarak bildirilmiştir. Hastaların onayı yazılı ve sözlü olarak alınmış ve aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

3.1.Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına tedavi olmak üzere gelen medikal anamnezinde sistemik hastalık hikayesi olmayan (DM'li grup hariç), hamilelik, menopoz ve emzirme döneminde olmayan (kadın hastalar için), kuron boyu uzatma veya gingivektomi endikasyonu konulmuş olan, son 6 ay içinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltilmesi tedavisi görmemiş ve antibiyotik kullanmamış, sigara kullanmayan ağızda en az 20 dişi bulunan 35-55 yaş arası rutin klinik ve radyografik muayenelerde periodontitis teşhisi konulan (sağlıklı grup hariç) ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışmaya her bir çalışma grubunda 16 hasta olacak şekilde 24 erkek, 24 kadın toplam 48 hasta dahil edilmiştir.

1. Periodontal açıdan sağlıklı grup (Kontrol) (Grup 1, n=16, 8 erkek, 8 kadın),
2. Periodontitis grubu (Grup 2, n=16, 8 erkek, 8 kadın),
3. Diabetes Mellitus ve periodontitis grubu (Grup 3, n=16, 8 erkek, 8 kadın).

Hastaların, detertraj ve subgingival küretaj işlemini içeren periodontal tedavileri tamamlanmıştır. Diş eti büyümesi ve gingivektomi endikasyonu konulmuş olan veya preprotetik olarak kuren boyu uzatma operasyonu ihtiyacı olan alanlardan eksize edilen 2x2 mm diş eti örnekleri alınmıştır (Brecx ve ark., 1987).

3.2.Peridontitis Teşhis Kriterleri

Klinik olarak periodontal indeks ölçümlerinin yapılmasından sonra hastalar periodontal hastalık açısından değerlendirilmiştir. Periodontitis teşhisi 2017 Uluslararası Dünya Çalıştay'ında tanımlanan klinik ve radyografik kriterlere dayanarak konulmuştur (Newman ve ark., 2018).

3.3.Diabetes Mellitus Teşhis Kriterleri

HbA1C değeri 7'nin üzerinde olan DM hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Periodontal Değerlendirmeler

Klinik ataçman kaybı ölçümleri ağız aynası ve 0,5 mm çaplı periodontal sond (Hu-Friedy Periodontal Sond #, Hu-Friedy, Chicago, IL) yardımı ile yapılmıştır. KAK ölçümleri mine-sement sınırından cep tabanına olan mesafenin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Plak indeksi (PI), Gingival indeks (GI), KAK (mm), sondlamada kanama (SK) olmak üzere veriler toplanmış ve kaydedilmiştir.

Hastaların tüm dişlerinde toplamda 6 bölge (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) olmak üzere, mikrobiyal dental plak miktarı değerlendirilerek 0 ile 3 arasında skrolama yapılmıştır. PI için Silness ve Loe tarafından tanımlanan skorlar kullanılmıştır. Bunlar:

0: Plak yok

1: Serbest diş eti kenarı ve ona komşu olan alanda film şeklinde plak bulunmaktadır ve plak diş yüzeyine sondu sürterek veya boyayıcı solüsyon uygulanarak görülebilmektedir.

2: Diş eti cebinde yumuşak plak birikimi vardır ve plak gözle görülebilmektedir.

3: Diş eti cebinde ve/veya diş yüzeyinde aşırı plak birikimi bulunmaktadır (Silness ve Loe, 1964).

Hastaların tüm dişlerinde toplamda 6 bölge olmak üzere enflamasyon miktarı, ödem, diş etinde sondlama ile veya spontan kanama, renk değişimi, ülserasyon gibi değişkenler değerlendirilerek 0 ile 3 arasında skorum yapılmıştır. Gİ için Loe ve Silness tarafından tanımlanan skorlar kullanılmıştır. Bunlar:

0: Normal gingiva

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem ve diş etinde kanama yok

2: Orta derecede enflamasyon, kızarıklık, ödem ve sondlamada kanama

3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var (Loe ve Silness, 1963).

Periodontal tedavileri (detertraj ve subgingival küretaj) tamamlanan hastalardan, diş eti büyümesi olan ya da gingival topografisinin düzenlenmesi gereken, gingivektomi endikasyonu konulan ve/veya preprotetik olarak kron boyu uzatma operasyonu ihtiyacı

olan alanlardan eksize edilen 2x2 mm diş eti örnekleri analiz gününe kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.5. Diş Eti Örnekleri Homojenizasyonu

Alınan diş eti dokularının bir kısmı sıvı nitrojende dondurularak bir homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Sonrasında ultrasonikasyon uygulanarak, 25000g’de 16 dakika santrifüj edilerek homojenatlar elde edildi. ER stresin PERK yolağının incelenebilmesi için PERK, GRP78, eIF2 α , ATF4 gen ekspresyonları elde edilen homojenatlarda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ayrıca Bax, Bcl-2, kaspaz-3 primer antikorları ile Western blot analizi yapıldı.

3.6. PZR Analizi

İlk olarak mRNA izolasyonu gerçekleştirildi. mRNA izolasyonu daha önce Çaçan ve arkadaşlarının çalışmasında tarif edildiği gibi QIAzol RNA ekstraksiyon reaktifi kullanılarak elde edildi (Cacan ve ark., 2014). Hücreler QIAzol içinde lizis edilerek 5 dakika süreyle bir çalkalayıcıda rotasyonda bırakıldı. Daha sonra kloroform ilave edilip 3 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra numuneler santrifüj edilip, sulu faz bir eppendorf tüpüne aktarıldı. Sulu faza izopropanol eklenip ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilip tekrar santrifüj edildi. Santrifüjlemeyi takiben, dipte biriken pelet kısmı %75’lik soğuk etanol ile yıkandıktan sonra tekrar santrifüj edilerek ve RNaz içermeyen steril saf su içinde süspanse edildi. Elde edilen mRNA’nın miktarı bir nanodrop yardımıyla belirlendi. Daha sonra SYBR Green 1-Step PZR kiti kullanılarak, 1 mg mRNA ilgili geni hedefleyen spesifik primerler yardımıyla tek basamakta cDNA’ya dönüştürüp ardından PZR yardımıyla gen ifadeleri belirlendi

(Tablo 3.1.). Parametreler gen ifadeleri kontrol geni olan β -aktin oranına normalize edildi (Cacan ve ark., 2014).

Tablo 3.1.: Primer Antikorların Baz Dizilimleri

PERK	Forward:5'GTGATAAAGGTTTCGGTTGCTG-3'	Reverse:5'TGTTTTCTGTGGCTCCTCTGG-3'
GRP78	Forward:5'TCAAGTTCTTGCCGTTCAAGG-3'	Reverse:5'AAATAAGCCTCAGCGGTTTCTT-3'
eIF2α	Forward:5'TGGGATCCATGCCGGGTCTAAGTTGT3'	Reverse:5'GGAAGCTTTTAATCTTCAGCTTTGGCTT3'
ATF4	Forward:5'CATGGGTTCTCCAGCGACA-3'	Reverse:5'TCTGGCATGGTTTCCAGGTC-3'

3.7. Western Blot Analizi

Homojenizasyon sonrası elde edilen süpernatantlarda dokudaki protein seviyelerinin belirlenmesi için Western blot analizi gerçekleştirildi. Öncelikle supernatantlara lizis tampon uygulandı. Protein örnekleri %10'luk SDS-PAGE ile ayrıştırılarak ve nitroselüloz membranlara aktarıldı. Western blot hibridizasyon için membran blok tampon çözeltisi ile 2 saat boyunca inkübe edilerek, primer antikorlar ile 1 saat inkübe edildi. β -aktin primer antikorları pozitif kontrol olarak kullanıldı. Yıkama sonrasında sekonder antikorlar (Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3) ilave edilerek membranlar 1 saat daha oda sıcaklığında inkübe edildi. Tekrar yıkanarak hibridize bantlar ECL tespit kiti ile tespit edildi (Cacan ve ark., 2014).

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 20 programında verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Veri analizlerinde; normal dağılım gösteren veri grupları için parametrik testler olarak bağımsız örneklerde t testi, One Way ANOVA ve ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veri

grupları için non-parametrik testler olarak Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi uygulandı. Demografik verilerin istatistik analizinde Ki-Kare testi, gruplar arasındaki farklılıkların belirlendiğinde bağımsız örneklerde t testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma programı;

Tüm Gruplarda:

0. gün:

- Periodontal klinik ölçümlerin yapılması (Pİ, Gİ, KAK, SK)
- Başlangıç periodontal tedavinin yapılması (detertraj ve subgingival küretaj)

14. gün:

- Periodontal tedaviyi takiben gingivektomi ve/veya kron boyu uzatma operasyonu ile diş eti örneklerinin alınması

4. BULGULAR

Araştırmada tüm katılımcıların başarılı bir şekilde periodontal ölçümleri tamamlanmış ve diş eti doku örnekleri alınmıştır. Çalışmanın demografik verileri ve klinik ölçüm sonuçları Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1.: Çalışma gruplarında demografik veriler ve klinik ölçümler

Gruplar	Sağlıklı	Periodontitis	Periodontitis+DM
Yaş	39,5±3,0	40,12±4,96	43,36±5,10
Pİ	0,83±0,38	1,50±0,51 ^a	1,72±0,46 ^a
Gİ	0,91±0,28	1,56±0,51 ^a	1,72±0,46 ^a
KAK	0	5,37±0,50 ^a	5,45±0,52 ^a
SK	1,16±0,43	2,38±0,78 ^a	2,52±0,72 ^a
HbA1C	-	-	9,41±0,38

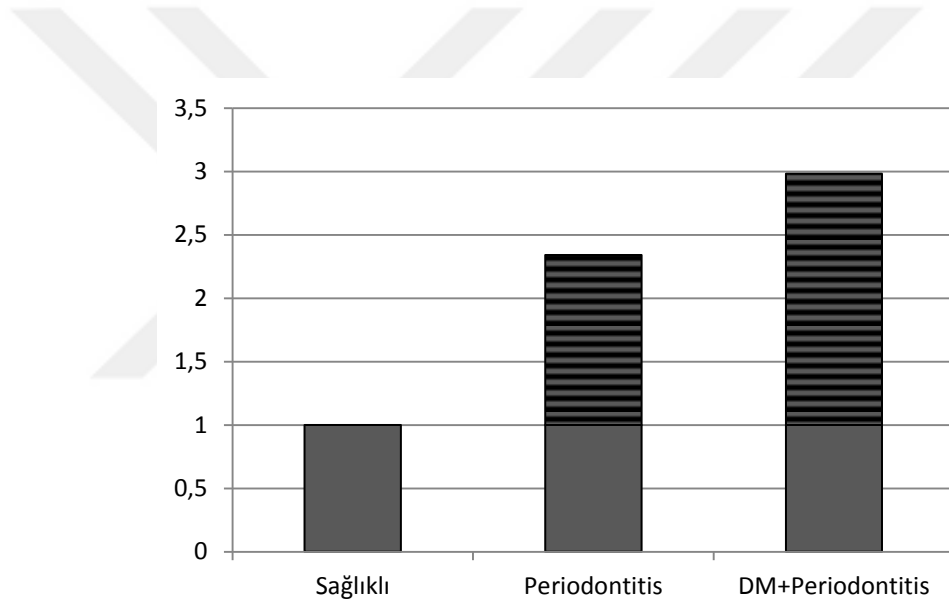
^ap<0,05 sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arası yaş değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark görülmemiştir (p>0,05). Gruplar arası plak indeksleri, gingival indeksler, klinik ataçman seviyeleri ve sondlamada kanama değerlendirildiğinde ise sağlıklı grup ile periodontitis ve DM'li periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

4.1. PZR Bulguları

4.1.1. GRP78 mRNA Ekspresyonu

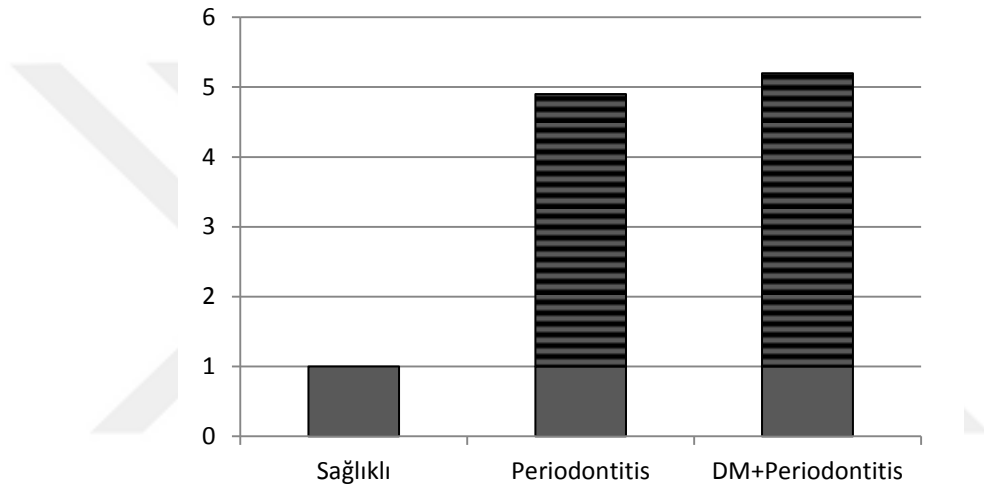
Yapılan PZR analizleri sonucunda GRP78 ekspresyon seviyesinde; DM’li periodontitis ve periodontitis grupları ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca DM’li periodontitis ve periodontitis grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4.1.: GRP78 mRNA Ekspresyonu

4.1.2. PERK mRNA Ekspresyonu

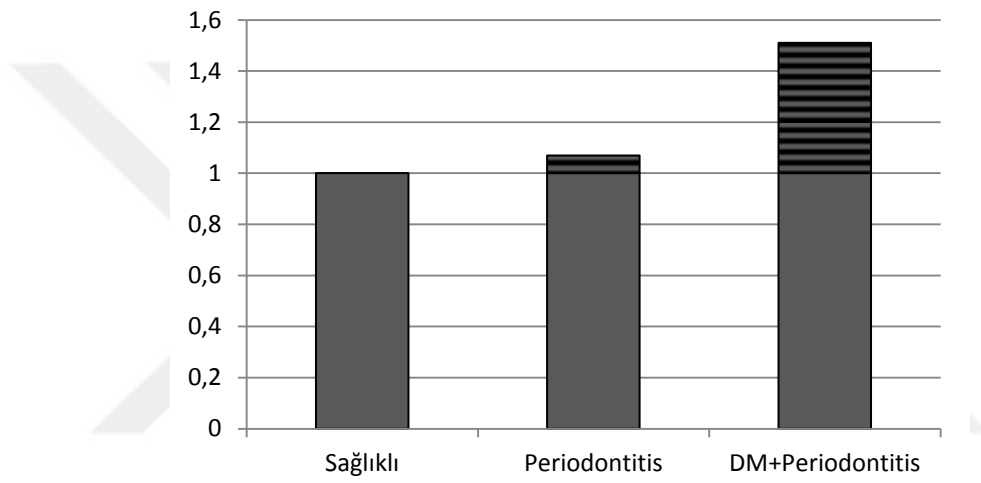
Yapılan PZR analizleri sonucunda PERK ekspresyon seviyesinde; DM’li periodontitis ve periodontitis grupları ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). DM’li periodontitis grubunda periodontitis grubuna kıyasla PERK ekspresyon seviyesinde daha fazla artış olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.2.: PERK mRNA Ekspresyonu

4.1.3. eIF2 α mRNA Ekspresyonu

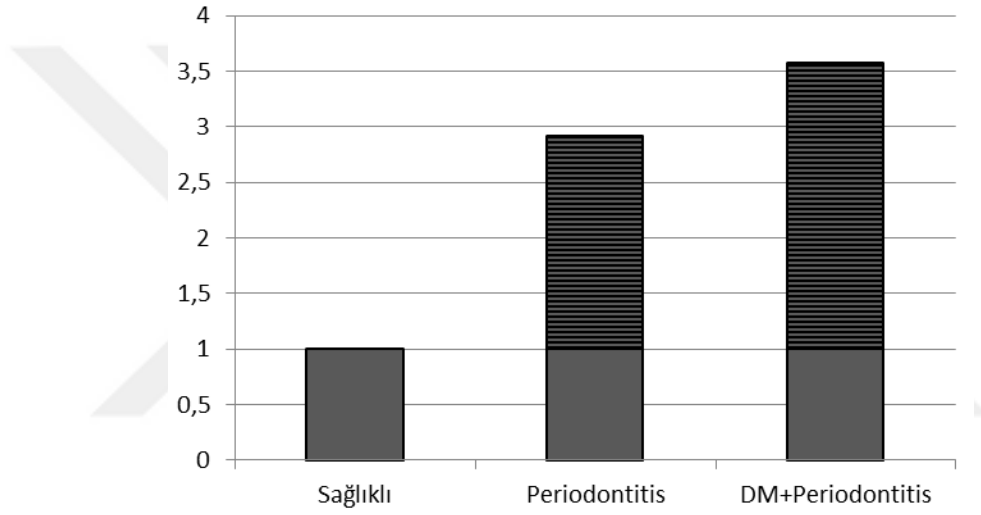
Yapılan PZR analizleri sonucunda eIF2 α ekspresyon seviyesinde; DM'li periodontitis grubu ile periodontitis ve sağlıklı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontitis grubunda sağlıklı grubuna kıyasla eIF2 α ekspresyon seviyesinde küçük bir miktar artış olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.3.: eIF2 α mRNA Ekspresyonu

4.1.4. ATF4 mRNA Ekspresyonu

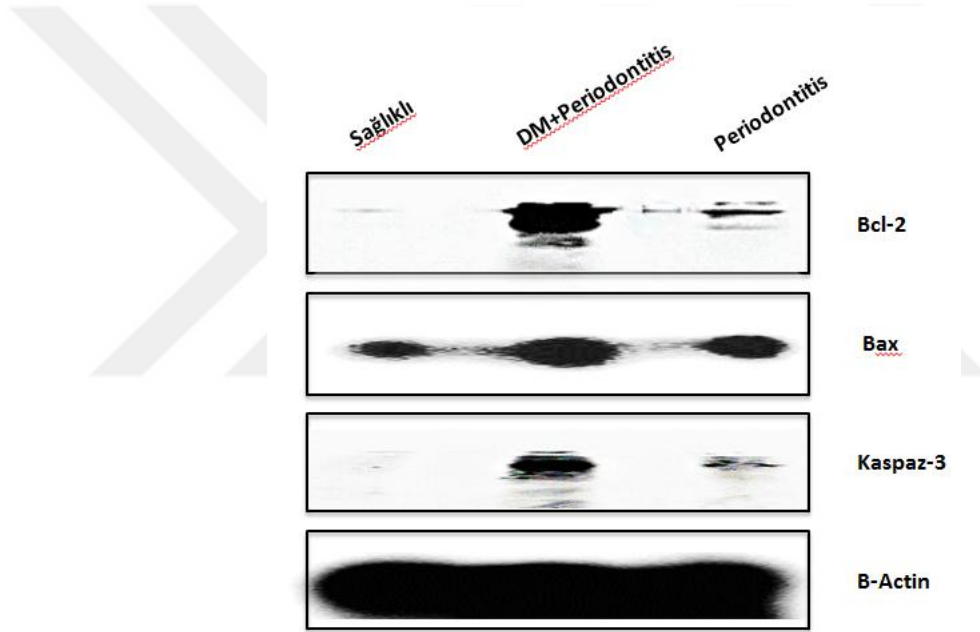
Yapılan PZR analizleri sonucunda ATF4 ekspresyon seviyesinde; DM'li periodontitis ve periodontitis grupları ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca DM'li periodontitis ile periodontitis grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4.4.: ATF4 mRNA Ekspresyonu

4.2. Western Blot Bulguları

Sağlıklı, periodontitis ve DM’li periodontitis gruplarından alınan diş eti dokularından elde edilen homojenatlar Western blot analizi için kullanılmıştır. Bu yöntemle Bcl-2, Bax ve kaspaz-3 genleri analiz edilmiştir. Ayrıca bir housekeeping gen (genel olarak zaman ya da koşula bağlı olarak ifade düzeyi değişmez) olarak bilinen β -aktin primer antikoru da bu analizde yüklenen protein miktarlarının eşit olduğunu göstermek amacıyla kontrol olarak kullanılmıştır (Gilda ve Gomes, 2013).



Şekil 4.5.: Western Blot Görüntüleri

Bcl-2, Bax ve kaspaz-3 proteinlerinin ekspresyon seviyelerinde; DM’li periodontitis grubu ile sağlıklı ve periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca periodontitis grubu ile sağlıklı grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalığın en hafif formu olan gingivitise biriken bakteriyel biyofilm neden olur. Bununla birlikte, gingivitis dişlerin destekleyici yapılarını etkilemez ve tedavi ile geri dönüşümlüdür. Periodontitis bağ dokusu ve kemik desteği kaybına yol açar ve genellikle yetişkinlerde diş kaybının en sık nedenidir. Periodontitis için esas olarak bakteriyel debrislerin mekanik olarak uzaklaştırılması ile yapılan tedavi, hastalığın ilerlemesini baskılamada başarılı olabilir (Pihlstrom ve ark., 2005).

Endoplazmik retikulum bazı organel hedefli proteinlerin sentez ve katlanma yeridir. Yeni sentezlenen proteinler, ER'de bulunan moleküler şaperonlar ve enzimlerin yardımıyla katlanır ve sadece doğru katlanmış proteinler golgi aygıtına taşınır. ER stresi, ER fonksiyonu için hücresel talep ile ER kapasitesi arasındaki dengesizliği ifade eder; protein sentezi ve salgılanmasının yanı sıra protein katlanması, taşınması veya bozulmasının başarısızlığından kaynaklanır. Hücreler, KPY yolunun aktivasyonu ile ER stresine yanıt verirler (Zhao ve Ackerman, 2006).

ER stresinin DM, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık yanıtı gibi çeşitli patolojik durumlarda arttığı gösterilmiştir (Brewer ve Hendershot, 2005; Ozcan ve ark., 2004; Vasa-Nicotera, 2004). ER stresi periodontal hastalığın patogeneziyle de ilişkilendirilmiştir (Domon ve ark., 2009). Galen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enflamatuvar bir modelde, çeşitli faktörlerin ER stresine yol açan katlanmamış proteinlerin birikmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Galen ve ark., 2014). Periodontitis ve DM bu enflamatuvar hastalıklardan ikisidir (Kumar ve ark., 2020).

Çalışmamızda hasta grupları DM’li periodontitis, periodontitis ve sağlıklı olmak üzere sayıca eşit üç ayrı gruba ayrılmıştır. Toplamda 48 birey üzerine yapılan bu çalışmada “DM ve periodontitis hastalarının diş eti doku örneklerinde ER stres yanıtının araştırılması” amaçlanmıştır. Bu amaçla diş eti doku homojenatlarında PZR analizi ile ER stres belirteçleri olan GRP78, PERK, eIF2 α ve ATF4; Western blot analizi ile apoptoz belirteçleri olan Bcl-2, Bax ve kaspaz-3 genlerinin ekspresyon seviyelerine bakılmıştır. Sonuç olarak DM’li periodontitis grubu ile periodontitis ve sağlıklı grupları arasında; ER stres ve apoptoz belirteçlerinin (PERK hariç) ekspresyon seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte sağlıklı grupta DM’li periodontitis ve periodontitis gruplarına kıyasla ER stres ve apoptoz belirteçlerinin ekspresyon seviyeleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Enflamasyon ve ER stresi arasındaki ilişki birçok hastalıkta tanımlanmıştır (Li, ve ark., 2020; Li ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020). Bununla birlikte, kronik enflamasyonun KPY’yi yönetip yönetmediği ve kronik enflamatuvar hastalığın ER homeostazını teşvik edip etmediği ve nasıl anlaşılacağı hala belirsizdir (Xue ve ark., 2016).

ER stresinin periodontitis ile ilişkili kronik enflamasyondaki rolünü araştırmak için, sağlıklı hastalardan alınan PDL hücreleri proenflamatuvar sitokinlerle uzun süre indüklenmiştir ve uzamış ER stresi görülmüştür. Bununla birlikte, proenflamatuvar sitokinlerle kısa süre indüklenme sonucu, PDL hücrelerinin ER stresini sürdüremediği bulunmuştur (Xue ve ark., 2016). PDL, diş kökünü alveol kemiğe bağlayan oldukça vaskülarize ve hücreleştirilmiş bir bağ dokusudur ve diş eti dokusuna benzerlik gösterir (Abedian ve ark., 2020). Xue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PERK ve GRP78 genlerinde periodontitisli grupta anlamlı derecede artış bildirilmiştir, apoptoz

açısından ise sağlıklı ve periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Xue ve ark., 2016). Bu bulgular kronik enflamatuvar hastalık olan periodontitisin ER stresine neden olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da periodontitis grubu diş eti dokularında sağlıklı gruba kıyasla GRP78 ve PERK ekspresyon seviyelerinde anlamlı düzeyde artış bulunmuştur. Fakat Xue ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda apoptoz belirteçlerinin ekspresyon seviyeleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum Xue ve arkadaşlarının yeni çekilmiş dişlerden elde ettikleri PDL hücrelerini laboratuvar ortamında proenflamatuvar sitokinlerle indükleyerek oluşturulan ER stresinin, hücrelerin apoptozuna neden olacak kadar uzun süre maruz kalmadığından kaynaklanıyor olabilir.

Yamada ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, temsili bir periodontopatojen bakteri olan *Porphyromonas gingivalis*'in farelere oral yoldan verilmesinin, diş eti dokularında ve alveol kemik rezorpsiyonunda ER stresine ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerini arttırdığı, bunun da KPY indüksiyonunun artmış osteoklastik aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yamada ve ark., 2015). Çalışmada, GRP78 ve XBP1 gen ekspresyonlarında önemli ölçüde artış bildirilmiş, ancak ATF4'ün ekspresyonunun, *Porphyromonas gingivalis*'in oral uygulamasına yanıt olarak diş eti dokularında herhangi bir değişiklik göstermediği ve CHOP ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Yamada ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda ATF4 gen ekspresyon seviyesi periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yamada ve arkadaşları yaptıkları araştırmanın limitasyonu olarak fare diş eti dokularından analiz için yeterli protein elde edemediklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise incelenen protein miktarlarında yetersizlik söz konusu değildir.

İnsan periodontal kök hücreleri periodontal doku fibroblastlarına farklılaşabildiği gibi, alveol kemik değişikliklerinde yer alan osteoblastlara veya sementoblast benzeri hücrelere de farklılaşabilir (Prateetongkum ve ark., 2016; Xiao ve Nasu, 2014). Hamamura ve arkadaşları, PERK sinyallemesinin akış aşağısında olan eIF2 α 'nın fosforilasyonunun sadece osteoblastogenezi uyarmakla kalmayıp ATF4 ve düzenlenmesi yoluyla osteoklastogenezi de inhibe ettiğini göstermişlerdir (Hamamura ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise, ER stres inhibitörü tauroursodeoksikolik asit ve IRE-1'in parçalanması, ER stresinin inhibisyonunun osteoklast öncüsü farklılaşmasının inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (Wang ve ark., 2011b). Bu farklılıklar, bu çalışmalardaki aktif KPY yollarındaki farktan kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde, periodontitiste bakteriyel enfeksiyonun periodontal doku fibroblastlarının apoptozunu indüklediğini bildirilmiştir (Thammasitboon ve ark., 2006). TLR4 (Toll benzeri reseptör 4), diş eti doku fibroblastlarından eksprese edilir ve periodontitisin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilen gram negatif bakterilerin patojenle ilişkili moleküler paterni için doğal sensör olarak işlev görür (Uehara ve Takada, 2007). Periodontitisli hastalardan alınan diş eti bağ dokusunda TLR4 ekspresyonu artmıştır (Fatemi ve ark., 2013). Güçlü bir TLR4 agonisti olan lipopolisakkaritin (LPS) makrofajlarda KPY'nin aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Koide ve ark., 2013). Wang ve arkadaşları, LPS'nin periodontal doku fibroblastlarında KPY belirteçlerinin ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır ve CHOP sinyal yolu ile ER stres aracılı apoptoza etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda; GRP78, XBP1 ve CHOP ekspresyon düzeylerinde artış olduğunu bulmuşlardır (Wang ve ark., 2016). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ER stresinin IRE 1 yolağı, bizim çalışmamızda ise PERK yolağı

incelenmiştir. Farklı ER stres yolları incelenmesine rağmen ER stresinin ana regülatörü GRP78'dir (Conza ve Ho, 2020). Bizim çalışmamızda da GRP78 ekspresyon seviyesi periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İncelemiş olduğumuz ATF4 geni periodontitis grubunda yüksek bulunmuştur ve ATF4 apoptoz yolağında sonraki basamak olarak CHOP'u uyarır (Li, ve ark., 2020). Çalışmamız Wang ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları ile dolaylı olarak uyumludur.

Hiperglisemi ve AGE birikimi, DM'de periodontal enflamasyonun modüle edilmesinden sorumlu ana faktörler olarak görülmektedir (Mealey ve Rose, 2008). Chang ve arkadaşları, periodontal yıkımın ilerlemesini ve AGE'lerin deneysel DM'deki rollerini araştırarak; DM'nin, PDL hücrelerinin proliferasyon yeteneğini azaltıp, kemiğin rezorpsiyon aktivitelerini indükleyerek periodontal yıkımı arttırdığı sonucuna varmışlardır (Chang ve ark., 2013). ER'de AGE'lerin yol açtığı enflamasyonun PDL hücrelerine etkisini araştıran bir çalışmada; GRP78, PERK, ATF6 gen ekspresyonlarında artış olduğu bulunarak, AGE'lerin ER stresi indüklemeye yeteneğinin olduğu görülmüş, buna ek olarak AGE'lerin konsantrasyona bağlı bir şekilde CHOP ve kaspaz-12 seviyelerini etkileyerek apoptozu arttırdığı bulunmuştur (Xu ve ark., 2015). Bu veriler ışığında AGE birikimindeki artış DM'li bireylerde daha şiddetli bir periodontal yıkıma sebep olur. Kronik enflamatuvar hastalık olan periodontitisin şiddeti arttıkça; ER stresi ve apoptoz da artar (Conza ve Ho, 2020). Bizim çalışmamızda da DM'li periodontitis gruplarında ER stres gen ekspresyon seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kaspaz-12 ana efektör kaspaz olan kaspaz-3'ü uyarır (Li ve ark., 2020). Çalışmamızda kullandığımız kaspaz-3'ün ekspresyon seviyeleri DM'li periodontitis gruplarında diğer gruplara oranla anlamlı derecede

yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları Chang ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu ile uyumludur.

GRP78'in enflamasyonda kritik sitoprotektif rolleri vardır ve diyabetik komplikasyonlarda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Kosakowska-Cholody ve ark., 2014). PERK'in temel fonksiyonu ER'deki protein sentezini kontrol eden eIF2 α proteinini fosforilize etmektir, eIF2 α fosforilasyonu ile birlikte protein sentezi durdurulur ve böylece ER stresi kontrol altına alınır. Nakamura ve arkadaşları çok yüksek PERK aktivitesinin insülin direncini arttırdığı ve bu şekilde DM'nin ilerlemesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (Nakamura ve ark., 2010). Hiperglisemi, PERK aktivasyonu ile insülin sinyal yolağını bozmaktadır (Udumula ve ark., 2017). Ayrıca, PERK'in, pankreas β hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği de bildirilmiştir (Song ve ark., 2015). Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada pankreatik adacık hücrelerinde artmış olan CHOP ekspresyonu, PERK aktivasyonu, artmış eIF2 α fosforilasyon düzeyleri gösterilmiştir. Diyabetik sürecin meydana gelmesinde PERK sinyal yolunun aktif olmasının etkili olduğu tespit edilmiştir (Chakravarthi ve ark., 2006). eIF2 α 'nın fosforilasyonunun artmasının obezite ve DM ile ilişkili insülin direncine neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Carvalho-Filho ve ark., 2012; Nakamura ve ark., 2010). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DM'li periodontitis grubunda; GRP78, PERK ve eIF2 α genlerinin ekspresyon seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kısa süreli ER stresinde, PERK ile indüklenen eIF2 α fosforilasyonu ER stresini geçici olarak hafifletebilir. Bununla birlikte, Ca⁺²'daki değişiklikler gibi konsantrasyon veya hipoglisemi durumunda ters uyaranlara kronik olarak maruz kalınırsa ER stresi

hücrel apoptoza doğru ilerlemeye neden olmaktadır, böylece özellikle anahtar proapoptotik protein CHOP'u aktive eden ATF4 proteinini aktive etmektedir. Artan CHOP ekspresyon seviyesi, proapoptotik BH3 alanını (örneğin; Bax) içeren proteinlerin artışı ve antiapoptotik proteinlerin (örneğin; Bcl-2) azalmasını destekleyebilmektedir (Rozpedek ve ark., 2016). Bu bilgiler ışığında hücrelerde ATF4 ekspresyon seviyesinin yüksek olması, hücrelerin apoptoza yatkınlığını gösterir (Conza ve Ho, 2020). DM'li periodontitis ve periodontitis hastalarında enfeksiyona ve konak yanıtı bağlı olarak diş eti dokularındaki yıkım artar (Su ve ark., 2020). Çalışmamızda, ATF4 ekspresyon seviyesi DM'li periodontitis ve periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Programlı hücre ölümü veya apoptoz, doku homeostazının korunmasına katkıda bulunan normal bir fizyolojik süreçtir (Cohen, 1991). Apoptoz süreci, hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar ve bağışıklık yanıtları gibi çeşitli uyaranlarla modüle edilebilir (Thompson, 1995). Apoptotik yolağın önemli bir bileşeni, Bcl-2 olarak bilinen protein ailesidir. Bcl-2 ailesi üyelerinin birincil rolü apoptozun düzenlenmesidir (Siddiqui ve ark., 2015). Bcl-2 proteinleri apoptozu doğrudan etki yoluyla teşvik edebilir veya inhibe edebilir. Bcl-2 ailesinin bir üyesi olan Bax, mitokondriyal zarı sitozole geçişi kolaylaştıran gözenekler oluştururken, Bcl-2 oluşumunu engeller. Bax, Bcl-2 ile rekabet ederek apoptozu teşvik eder (Kim ve ark., 2013). Kaspaz-3 ise, diğer birçok aktif kaspaz tarafından aktive edilebilen ve ilgili sayıda kritik hücrel substrata karşı katalitik spesifikliğe sahip olduğu için yürütücü enzim olarak kabul edilir. İndüksiyonunun güvenilir bir göstergesi, kaspaz-3'ün aktif formunu eksprese eden hücrelerin saptanmasıdır. Aktif kaspaz-3'ü pozitif olan

hücrelerin varlığı, apoptoz aktivasyonunun ayırt edici özelliği olarak kabul edilir (Krajewska ve ark., 1997).

Ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modellerinde, Bax ekspresyon seviyesinin arttığı, Bcl-2 ekspresyon seviyesinin azaldığı ve periodontal dokularda enflamatuvar biyobelirteçlerin üretiminin teşvik edildiği gösterilmiştir (Bitto ve ark., 2013). Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörün (PPAR) apoptoz üzerine etkisinin periodontitis rat modellerinde araştırılan bir çalışmada periodontitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla diş eti dokularında Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı, Bax protein seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Paola ve ark., 2011). Bulut ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonuçları, siklosporin A ile indüklenen diş eti aşırı büyümesinin patogenezinin, yüksek serum siklosporin A ortamında apoptoz inhibisyonu ve Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunu içerebileceğini göstermektedir (Bulut ve ark., 2005).

Gamonal ve arkadaşları, periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli hastaların diş eti dokularında Bcl-2 varyasyonlarında istatistiksel bir fark bulamamışlar ancak periodontitis grubunda kaspaz-3 ekspresyon seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır (Gamonal ve ark., 2001). Buna karşın yüksek Bcl-2 ekspresyon seviyeleri, enflamatuvar hücre apoptozunu önleyebilir, böylece enflamatuvar hücreleri periodontal dokuda lokal olarak kalmaya iterek, periodontal dokuların aşamalı yıkımına yol açan aşırı sitokin sekresyonuna neden olur (Carvalho-Filho ve ark., 2013). Bcl-2 ekspresyon seviyelerinin yüksek seyretmesi ilerleyici periodontal yıkımla sonuçlanır (Brozovic ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda da Bcl-2 ekspresyon seviyesi periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Güçlü bir antioksidan etkiye sahip olan astaksantin periodontitis üzerine etkisini araştıran Balcı Yüce ve arkadaşları çalışmada periodontitis grubunda artan Bax/Bcl-2 oranının astaksantin grubunda azaldığını bildirmişlerdir (Balcı Yuce ve ark., 2018). Güçlü antienflamatuvar ve kemik koruyucu etkileri olan oleuropeinin periodonsiyum üzerine etkisini araştırmak için yapılan çalışmada Taşkan ve arkadaşları deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda Bcl-2 ekspresyon seviyelerinin azaldığını, kaspaz-3 seviyelerinin arttığını ancak oleuropein verilen periodontitis grubunda Bcl-2 ekspresyon seviyelerinin arttığını ve kaspaz-3 seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir (Taskan ve ark., 2019). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da Bax ve kaspaz-3 ekspresyon seviyeleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede artış göstermiştir.

Diabetes Mellitus periodontitis için bir risk faktörüdür ve yüksek glikoz PDL hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını baskılar ve hücre apoptozunu indükler (Liu ve ark., 2013). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada normal glikoz veya yüksek glikoz koşulları altında LPS ile indüklenen PDL hücre proliferasyon inhibisyonu ve hücre apoptozu araştırılmış; Bcl-2/Bax oranının, yüksek glikoz koşulları altında azaldığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017). Çalışmamızın sonuçlarına göre DM’li periodontitis grubunda Bcl-2 ve Bax ekspresyon değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bcl-2 ekspresyon değerinin yüksek bulunması dokuların koruyucu fonksiyonlarının aktif olması fakat yetersiz kalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kronik hipergliseminin β hücreleri üzerindeki zararlı etkisini incelemek için Federici ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada, pankreas β hücrelerinde Bcl-2’nin, hem düşük hem de yüksek glikoz ortamında yüksek oranda eksprese edildiğini

ancak yüksek glikoz ortamında proapoptotik genlerin aşırı oranda eksprese edildiğini bulmuşlardır (Federici ve ark., 2001).

Diyabetik farelerin bağ dokusunda yapılan araştırmada normoglisemik farelere oranla kaspaz-3 aktivitesi daha yüksek bulunmuştur (Al-Mashat ve ark., 2006). Sistemik melatonin uygulamasının DM ve deneysel oluşturulan periodontitisli ratlarda proenflamatuvar sitokin düzeyleri, apoptoz, alveol kemik kaybı ve diyabetik kontrol üzerine etkisi incelenen bir çalışmada diyabetik ratlarda diğer gruplara oranla Bax ekspresyon seviyelerinde daha fazla artış bildirilmiştir (Balci Yuce ve ark., 2016). Periodontitisin DM’li sıçanlarda pankreasta apoptoz ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada pankreas adacıklarında Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3 genlerine bakılmıştır (Jiayi ve ark., 2014). Pankreas adacıklarındaki Bcl-2 ve kaspaz-3 seviyelerinde, kontrol ve periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadığı ancak DM grubunda Bax ve kaspaz-3 ekspresyonunun önemli bir artış gösterdiği ve Bcl-2 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Jiayi ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da DM’li periodontitis grubunda kaspaz-3 ekspresyon seviyesi diğer gruplara göre; periodontitis grubu da sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hasta seçiminde yaş aralığı olarak 35-55 yaş arasındaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşlanma sürecinde birden fazla hücrel ve moleküler olayın bozulmasının, DM de dahil olmak üzere çeşitli kronik rahatsızlıklara ve hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (Prasad ve ark., 2012). Yaşa bağlı olarak bireylerde ER stres yanıtında farklılıklar oluşabilir (Naidoo, 2009). Çalışmamızda gruplar arası bireylerde yaş

dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, yaşa bağlı ER stres yanıtındaki olası farklılıkları ortadan kaldırmıştır.

PZR; diş eti dokusu örneklerinde, genetik polimorfizmleri ve mRNA gen ekspresyonunu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir (Garlet ve ark., 2006; Jervøe-Storm ve ark., 2005). PZR haricinde, ELISA testi, enzim testleri kullanılabilir (Winkelhoff, 2003). Ancak PZR'nin hızlı ve basit olması diğer yöntemlere göre en belirgin avantajlarıdır (Morikawa ve ark., 2008). Bununla birlikte kantitatif bir değer vermemesi ve pahalı olması PZR yönteminin dezavantajlarındandır (Winkelhoff, 2003). Bu çalışmada diş eti doku örnekleri *SYBR® Green 1-Step* PZR kiti kullanılarak incelenmiştir. *SYBR® Green 1-Step* PZR kiti primer tasarımı ve saflaştırılması, herhangi bir yan reaksiyon ürününün etkisini en aza indirerek daha güvenilir sonuç vermesi açısından avantaj sağlamaktadır (Xu ve ark., 2008).

Western blot testi dokuların protein solüsyonunda aranan bir proteinin olup olmadığını ve varsa ne kadar olduğunu anlamak için kullanılan bir yöntemdir. Doku homojenatı veya ekstraktı örneği içerisinde spesifik proteinlerin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan analitik bir tekniktir (Mahmood ve Yang, 2012). Western blot, protein karışımının boyut, yük ve/veya konformasyona göre ayrılmasına izin verir, ELISA testine göre daha spesifiktir. Sadece bir proteinin saptanmasını mümkün kılan ELISA testinden farklı olarak birden fazla proteini tespit etmeyi mümkün kılar. Uzun zaman alması ve deneyim gerektirmesi dezavantajları arasındadır (Crowther, 2001; Mahmood ve Yang, 2012). Bu çalışmada diş eti doku örnekleri *ECL* Western blot kiti kullanılarak incelenmiştir. *ECL* Western blot kiti oldukça hassas olması ve radyoaktif substrat içermemesi, üstün sinyalizasyon yeteneği, net arka plan sunması ve tekrar

tekrar X-ışınına maruz bırakılabilmesi daha güvenilir sonuç vermesi açısından avantaj sağlamaktadır (Haan ve Behrmann, 2007).

Çalışmamızdaki toplam hasta sayısının az olması ve sadece iki analiz yöntemi kullanılması çalışmamızın limitasyonları arasındadır. Daha fazla hasta sayısı ile farklı ER stres yollarının ve biyobelirteçlerin farklı tekniklerle incelenmesi, bulguların desteklenmesinde ve yeni bakış açıları sunması konusunda faydalı olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ER stres mekanizması oldukça güncel bir konudur ve çalışmamız Diabetes Mellitus ve periodontitisli bireylerin diş eti dokularında ER stresinin etkisini araştıran ilk çalışmadır.

1. DM’li periodontitis ve periodontis gruplarında artmış ER stresi görülmüştür.
2. GRP78, eIF2 α ve ATF4 gen ekspresyon seviyeleri DM’li periodontitis grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. Apoptoz belirteçleri olan Bax ve kaspaz-3 ekspresyon seviyeleri en fazla DM’li periodontitis ve en az sağlıklı grupta bulunmuştur.
4. Bcl-2 ekspresyon seviyesi DM’li periodontitis grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede artış göstermiştir.
5. Periodontitiste doku hasarında rol oynayan ER stresin, sistemik olarak DM hastalığıyla birlikte bulunan periodontitiste daha fazla yıkıma sebep olduğu düşünülmektedir.

Bu sonuçlar DM’de ve periodontitiste ER stres hakkında yeni bakış açıları sunmaktadır. Ancak ER stres konusundaki belirsizliklerin netleşebilmesi için daha fazla hasta sayısı ve farklı KPY faktörleri ile ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abedian, Z., Jenabian, N., Moghadamnia, A. A., Zabihi, E., Pourbagher, R., Hossein-Nataj, H., & Mohamadnia-Afrouzi, M. (2020). A comparative study on immunophenotypic characterization and osteogenic differentiation of human Mesenchymal stromal cells derived from periodontal ligament and gingiva. *J Periodontol*.
- Adachi, Y., Yamamoto, K., Okada, T., Yoshida, H., Harada, A., & Mori, K. (2008). ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct.*, 0803130017-0803130017.
- Aguirre, V., Werner, E. D., Giraud, J., Lee, Y. H., Shoelson, S. E., & White, M. F. (2002). Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.*, 277(2), 1531-1537.
- Al-Mashat, H. A., Kandru, S., Liu, R., Behl, Y., Desta, T., & Graves, D. T. (2006). Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes*, 55(2), 487-495.
- Al-Mubarak, S., Ciancio, S., Aljada, A., Mohanty, P., Mohanty, P., Ross, C., & Dandona, P. (2002). Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol*, 29(4), 295-300.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S171-s189. doi: 10.1111/jcpe.12947

- Alberts, B., Wilson, J., & Hunt, T. (2008). *Mol Bio Cell*. (Garland Science, New York).
- Alikhani, M., Alikhani, Z., Boyd, C., MacLellan, C. M., Raptis, M., Liu, R., Graves, D. T. (2007). Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone*, 40(2), 345-353.
- American Diabetes Association. (2008). Executive summary: standards of medical care in diabetes(2008). *Diabetes Care*, 31(Supplement 1), S5-S11.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.*, 4(1), 1-6.
- Association, A. D. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1), S14-S31.
- Back, S. H., & Kaufman, R. J. (2012). Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu Rev Biochem.*, 81, 767-793.
- Balci Yuce, H., Karatas, O., Aydemir Turkal, H., Pirim Gorgun, E., Ocakli, S., Benli, I., & Cayli, S. (2016). The effect of melatonin on bone loss, diabetic control, and apoptosis in rats with diabetes with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*, 87(4), e35-e43.
- Balci Yuce, H., Lektemur Alpan, A., Gevrek, F., & Toker, H. (2018). Investigation of the effect of astaxanthin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontal Res.*, 53(1), 131-138. doi: 10.1111/jre.12497
- Baliga, B., & Kumar, S. (2003). Apaf-1/cytochrome c apoptosome: an essential initiator of caspase activation or just a sideshow? *Cell Death Differ.*, 10(1), 16-18.
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.*, 24(1), 28-55.

- Bernales, S., McDonald, K. L., & Walter, P. (2006). Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol.*, 4(12).
- Bitto, A., Oteri, G., Pisano, M., Polito, F., Irrera, N., Minutoli, L., Altavilla, D. (2013). Adenosine receptor stimulation by polynucleotides (PDRN) reduces inflammation in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.*, 40(1), 26-32.
- Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, L. E., & Williamson, D. F. (2010). Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr.*, 8(1), 29.
- Breckenridge, D. G., Germain, M., Mathai, J. P., Nguyen, M., & Shore, G. C. (2003). Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene*, 22(53), 8608-8618.
- Brexx, M., Gautschi, M., Gehr, P., & Lang, N. (1987). Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontal Res.*, 22(6), 468-472.
- Brewer, J. W., & Hendershot, L. M. (2005). Building an antibody factory: a job for the unfolded protein response. *Nat Immunol.*, 6(1), 23-29.
- Brozovic, S., Sahoo, R., Barve, S., Shiba, H., Uriarte, S., Blumberg, R. S., & Kinane, D. F. (2006). Porphyromonas gingivalis enhances FasL expression via up-regulation of NFκB-mediated gene transcription and induces apoptotic cell death in human gingival epithelial cells. *Microbiology*, 152(3), 797-806.
- Bulut, Ş., Özdemir, B. H., Alaaddinoğlu, E. E., Oduncuoğlu, F. B., Bulut, Ö. E., & Demirhan, B. (2005). Effect of cyclosporin A on apoptosis and expression of

- p53 and bcl-2 proteins in the gingiva of renal transplant patients. *J Periodontol.*, 76(5), 691-695.
- Bulut, Ş., Uslu, H., Özdemir, B. H., & Bulut, Ö. E. (2006). Expression of caspase-3, p53 and Bcl-2 in generalized aggressive periodontitis. *Head & Face Medicine*, 2(1), 17.
- Cacan, E., Ali, M. W., Boyd, N. H., Hooks, S. B., & Greer, S. F. (2014). Inhibition of HDAC1 and DNMT1 modulate RGS10 expression and decrease ovarian cancer chemoresistance. *PLoS One.*, 9(1), e87455.
- Cain, K., Bratton, S. B., & Cohen, G. M. (2002). The Apaf-1 apoptosome: a large caspase-activating complex. *Biochimie.*, 84(2-3), 203-214.
- Campus, G., Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E., & Tonolo, G. (2005). Diabetes and periodontal disease: A case-control study. *J Periodontol.*, 76(3), 418-425.
- Carvalho-Filho, M., Carvalho, B., Oliveira, A., Guadagnini, D., Ueno, M., Dias, M., Curi, R. (2012). Double-stranded RNA-activated protein kinase is a key modulator of insulin sensitivity in physiological conditions and in obesity in mice. *Endocrinology.*, 153(11), 5261-5274.
- Carvalho-Filho, P. C., Trindade, S. C., Olczak, T., Sampaio, G. P., Oliveira-Neto, M. G., Santos, H. A., Meyer, R. (2013). Porphyromonas gingivalis HmuY stimulates expression of Bcl-2 and Fas by human CD3+ T cells. *BMC Microbiol.*, 13(1), 1-6.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.*, 45 Suppl 20, S1-s8. doi: 10.1111/jcpe.12935

- Chakravarthi, S., Jessop, C. E., & Bulleid, N. J. (2006). The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *EMBO Rep.*, 7(3), 271-275.
- Chambrone, L., Chambrone, D., Lima, L. A., & Chambrone, L. A. (2010). Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol.*, 37(7), 675-684.
- Chang, H. Y., & Yang, X. (2000). Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 64(4), 821-846.
- Chang, P. C., Chien, L. Y., Yeo, J. F., Wang, Y. P., Chung, M. C., Chong, L. Y., Ng, B. N. (2013). Progression of periodontal destruction and the roles of advanced glycation end products in experimental diabetes. *J Periodontol.*, 84(3), 379-388.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.*, 89, S74-S84.
- Chávarry, N. G. M., Vettore, M. V., Sansone, C., & Sheiham, A. (2009). The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev. Dent.*, 7(2).
- Chen, T.-L., Xu, E.-L., Xu, H., Wang, S.-F., Zhao, H.-J., Liu, Y.-M., & Lu, H.-J. (2012). The influence of diabetes enhanced inflammation on cell apoptosis and periodontitis. *Adv Biosci Biotechnol.*, 3(06), 712.

- Cianciola, L., Park, B., Bruck, E., Mosovich, L., & Genco, R. (1982). Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc.*, 104(5), 653-660.
- Cnop, M., Foufelle, F., & Velloso, L. A. (2012). Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med.*, 18(1), 59-68.
- Cnop, M., Ladriere, L., Hekerman, P., Ortis, F., Cardozo, A. K., Dogusan, Z., Eizirik, D. L. (2007). Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2 α dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic β -cell dysfunction and apoptosis. *J Biol Chem.*, 282(6), 3989-3997.
- Cnop, M., Vidal, J., Hull, R. L., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Schraw, T., Kahn, S. E. (2007). Progressive loss of β -cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(3), 677-682.
- Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J.-C., Jörns, A., Lenzen, S., & Eizirik, D. L. (2005). Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, 54(suppl 2), S97-S107.
- Cohen, J. J. (1991). Programmed cell death in the immune system, *Adv Immunol.* (Vol. 50, pp. 55-85): Elsevier.
- Costes, S., Huang, C.-j., Gurlo, T., Daval, M., Matveyenko, A. V., Rizza, R. A., Butler, P. C. (2011). β -cell dysfunctional ERAD/ubiquitin/proteasome system in type 2 diabetes mediated by islet amyloid polypeptide-induced UCH-L1 deficiency. *Diabetes*, 60(1), 227-238.

- Coultas, L., Pellegrini, M., Visvader, J., Lindeman, G., Chen, L., Adams, J., Strasser, A. (2003). Bfk: a novel weakly proapoptotic member of the Bcl-2 protein family with a BH3 and a BH2 region. *Cell Death Differ.*, 10(2), 185-192.
- Crowther, J. R. (2001). *The ELISA guidebook* (Vol. 149): Springer Science & Business Media.
- Cullinan, S. B., & Diehl, J. A. (2004). PERK-dependent activation of Nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem.*, 279(19), 20108-20117.
- Cullinan, S. B., & Diehl, J. A. (2006). Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol.*, 38(3), 317-332.
- Cullinan, S. B., Zhang, D., Hannink, M., Arvisais, E., Kaufman, R. J., & Diehl, J. A. (2003). Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival. *Mol Cell Biol.*, 23(20), 7198-7209.
- D'aiuto, F., Graziani, F., Tete, S., Gabriele, M., & Tonetti, M. (2005). Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 18(3 Suppl), 1-11.
- Dara, L., Ji, C., & Kaplowitz, N. (2011). The contribution of endoplasmic reticulum stress to liver diseases. *Hepatology*, 53(5), 1752-1763.
- Degterev, A., Boyce, M., & Yuan, J. (2003). A decade of caspases. *Oncogene*, 22(53), 8543-8567.
- Despa, F. (2009). Dilation of the endoplasmic reticulum in beta cells due to molecular overcrowding?: Kinetic simulations of extension limits and consequences on proinsulin synthesis. *Biophys Chem.*, 140(1-3), 115-121.

- Dhanasekaran, D. N., & Reddy, E. P. (2008). JNK signaling in apoptosis. *Oncogene*, 27(48), 6245-6251.
- Di Conza, G., & Ho, P.-C. (2020). ER stress responses: an emerging modulator for innate immunity. *Cells*, 9(3), 695.
- Di Paola, R., Briguglio, F., Paterniti, I., Mazzon, E., Oteri, G., Militi, D., Cuzzocrea, S. (2011). Emerging role of PPAR- β/δ in inflammatory process associated to experimental periodontitis. *J Med Inf.*, 2011.
- Ding, W.-X., Ni, H.-M., Gao, W., Hou, Y.-F., Melan, M. A., Chen, X., Yin, X.-M. (2007). Differential effects of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy on cell survival. *J Biol Chem.*, 282(7), 4702-4710.
- Domon, H., Takahashi, N., Honda, T., Nakajima, T., Tabeta, K., Abiko, Y., & Yamazaki, K. (2009). Up-regulation of the endoplasmic reticulum stress-response in periodontal disease. *Clin Chim Acta.*, 401(1-2), 134-140.
- Eizirik, D. L., Cardozo, A. K., & Cnop, M. (2008). The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.*, 29(1), 42-61.
- Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2020). Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol.*, 1-14.
- Elkholi, R., Floros, K. V., & Chipuk, J. E. (2011). The role of BH3-only proteins in tumor cell development, signaling, and treatment. *Genes & cancer*, 2(5), 523-537.
- Elouil, H., Bensellam, M., Guiot, Y., Vander Mierde, D., Pascal, S., Schuit, F. C., & Jonas, J.-C. (2007). Acute nutrient regulation of the unfolded protein response and integrated stress response in cultured rat pancreatic islets. *Diabetologia.*, 50(7), 1442-1452.

- Çalışma, T. D. M., Grubu, E. (2020). TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 14. *Baskı*
- Fatemi, K., Radvar, M., Rezaee, A., Rafatpanah, H., Azangoo Khiavi, H., Dadpour, Y., & Radvar, N. (2013). Comparison of relative TLR-2 and TLR-4 expression level of disease and healthy gingival tissue of smoking and non-smoking patients and periodontally healthy control patients. *Aust Dent J*, 58(3), 315-320.
- Federici, M., Hribal, M., Perego, L., Ranalli, M., Caradonna, Z., Perego, C., Folli, F. (2001). High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes*, 50(6), 1290-1301. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1290
- Fels, D. R., & Koumenis, C. (2006). The PERK/eIF2 α /ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther.*, 5(7), 723-728.
- Festa, A., Williams, K., D'Agostino, R., Wagenknecht, L. E., & Haffner, S. M. (2006). The natural course of β -cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, 55(4), 1114-1120.
- Fox, C. H. (1992). New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent.*, 2, 5-11.
- Fox, C. H., Jette, A. M., McGuire, S. M., Feldman, H. A., & Douglass, C. W. (1994). Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol*, 65(7), 676-684. doi: 10.1902/jop.1994.65.7.676
- Gamonal, J., Bascones, A., Acevedo, A., Blanco, E., & Silva, A. (2001). Apoptosis in chronic adult periodontitis analyzed by in situ DNA breaks, electron microscopy, and immunohistochemistry. *J Periodontol*, 72(4), 517-525.

- Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Silva, T. A., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q., & Silva, J. S. (2006). Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol.*, 21(1), 12-20. doi: 10.1111/j.1399-302X.2005.00245.x
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 62(1), 59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x
- Gentile, C. L., Frye, M., & Pagliassotti, M. J. (2011). Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal.*, 15(2), 505-521.
- Gilda, J. E., & Gomes, A. V. (2013). Stain-Free total protein staining is a superior loading control to β -actin for Western blots. *Anal Biochem.*, 440(2), 186-188.
- Gillett, M. J. (2009). International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: diabetes care 2009; 32 (7): 1327–1334. *Clin Biochem Rev.*, 30(4), 197.
- Glembotski, C. C., Rosarda, J. D., & Wiseman, R. L. (2019). Proteostasis and beyond: ATF6 in ischemic disease. *Trends Mol Med.*
- Gottlieb, B. (1942). Biology of the cementum. *J Periodontol*, 13(1), 13-17.
- Guo, F., Jiang, R., Xiong, Z., Xia, F., Li, M., Chen, L., & Liu, C. (2014). IRE1a constitutes a negative feedback loop with BMP2 and acts as a novel mediator in modulating osteogenic differentiation. *Cell Death Dis.*, 5(5), e1239-e1239.

- Haan, C., & Behrmann, I. (2007). A cost effective non-commercial ECL-solution for Western blot detections yielding strong signals and low background. *J Immunol Methods.*, 318(1-2), 11-19.
- Hamamura, K., Tanjung, N., & Yokota, H. (2013). Suppression of osteoclastogenesis through phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha. *J Bone Miner Metab.*, 31(6), 618-628.
- Harding, H. P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Ron, D. (2001). Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol Cell.*, 7(6), 1153-1163.
- Harding, H. P., Zhang, Y., Bertolotti, A., Zeng, H., & Ron, D. (2000). Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell.*, 5(5), 897-904.
- Hartley, T., Siva, M., Lai, E., Teodoro, T., Zhang, L., & Volchuk, A. (2010). Endoplasmic reticulum stress response in an INS-1 pancreatic β -cell line with inducible expression of a folding-deficient proinsulin. *BMC Cell Biol.*, 11(1), 59.
- Healy, S. J., Gorman, A. M., Mousavi-Shafaei, P., Gupta, S., & Samali, A. (2009). Targeting the endoplasmic reticulum-stress response as an anticancer strategy. *Eur J Pharmacol.*, 625(1-3), 234-246.
- Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B., & Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Clin Periodontol*, 45, S78-S94.

- Hou, Z.-Q., Li, H.-L., Gao, L., Pan, L., Zhao, J.-J., & Li, G.-W. (2008). Involvement of chronic stresses in rat islet and INS-1 cell glucotoxicity induced by intermittent high glucose. *Mol Cell Endocrinol.*, 291(1-2), 71-78.
- Huang, C.-j., Lin, C.-y., Haataja, L., Gurlo, T., Butler, A. E., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2007). High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress-mediated β -cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes*, 56(8), 2016-2027.
- Huang, S., Li, Z., He, T., Bo, C., Chang, J., Li, L., . . . Li, R. (2016). Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Sci Rep.*, 6(1), 1-9.
- Iacono, V., Singh, S., Golub, L., Ramamurthy, N., & Kaslick, R. (1985). In Vivo Assay of Crevicular Leukocyte Migration: Its Development and Potential Applications. *J Periodontol*, 56, 56-62.
- Iacopino, A. M. (2001). Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*, 6(1), 125-137.
- Jäger, R., Bertrand, M. J., Gorman, A. M., Vandenabeele, P., & Samali, A. (2012). The unfolded protein response at the crossroads of cellular life and death during endoplasmic reticulum stress. *Biol Cell.*, 104(5), 259-270.
- Jervøe-Storm, P. M., Koltzsch, M., Falk, W., Dörfler, A., & Jepsen, S. (2005). Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, 32(7), 778-783. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00740.x
- Jiayi, W., Zhe, X., Jia, N., Wang, D., Luo, S., Yang, X., Zhang, J. (2014). The effects of periodontitis on the expression of apoptosis-related proteins in pancreas of rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pract Stomatol* (4), 464-468.

- Karaskov, E., Scott, C., Zhang, L., Teodoro, T., Ravazzola, M., & Volchuk, A. (2006). Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic β -cell apoptosis. *Endocrinol.*, 147(7), 3398-3407.
- Karjalainen, K. M., Knuuttila, M. L., & von Dickhoff, K. J. (1994). Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. *J Periodontol*, 65(11), 1067-1072.
- Kelly, M., Steele, J., Nuttall, N., Bradnock, G., Morris, J., Nunn, J., White, D. (1998). The condition of supporting structures. *Adult dental health survey: oral health in the United Kingdom*, 123-146.
- Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., & Batayha, W. Q. (2006). Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.*, 20(1), 59-68.
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., & Murakami, S. (2006). Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis*, 11(1), 5-13.
- Kim, S.-M., Kim, Y.-G., Park, J.-W., Lee, J.-M., & Suh, J.-Y. (2013). The effects of dexamethasone on the apoptosis and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Implant Sci.*, 43(4), 168-176.
- Kohno, K. (2010). Stress-sensing mechanisms in the unfolded protein response: similarities and differences between yeast and mammals. *J Biochem.*, 147(1), 27-33.
- Koide, N., Naiki, Y., Odkhuu, E., Tsolmongyn, B., Komatsu, T., Ito, K., Yokochi, T. (2013). Involvement of oncogenic protein β -catenin in LPS-induced cytotoxicity

- in mouse mononuclear leukemia RAW 264.7 Cells. *Oncol Res. Feat Preclin Clin Cancer Ther.*, 21(1), 59-65.
- Kondo, S., Hino, S., Saito, A., Kanemoto, S., Kawasaki, N., Asada, R., Miyagi, H. (2012). Activation of OASIS family, ER stress transducers, is dependent on its stabilization. *Cell Death Differ.*, 19(12), 1939-1949.
- Kong, X., Liu, Y., Ye, R., Zhu, B., Zhu, Y., Liu, X., Ding, Y. (2013). GSK3 β is a checkpoint for TNF- α -mediated impaired osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in inflammatory microenvironments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gen Subj.*, 1830(11), 5119-5129.
- Kornman, K. S. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, 79(8 Suppl), 1560-1568. doi: 10.1902/jop.2008.080213
- Kosakowska-Cholody, T., Lin, J., Srideshikan, S., Scheffer, L., Tarasova, N., & Acharya, J. (2014). HKH40A downregulates GRP78/BiP expression in cancer cells. *Cell Death Differ.*, 5(5), e1240-e1240.
- Kovuru, N., Raghuwanshi, S., Sharma, D. S., Dahariya, S., Pallepatti, A., & Gutti, R. K. (2020). Endoplasmic reticulum stress induced apoptosis and caspase activation is mediated through mitochondria during megakaryocyte differentiation. *Mitochondrion.*, 50, 115-120.
- Krajewska, M., Wang, H.-G., Krajewski, S., Zapata, J. M., Shabaik, A., Gascoyne, R., & Reed, J. C. (1997). Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of expression of CPP32 (Caspase-3), a cell death protease. *Cancer Res.*, 57(8), 1605-1613.
- Kumar, G., Ponnaiyan, D., Parthasarathy, H., Tadeipalli, A., & Veeramani, S. (2020). Evaluation of Endocan and Tumor Necrosis Factor- α as Inflammatory

Biomarkers in Type 2 Diabetes and Periodontal Disease. *Genet Test Mol Biomarkers*.

Kurita-Ochiai, T., Fukushima, K., & Ochiai, K. (1999). Lipopolysaccharide stimulates butyric acid-induced apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun.*, 67(1), 22-29.

Lang, N., Bartold, P. M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S., Van Dyke, T. (1999). Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.*, 4(1), 53-53.

Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clin Periodontol Implant Dent.*, 2 Volume Set: John Wiley & Sons.

Laybutt, D., Preston, A., Åkerfeldt, M., Kench, J., Busch, A., Biankin, A., & Biden, T. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 752-763.

Lee, A. S. (2001). The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci.*, 26(8), 504-510.

Lee, A. S., Deleage, A., & Scharff, D. (1981). Highly conserved glucose-regulated protein in hamster and chicken cells: preliminary characterization of its cDNA clone. *Proc Natl Acad Sci.*, 78(8), 4922-4925.

Lee, K.-I., Lin, J.-W., Su, C.-C., Fang, K.-M., Yang, C.-Y., Kuo, C.-Y., Chen, Y.-W. (2020). Silica nanoparticles induce caspase-dependent apoptosis through reactive oxygen species-activated endoplasmic reticulum stress pathway in neuronal cells. *Toxicol In Vitro.*, 63, 104739.

- Li, L., Wang, H., Zhang, J., Sha, Y., Wu, F., Wen, S., Shi, M. (2020). SPHK1 deficiency protects mice from acetaminophen-induced ER stress and mitochondrial permeability transition. *Cell Death Differ.*, 27(6), 1924-1937.
- Li, N., Liu, N., Zhou, J., Tang, L., Ding, B., Duan, Y., & Jin, Y. (2013). Inflammatory environment induces gingival tissue-specific mesenchymal stem cells to differentiate towards a pro-fibrotic phenotype. *Biol Cell.*, 105(6), 261-275.
- Li, S., Yuan, L., Dai, G., Chen, R. A., Liu, D. X., & Fung, T. S. (2020). Regulation of the ER Stress Response by the Ion Channel Activity of the Infectious Bronchitis Coronavirus Envelope Protein Modulates Virion Release, Apoptosis, Viral Fitness, and Pathogenesis. *Front Microbiol.*, 10, 3022.
- Li, Y., Zhang, Y., Fu, H., Huang, H., Lu, Q., Qin, H., Wei, Z. (2020). Hes1 knockdown exacerbates ischemic stroke following tMCAO by increasing ER stress-dependent apoptosis via the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway. *Neurosci Bull.*, 36(2), 134-142.
- Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C. P., Flemmig, T., Schoor, R. (1999). Consensus report: chronic periodontitis. *Ann Periodontol.*, 4(1), 38-38.
- Lipson, K. L., Fonseca, S. G., Ishigaki, S., Nguyen, L. X., Foss, E., Bortell, R., Urano, F. (2006). Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. *Cell Metab.*, 4(3), 245-254. doi: 10.1016/j.cmet.2006.07.007
- Liu, J., Chen, S., Ren, W., Liu, J., Yang, P., Chen, Z., Yang, F. (2017). Lipopolysaccharide-induced suppression of periodontal ligament cell proliferation and apoptosis are strengthened under high glucose conditions. *Arch Oral Biol*, 79, 70-76. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.01.007

- Liu, J., Jiang, Y., Mao, J., Gu, B., Liu, H., & Fang, B. (2013). High Levels of Glucose Induces a Dose-Dependent Apoptosis in Human Periodontal Ligament Fibroblasts by Activating Caspase-3 Signaling Pathway. *Appl Biochem Biotechnol.*, 170(6), 1458-1471. doi: 10.1007/s12010-013-0287-y
- Liu, Y., Liu, W., Hu, C., Xue, Z., Wang, G., Ding, B., Chen, X. (2011). MiR-17 modulates osteogenic differentiation through a coherent feed-forward loop in mesenchymal stem cells isolated from periodontal ligaments of patients with periodontitis. *Stem Cells*, 29(11), 1804-1816.
- Loe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, 21, 533-551.
- Lomonosova, E., & Chinnadurai, G. (2008). BH3-only proteins in apoptosis and beyond: an overview. *Oncogene*, 27(1), S2-S19.
- Löe, H. (1993). Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16(1), 329-334.
- Luo, B., & Lee, A. S. (2013). The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene*, 32(7), 805-818.
- Lü, P., Li, X., Ruan, L., Xu, H., & Liu, Q. (2014). Effect of siRNA PERK on fluoride-induced osteoblastic differentiation in OS732 cells. *Biol Trace Elem Res.*, 159(1-3), 434-439.
- Mahmood, T., & Yang, P.-C. (2012). Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci.*, 4(9), 429.

- Malhotra, J. D., & Kaufman, R. J. (2007). *The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response*. Paper presented at the Seminars in cell & developmental biology.
- Malhotra, J. D., & Kaufman, R. J. (2011). ER stress and its functional link to mitochondria: role in cell survival and death. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 3(9), a004424.
- Manouchehr-Pour, M., Spagnuolo, P., Rodman, H., & Bissada, N. (1981). Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol*, 52(8), 410-415.
- Maris, M., Overbergh, L., Gysemans, C., Waget, A., Cardozo, A. K., Verdrengh, E., Mathieu, C. (2012). Deletion of C/EBP homologous protein (Chop) in C57Bl/6 mice dissociates obesity from insulin resistance. *Diabetologia*, 55(4), 1167-1178. doi: 10.1007/s00125-011-2427-7
- Martinou, J.-C., & Youle, R. J. (2011). Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. *Dev Cell.*, 21(1), 92-101.
- McGuire, M. K., & Nunn, M. E. (1996). Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *J Periodontol*, 67(7), 666-674.
- McGuire, M. K., & Nunn, M. E. (1999). Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol*, 70(1), 49-56.
- McKimpson, W. M., Weinberger, J., Czerski, L., Zheng, M., Crow, M. T., Pessin, J. E., Kitsis, R. N. (2013). The apoptosis inhibitor ARC alleviates the ER stress

- response to promote β -cell survival. *Diabetes*, 62(1), 183-193. doi: 10.2337/db12-0504
- Mealey, B. L., & Klokkevold, P. (2006). Periodontal medicine: Impact of periodontal infection on systemic health. *Carranza's Clin Periodontol*, 10, 313.
- Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77(8), 1289-1303. doi: 10.1902/jop.2006.050459
- Mealey, B. L., & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*, 44(1), 127-153.
- Mealey, B. L., & Rose, L. F. (2008). Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin in Endocrinol Diabetes Obes.*, 15(2), 135-141.
- Moore, P. A., Weyant, R. J., Mongelluzzo, M. B., Myers, D. E., Rossie, K., Guggenheimer, J., Orchard, T. (1999). Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. *J Periodontol*, 70(4), 409-417. doi: 10.1902/jop.1999.70.4.409
- Moore, P. A., Weyant, R. J., Mongelluzzo, M. B., Myers, D. E., Rossie, K., Guggenheimer, J., Orchard, T. (1998). Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of tooth loss and edentulism. *J Public Health Dent.*, 58(2), 135-142.
- Morikawa, M., Chiba, T., Tomii, N., Sato, S., Takahashi, Y., Konishi, K., Imai, K. (2008). Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. *J Periodontal Res*, 43(3), 268-274.
- Morishima, N., Nakanishi, K., Takenouchi, H., Shibata, T., & Yasuhiko, Y. (2002). An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem.*, 277(37), 34287-34294.

- Naidoo, N. (2009). ER and aging—protein folding and the ER stress response. *Ageing Res Rev.*, 8(3), 150-159.
- Nakagawa, T., & Yuan, J. (2000b). Cross-talk between two cysteine protease families: activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol.*, 150(4), 887-894.
- Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., Li, E., Xu, J., Yankner, B. A., & Yuan, J. (2000a). Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature.*, 403(6765), 98-103.
- Nakamura, T., Furuhashi, M., Li, P., Cao, H., Tuncman, G., Sonenberg, N., Hotamisligil, G. S. (2010). Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell.*, 140(3), 338-348.
- Nassar, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2007). Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000*, 43(1), 233-244.
- Newman, M., Takei, H., & Carranza, F. (2002). Influence of systemic disease and disorders on the periodontium. *Carranza's Clin Periodontol*, 9th edn. WB Saunders, Philadelphia, 208-209.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011). *Carranza's Clin Periodontol*: Elsevier health sciences.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2018). *Newman and Carranza's Clin Periodontol E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Nishitoh, H. (2012). CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response. *J Biochem.*, 151(3), 217-219.

- Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., Saegusa, K., Takeda, K., Inoue, K., Ichijo, H. (2002). ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev.*, 16(11), 1345-1355.
- Ogata, M., Hino, S.-i., Saito, A., Morikawa, K., Kondo, S., Kanemoto, S., Yoshinaga, K. (2006). Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol.*, 26(24), 9220-9231.
- Organization, W. H. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Geneva: World health organization.
- Ozcan, L., & Tabas, I. (2012). Role of endoplasmic reticulum stress in metabolic disease and other disorders. *Annu Rev Med.*, 63, 317-328.
- Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A. H., Iwakoshi, N. N., Ozdelen, E., Hotamisligil, G. S. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Sci.*, 306(5695), 457-461. doi: 10.1126/science.1103160
- Ozcan, U., Yilmaz, E., Ozcan, L., Furuhashi, M., Vaillancourt, E., Smith, R. O., Hotamisligil, G. S. (2006). Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Sci.*, 313(5790), 1137-1140. doi: 10.1126/science.1128294
- Özyazar, M. (2005). Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*, 1092–1095.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World

- Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S162-s170. doi: 10.1111/jcpe.12946
- Parmar, V. M., & Schröder, M. (2012). Sensing endoplasmic reticulum stress *Self and nonself* (pp. 153-168): Springer.
- Parrish, A. B., Freel, C. D., & Kornbluth, S. (2013). Cellular mechanisms controlling caspase activation and function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 5(6), a008672.
- Patil, C., & Walter, P. (2001). Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol.*, 13(3), 349-355.
- Pietropaoli, D., Monaco, A., Del Pinto, R., Cifone, M., Marzo, G., & Giannoni, M. (2012). Advanced glycation end products: possible link between metabolic syndrome and periodontal diseases: SAGE Publications Sage UK: London, England.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet.*, 366(9499), 1809-1820.
- Prasad, S., Sung, B., & Aggarwal, B. B. (2012). Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. *Prev Med.*, 54, S29-S37.
- Prateetongkum, E., Klingelhöffer, C., Müller, S., Ettl, T., & Morscheck, C. (2016). Characterization of progenitor cells and stem cells from the periodontal ligament tissue derived from a single person. *J Periodontal Res.*, 51(2), 265-272.
- Price, SA ve Moses, RG (2020). Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Glikoz Numunesi İşlemi. *Diyabet bakımı* , 43 (7), 1371-1372.

- Raposo, G., van Santen, H. M., Leijendekker, R., Geuze, H. J., & Ploegh, H. L. (1995). Misfolded major histocompatibility complex class I molecules accumulate in an expanded ER-Golgi intermediate compartment. *J Cell Biol.*, 131(6), 1403-1419.
- Renahan, A. G., Booth, C., & Potten, C. S. (2001). What is apoptosis, and why is it important? Education and debate. *Bmj*, 322(7301), 1536-1538.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, (2003). *Diabetes Care*, 26(Supplement1), S5-S20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S5
- Ron, D., & Hubbard, S. R. (2008). How IRE1 reacts to ER stress. *Cell*, 132(1), 24-26.
- Ron, D., & Walter, P. (2007). Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 8(7), 519-529.
- Rozpedek, W., Pytel, D., Mucha, B., Leszczynska, H., Diehl, J. A., & Majsterek, I. (2016). The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med.*, 16(6), 533-544.
- Rutkowski, D. T., & Kaufman, R. J. (2004). A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol.*, 14(1), 20-28.
- Saffar, J. L., Lasfargues, J. J., & Cherruau, M. (1997). Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000.*, 13(1), 76-90.
- Saito, A., Ochiai, K., Kondo, S., Tsumagari, K., Murakami, T., Cavener, D. R., & Imaizumi, K. (2011). Endoplasmic reticulum stress response mediated by the PERK-eIF2 α -ATF4 pathway is involved in osteoblast differentiation induced by BMP2. *J Biol Chem.*, 286(6), 4809-4818.

- Salvi, G. E., Carollo-Bittel, B., & Lang, N. P. (2008). Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol*, 35, 398-409.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2), 169-180. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5
- Scheuner, D., & Kaufman, R. J. (2008). The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with β -cell failure and diabetes. *Endocrine Rev.*, 29(3), 317-333.
- Scheuner, D., Vander Mierde, D., Song, B., Flamez, D., Creemers, J. W., Tsukamoto, K., Kaufman, R. J. (2005). Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nat Med*, 11(7), 757-764. doi: 10.1038/nm1259
- Schmidt, A. M. (2018). Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 38(1), e1-e8. doi: 10.1161/atvbaha.117.310221
- Schönthal, A. H. (2012). Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica*, 2012.
- Selvin, E., Wang, D., Matsushita, K., Grams, M. E., & Coresh, J. (2018). Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 169(3), 156-164. doi: 10.7326/m18-0091

- Seo, B.-M., Miura, M., Gronthos, S., Bartold, P. M., Batouli, S., Brahimi, J., Shi, S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364(9429), 149-155.
- Shaffer, A., Shapiro-Shelef, M., Iwakoshi, N. N., Lee, A.-H., Qian, S.-B., Zhao, H., Rosenwald, A. (2004). XBP1, downstream of Blimp-1, expands the secretory apparatus and other organelles, and increases protein synthesis in plasma cell differentiation. *Immunity*, 21(1), 81-93.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*, 87(1), 4-14.
- Siddiqui, W. A., Ahad, A., & Ahsan, H. (2015). The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Arch Toxicol*, 89(3), 289-317. doi: 10.1007/s00204-014-1448-7
- Silness, J., & Loe, H. (1964). Periodontal Disease In Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene And Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135. doi: 10.3109/00016356408993968
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physio Pharmacol.*, 18(1), 1-14.
- Somerman, M., Archer, S., Imm, G., & Foster, R. (1988). A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res.*, 67(1), 66-70.
- Sommer, T., & Jarosch, E. (2002). BiP binding keeps ATF6 at bay. *Dev Cell.*, 3(1), 1-2.
- Song, B., Scheuner, D., Ron, D., Pennathur, S., & Kaufman, R. J. (2008). Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival

- in multiple mouse models of diabetes. *J Clin Invest*, 118(10), 3378-3389. doi: 10.1172/jci34587
- Song, Y., Wan, X., Gao, L., Pan, Y., Xie, W., Wang, H., & Guo, J. (2015). Activated PKR inhibits pancreatic β -cell proliferation through sumoylation-dependent stabilization of P53. *Mol Immun.*, 68(2), 341-349.
- Sorkin, B. C., & Niederman, R. (1998). Short chain carboxylic acids decrease human gingival keratinocyte proliferation and increase apoptosis and necrosis. *J Clin Periodontol*, 25(4), 311-315.
- Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2006). Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000*, 40(1), 130-143.
- Su, J., Zhou, L., Xia, M.-h., Xu, Y., Xiang, X.-y., & Sun, L.-k. (2014). Bcl-2 family proteins are involved in the signal crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in tumor chemotherapy resistance. *BioMed Res Int.*, 2014.
- Su, N., Teeuw, W. J., Loos, B. G., Kosho, M. X., & van der Heijden, G. J. (2020). Development and validation of a screening model for diabetes mellitus in patients with periodontitis in dental settings. *Clin Oral Investig.*, 1-12.
- Szegezdi, E., Logue, S. E., Gorman, A. M., & Samali, A. (2006). Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.*, 7(9), 880-885.
- Taskan, M. M., Balci Yuce, H., Karatas, O., Gevrek, F., & Toker, H. (2019). Evaluation of the effect of oleuropein on alveolar bone loss, inflammation, and apoptosis in experimental periodontitis. *J Periodontal Res*, 54(6), 624-632. doi: 10.1111/jre.12662

- Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.*, 6(1), 99-112.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C., & Pettitt, D. J. (1996). Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 67, 1085-1093.
- Thammasitboon, K., Goldring, S. R., & Boch, J. A. (2006). Role of macrophages in LPS-induced osteoblast and PDL cell apoptosis. *Bone*, 38(6), 845-852.
- Thompson, C. B. (1995). Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Sci.*, 267(5203), 1456-1462.
- Thorstensson, H., Kuylenstiema, J., & Hugoson, A. (1996). Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*, 23(3), 194-202.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018b). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89, S159-S172.
- Tonetti, M. S., & Mombelli, A. (1999). Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol.*, 4(1), 39-52.
- Tsai, C., Hayes, C., & Taylor, G. W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 30(3), 182-192.
- Tsujimoto, Y. (1998). Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? *Genes Cell.*, 3(11), 697-707.

- Udumula, M. P., Babu, M. S., Bhat, A., Dhar, I., Sriram, D., & Dhar, A. (2017). High glucose impairs insulin signaling via activation of PKR pathway in L6 muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 486(3), 645-651.
- Uehara, A., & Takada, H. (2007). Functional TLRs and NODs in human gingival fibroblasts. *J Dent Res.*, 86(3), 249-254.
- Urano, F., Wang, X., Bertolotti, A., Zhang, Y., Chung, P., Harding, H. P., & Ron, D. (2000). Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Sci.*, 287(5453), 664-666.
- van Galen, P., Kreso, A., Mbong, N., Kent, D. G., Fitzmaurice, T., Chambers, J. E., Eppert, K. (2014). The unfolded protein response governs integrity of the haematopoietic stem-cell pool during stress. *Nature.*, 510(7504), 268-272.
- van Winkelhoff, A. J. (2003). Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *Int J Dent Hyg*, 1(3), 131-137. doi: 10.1034/j.1601-5037.2003.00031.x
- Vasa-Nicotera, M. (2004). The new kid on the block: the unfolded protein response in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell Death Differ.*, 11(1), S10-S11.
- Vlassara, H., Uribarri, J., Cai, W., & Striker, G. (2008). Advanced glycation end product homeostasis: exogenous oxidants and innate defenses. *Ann N Y Acad Sci.*, 1126(1), 46-52.
- Wang, K., Niu, J., Kim, H., & Kolattukudy, P. E. (2011b). Osteoclast precursor differentiation by MCP-1 via oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy. *J Mol Cell Biol.*, 3(6), 360-368.

- Wang, L., Shen, H., Zheng, W., Tang, L., Yang, Z., Gao, Y., Jin, Y. (2011a). Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Eng Part A*, 17(7-8), 1015-1026.
- Wang, Y., Gong, J., Zeng, H., Liu, R., Jin, B., Chen, L., & Wang, Q. (2016). Lipopolysaccharide activates the unfolded protein response in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol*, 87(5), e75-e81.
- Welihinda, A. A., Tirasophon, W., & Kaufman, R. J. (1999). The cellular response to protein misfolding in the endoplasmic reticulum. *Gene Expression, J Liver Res.*, 7(4-5), 293-300.
- Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M., & Pratley, R. E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Investig.*, 104(6), 787-794.
- Wolff, L., Dahlén, G., & Aepli, D. (1994). Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol*, 65(5 Suppl), 498-510. doi: 10.1902/jop.1994.65.5s.498
- Wu, H., Guo, H., Liu, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Zhao, L. (2020). Copper sulfate-induced endoplasmic reticulum stress promotes hepatic apoptosis by activating CHOP, JNK and caspase-12 signaling pathways. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 191, 110236.
- Xiao, L., & Nasu, M. (2014). From regenerative dentistry to regenerative medicine: progress, challenges, and potential applications of oral stem cells. *Stem Cells Cloning.: Advances and Applications*, 7, 89.
- Xu, J., Xiong, M., Huang, B., & Chen, H. (2015). Advanced glycation end products upregulate the endoplasmic reticulum stress in human periodontal ligament cells. *J Periodontol*, 86(3), 440-447.

- Xu, T., Marjoribanks, C., Trinh, C., & Nguyen, J. (2008). A powerful sybr® green one-step rt-pcr master mix tool: Power sybr green RNA-to-CTtm 1-step kit: AACR.
- Xue, P., Li, B., An, Y., Sun, J., He, X., Hou, R., Wang, Q. (2016). Decreased MORF leads to prolonged endoplasmic reticulum stress in periodontitis-associated chronic inflammation. *Cell Death Differ.*, 23(11), 1862-1872.
- Yamada, H., Nakajima, T., Domon, H., Honda, T., & Yamazaki, K. (2015). Endoplasmic reticulum stress response and bone loss in experimental periodontitis in mice. *J Periodontal Res.*, 50(4), 500-508.
- Yamamoto, K., Sato, T., Matsui, T., Sato, M., Okada, T., Yoshida, H., Mori, K. (2007). Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. *Dev Cell.*, 13(3), 365-376.
- Yang, S.-Y., Wei, F.-L., Hu, L.-H., & Wang, C.-L. (2016). PERK-eIF2 α -ATF4 pathway mediated by endoplasmic reticulum stress response is involved in osteodifferentiation of human periodontal ligament cells under cyclic mechanical force. *Cell Signal.*, 28(8), 880-886.
- Yin, J.-J., Li, Y.-B., Wang, Y., Liu, G.-D., Wang, J., Zhu, X.-O., & Pan, S.-H. (2012). The role of autophagy in endoplasmic reticulum stress-induced pancreatic β cell death. *Autophagy.*, 8(2), 158-164.
- Yorimitsu, T., Nair, U., Yang, Z., & Klionsky, D. J. (2006). Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem.*, 281(40), 30299-30304.
- Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T., & Mori, K. (2001). XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell.*, 107(7), 881-891.

- Zhang, J., Wang, L., Xie, W., Hu, S., Zhou, H., Zhu, P., & Zhu, H. (2020). Melatonin attenuates ER stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy: A new mechanism involving BAP31 upregulation and MAPK-ERK pathway. *J Cell Phys.*, 235(3), 2847-2856.
- Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2008). From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.*, 454(7203), 455-462.
- Zhang, L. H., & Zhang, X. (2010). Roles of GRP78 in physiology and cancer. *J Cell Biochem*, 110(6), 1299-1305.
- Zhao, L., & Ackerman, S. L. (2006). Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol.*, 18(4), 444-452.
- Zimmet, P. Z., Tuomi, T., Mackay, I. R., Rowley, M. J., Knowles, W., Cohen, M., & Lang, D. A. (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*, 11(3), 299-303. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x
- Zong, W.-X., Li, C., Hatzivassiliou, G., Lindsten, T., Yu, Q.-C., Yuan, J., & Thompson, C. B. (2003). Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J Cell Biol.*, 162(1), 59-69.
- Zuber, C., Fan, J.-Y., Guhl, B., & ROTH, J. R. (2004). Misfolded proinsulin accumulates in expanded pre-Golgi intermediates and endoplasmic reticulum subdomains in pancreatic beta cells of Akita mice. *FASEB J*, 18(7), 917-919.

EK-1



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 251
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 19.02.2019
Toplantı No : 2019/02
Proje No : 19-KAEK-030

20.03.2019

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Özkan KARATAŞ

Etik Kurulumuzun 19.02.2019 tarihli toplantısında görüşülen 19-KAEK-030 kayıt numaralı **“Diyabetli ve Periodontitisli Bireylerde Dişeti Dokusunda ER Stres Yanıtının Araştırılması”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUTLUÖZ
Başkan

EK-2



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 564
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 27.08.2020
Toplantı No : 2020/11
Proje No : 19-KAEK-030

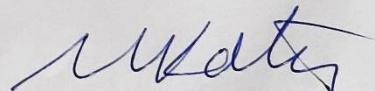
27.08.2020

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Özkan KARATAŞ

14.08.2020 tarihli dilekçeniz 27.08.2020 tarihli etik kurul toplantımızda görüşülmüştür.

Buna göre, yürütücülüğünü yapmış olduğunuz ve 19.02.2019 tarihli toplantımızda görüşülerek 20.03.2019 tarihinde uygun bulunan 19-KAEK-030 numaralı “**Diyabetli ve Periodontitisli Bireylerde Dişeti Dokusunda ER Stres Yanıtının Araştırılması**” başlıklı çalışmanızın ilgi dilekçeniz doğrultusunda çalışma başlığının “**Diabetes Mellitus ve Periodontitis Hastalarının Diş Eti Dokularında Endoplazmik Retikulum Stresinin Araştırılması**” olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


 Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
 Başkan

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Bursa’da doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitimini Ankara Telsizler İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimini ise Ankara Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2010 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ne başladı. 2015 yılında diş tabibi olarak mezun oldu. 2016 yılında Diş Hekimliği’nde Uzmanlık Sınavını kazanarak Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı.

