

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK SİSTEMİK RESVERATROL
KULLANIMININ KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER VE SALYA
ANTİOKSİDAN VE İLTİHABİ BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Dt. Ezgi GÜLSOY MARHAN

Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK SİSTEMİK RESVERATROL
KULLANIMININ KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER VE SALYA
ANTİOKSİDAN VE İLTİHABİ BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Dt. Ezgi GÜLSOY MARHAN

Periodontoloji Programı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN

ANKARA

2023

ONAY SAYFASI

19/12/2023

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Ezgi GÜLSOY MARHAN'ın 19/12/2023 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Sistemik Resveratrol Kullanımının Klinik Periodontal Parametreler ve Salya Antioksidan ve İltihabi Biyobelirteçler Üzerine Etkileri" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Altan DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN

Üye: Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN

ONAY: Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen tez çalışması jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER

Dekan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

19/12/2023

Ezgi GÜLSOY MARHAN

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Ezgi GÜLSOY MARHAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca tecrübeleriyle bana daima yol gösterip her konuda destek olan, hiçbir zaman bilgisini esirgemeyen, isteyince her şeyi yapabileceğimi görmemi sağlayan ve her zaman pozitif düşünmem gerektiğini bana öğreten sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN'a,

Periodontoloji eğitimim süresince her zaman vakalarımı danışabildiğim, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, içtenlikle hep destek olduklarını hissettiren, bana birçok şey öğreten ve her zaman sohbet etmekten büyük keyif aldığım sevgili hocalarım Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN, Prof. Dr. Güliz Nigar GÜNCÜ, Doç. Dr. Hüseyin Gencay KEÇELİ, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Burak KUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca paylaştıkları akademik bilgi ve klinik tecrübelerle üzerimde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Rahime NOHUTCU, Prof. Dr. Nermin TARHAN, Prof. Dr. Burak DEMİRALP, Prof. Dr. Ezel Berker, Dr. Öğr. Üyesi Yağmur Deniz YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Emel Tuğba ATAMAN DURUEL, Dr. Öğr. Üyesi Buket ACAR'a,

Hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan ve her zaman yardımcı olmaya hazır olduklarını hissettiren Öğr. Gör. Hanife Merva PARLAK ve Öğr. Gör. Meltem ÖZDEMİR KABALAK'a,

Tanıştığımız ilk günden beri bana her daim yardımcı olmaya çalışan, en keyifli ameliyatların eşlikçisi olan, her türlü nazımı çekip bütün dertlerimi dinleyen ve birlikte bir şeyler öğrenip eğlenmekten büyük keyif aldığım canım dostum Uzm. Dt. Berkin İNAN'a,

Hem öğretip hem eğlendiren, bana çok şey katan sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Havanur TOZ ve Uzm. Dt. Murat Haktan DURMAZ'a, arkadaşlıklarıyla ve keyifli anılarla bu bölümü daha çok sevmemi sağlayan Dt. Lutfiye ERDEM, Dt. Zeynep DEMİR, Dt.

Dilara Gizem KILIÇKAYA'ya, saatlerce sohbet etmekten bıkmayacağım en güzel teselli edenim Dt. Hazal ERTEKİN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım eş kıdemlilerim Dt. Elif KOÇAK AKDENİZ, Dt. Barış Sarp SEVİMLİ, Dt. Nurlan MURADLI, Dt. Alper AYDOĞDU'ya ve diğer asistan arkadaşlarım Dt. Zehra Beycioğlu, Dt. Alp Can DULDA, Dt. Zeynep DEMİRÖZ, Dt. Merve SEVİM, Dt. Anar BABAYEV, Dt. Zeinep Gökizem MOUSTAFA, Dt. Şerife KOŞAR, Dt. Rezan KARAHASANOĞLU, Dt. Mert GÖRGÜLÜ, Dt. Ahmet İŞBİLİR, Dt. Okan YİĞİT, Dt. İlgin ERTEKİN, Dt. Seray SÜNBÜL'e,

Tez çalışmamın biyokimyasal aşamalarına destek veren Arş. Gör. Dr. Esra BÜBER'e, beslenme verilerinin değerlendirilmesine yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Aylin AÇIKGÖZ PINAR'a ve çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Erdem KARABULUT'a,

Çalışmamızda kullandığımız resveratrol kapsüllerini sağlayarak bize büyük destek olan ve çalışmanın ortaya çıkmasına katkıda bulunan VeNatura® firmasına,

Üniversite yıllarımda en zor ve en keyifli anlarımla birlikte geçirdiğim, mesafelerin engel olamadığı güzel dostluğu ile her daim yanımda olan canım arkadaşım ve meslektaşım Uzm. Dt. Cansu Bilge DÖĞEROĞLU'na,

Hiçbir zaman esirgemedikleri sevgileri ve fedakarlıkları ile her zaman beni destekleyen ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Gülay GÜLSOY, babam Arif GÜLSOY ve ilk arkadaşım olan canım ablam Ebru GÜLSOY'a,

Bana her zaman en çok inanan ve güvenen, sevgisini ve ilgisini hep hissettiren, en zor anlarımda elimden tutan ve sonsuz güven veren hayat arkadaşım Tarhan MARHAN'a

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Gülsoy Marhan, E., Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Sistemik Resveratrol Kullanımının Klinik Periodontal Parametreler ve Salya Antioksidan ve İltihabi Biyobelirteçler Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Periodontitis, diş destek dokularının ilerleyici tahribatı ile karakterize edilen çok faktörlü, karmaşık, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hafif ila orta dereceli periodontitis en iyi şekilde cerrahi olmayan periodontal tedavi ve etkili kişisel bakım ile tedavi edilmektedir. Periodontitisin patogeneğinde rolü olan inflamatuvar konakçı yanıtının düzenlenmesi ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi için çeşitli konak modülatörleri önerilmiştir. Potansiyel bir modülatör olan resveratrolün; antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve osteojenik etkileri nedeniyle periodontal hastalık tedavilerine ek olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Çalışmamızın amacı; periodontitisin cerrahi olmayan tedavisine ek olarak sistemik resveratrol kullanımının etkinliğini klinik ve biyokimyasal açıdan değerlendirmektir. Çalışmamıza; 21 kadın, 9 erkek toplam 30 birey dahil edildi. Bireyler; supragingival diş taşı temizliği ve oral hijyen eğitiminden sonra, Resveratrol grubu (RSV) (cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek Resveratrol kullanımı, n=15) ve Kontrol grubu (K) (cerrahi olmayan periodontal tedavi, n=15) olmak üzere iki ayrı gruba randomize olarak ayrıldı. Tüm bireylerin, başlangıçta ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda; periodontal sondlama derinliği (PSD), klinik ataçman düzeyi (KAD), gingival indeks (Gİ), diş eti kanama zamanı indeksi (DKZİ), plak indeksi (Pİ) değerleri ve üçer günlük beslenme verileri kaydedildikten sonra salya örnekleri toplandı. Salya örneklerinde; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve sIgA düzeyleri ELISA yöntemiyle ve total antioksidan kapasite (TAOK), uygun kolorimetrik test kiti kullanılarak ölçüldü. Çalışma sonuçlarına göre; 3 aylık takibin sonunda her iki grupta da klinik parametrelerden PSD, Gİ ve DKZİ değerlerinin başlangıca göre önemli derecede azaldığı (p<0,05); KAD ve Pİ değerlerinin yalnızca RSV grubunda anlamlı şekilde azaldığı (p<0,05) saptandı. RSV grubunda; KAD ortalama değerlerinin 2,12 \pm 1,21 mm'den 1,81 \pm 0,75 mm'ye ve Pİ ortalama değerlerinin 1,53 \pm 0,61'den 0,76 \pm 0,44'e

düştüğü gözlemlendi. Salya TNF- α , IL-1 β , IL-6, sIgA ve TAOK değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinde RSV ve K gruplarında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Herhangi bir zaman diliminde klinik parametre değerlerinde (PSD, KAD, Gİ, DKZİ, Pİ) ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, TAOK değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). 1.ay ölçümlerinde, sIgA düzeylerinin RSV grubunda K grubundan önemli derecede yüksek olduğu gözlemlendi (231,08 (165,19 – 314,26) $\mu\text{g/ml}$ 'ye 113,20 (92,94 – 197,23) $\mu\text{g/ml}$; $p<0,05$). Çalışmamızın sonuçları; resveratrolün; klinik ataçman düzeyleri ve periodontal sondlama derinlikleri, ayrıca, salyanın önemli koruyucu bileşenlerinden sIgA düzeylerine olumlu etkileri nedeniyle, periodontal tedavi sonrası klinik iyileşme ve hastalığa karşı koruyuculuk açısından yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, cerrahi olmayan periodontal tedavi, resveratrol, konak modülasyonu, antioksidanlar, salya

Destekleyen Kurum: THD-2023-20813 no'lu H.Ü.B.A.P. projesi

ABSTRACT

Gülsoy Marhan, E., Effects of Systemic Resveratrol as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical Periodontal Parameters and Salivary Antioxidant and Inflammatory Biomarkers in Individuals with Periodontitis. Hacettepe University Faculty of Dentistry Periodontology Specialization Programme, Ankara, 2023. Periodontitis is a multifactorial, complex, chronic inflammatory disease characterized by progressive destruction of the supporting tissues of the teeth. Mild to moderate periodontitis is best treated with non-surgical periodontal therapy and effective personal care. Various host modulators have been suggested to regulate the inflammatory host response that plays a role in the pathogenesis of periodontitis and to improve treatment outcomes. Resveratrol, a potential host modulator, has become a current issue for adjunctive use in periodontal treatment due to its antioxidant, antiinflammatory, antibacterial, and osteogenic effects. The aim of our study is to evaluate the effectiveness of systemic resveratrol supplementation in addition to non-surgical periodontal treatment both clinically and biochemically. Thirty participants, including 21 females and 9 males, were included in our study. After supragingival scaling and oral hygiene instructions the participants were randomly assigned to two groups: Resveratrol Group (RSV) (Resveratrol in conjunction with non-surgical periodontal treatment, n=15) and the Control Group (C) (non-surgical periodontal treatment alone, n=15) At baseline, and at the post-treatment first and third months, periodontal probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), gingival bleeding time index (GBTI), plaque index (PI) values, and three-day dietary records were noted for all individuals. Saliva samples were collected, and the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and sIgA in the saliva samples were measured using the ELISA method. Additionally, the total antioxidant capacity (TAOC) was assessed using an appropriate colorimetric test kit. According to the results of the study, at the end of the 3-month follow-up period, significant reductions in clinical parameters, including PPD, GI, and GBTI were observed in both groups compared to the baseline ($p < 0.05$). However, CAL and PI values showed a significant decrease only in the RSV group

($p < 0.05$). In the RSV group; It was determined that the mean values of CAL decreased from 2.12 ± 1.21 mm to 1.81 ± 0.75 mm, and the mean values of PI decreased from 1.53 ± 0.61 to 0.76 ± 0.44 . No significant difference was observed over time in the changes of salivary TNF- α , IL-1 β , IL-6, sIgA, and TAOC values between the RSV and C groups ($p > 0.05$). No significant difference was observed between the groups in clinical parameter values (PPD, CAL, GI, GBTI, PI) and TNF- α , IL-1 β , IL-6, TAOC values at any time period ($p > 0.05$). It was determined that sIgA levels in the first month measurements were significantly higher in the RSV group compared to the C group ($231,08$ ($165,19 - 314,26$) $\mu\text{g/ml}$ vs. $113,20$ ($92,94 - 197,23$) $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$). The results of our study suggest that; resveratrol may be beneficial for clinical healing after periodontal treatment, and protection against the disease, because of its affirmative effects on clinical attachment levels and periodontal probing depths and also on the sIgA levels in saliva, which is one of the important protective components of saliva.

Key words: Periodontitis, non-surgical periodontal treatment, resveratrol, host modulation, antioxidants, saliva

Supported by: H.Ü.B.A.P. THD-2023-20813 Grant

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI | iv |
| ETİK BEYAN | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| ÖZET | viii |
| ABSTRACT | x |
| İÇİNDEKİLER | xii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xv |
| ŞEKİLLER | xvii |
| TABLolar | xix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 6 |
| 2.1. Periodontitis | 6 |
| 2.2. Periodontitisin Patogenezi | 7 |
| 2.2.1. Sitokinler | 10 |
| 2.2.2. Sekretuar İmmünoglobulin A (slgA) | 14 |
| 2.2.3. Reaktif Oksijen Türleri | 14 |
| 2.2.4. Antioksidanlar | 16 |
| 2.2.5. Oksidatif Stres | 20 |
| 2.3. Salya | 22 |
| 2.4. Periodontitis Tedavisi | 26 |
| 2.4.1. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi | 27 |
| 2.4.2. Konak Modülasyonu | 29 |
| 2.4.3. Antioksidanların Periodontitis Tedavisindeki Yeri | 33 |
| 2.5. Resveratrol | 34 |
| 2.6. Resveratrolün Periodontal Tedavide Kullanımı | 36 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 39 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 39 |
| 3.2. Klinik Peridontal Ölçümler | 41 |
| 3.2.1. Periodontal Sondlama Derinliği (PSD) | 42 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD) | 42 |
| 3.2.3. Gingival İndeks (Gi) | 42 |
| 3.2.4. Diş Eti Kanama Zamanı İndeksi (DKZi) | 43 |
| 3.2.5. Plak İndeksi (Pi) | 44 |
| 3.3. Salya Örneklerinin Toplanması | 44 |
| 3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi | 45 |
| 3.4.1. Resveratrol Grubu (RSV) | 45 |
| 3.4.2. Kontrol Grubu (K) | 46 |
| 3.5. Beslenme Analizleri | 46 |
| 3.6. Biyokimyasal Analizler | 47 |
| 3.6.1. Salya Örneklerinin Hazırlanması | 47 |
| 3.6.2. Salya Total Protein Miktarlarının Belirlenmesi | 47 |
| 3.6.3. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve sIgA Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi | 48 |
| 3.6.4. TAOK Düzeylerinin Belirlenmesi | 52 |
| 3.7. İstatistiksel Analizler | 54 |
| 4. BULGULAR | 55 |
| 4.1. Demografik ve Tanısal Bilgiler | 55 |
| 4.2. Klinik Bulgular | 56 |
| 4.2.1. Periodontal Sondlama Derinliği (PSD) | 56 |
| 4.2.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD) | 61 |
| 4.2.3. Gingival İndeks (Gi) | 67 |
| 4.2.4. Diş Eti Kanama Zamanı İndeksi (DKZi) | 69 |
| 4.2.5. Plak İndeksi (Pi) | 70 |
| 4.3. Beslenme Bulguları | 72 |
| 4.4. Laboratuvar Bulguları | 74 |
| 4.4.1. Salya Total Protein Miktarları (mg/ml) | 74 |
| 4.4.2. Salya TNF- α Düzeyleri (pg/ml) | 75 |
| 4.4.3. Salya IL-1 β Düzeyleri (pg/ml) | 76 |
| 4.4.4. Salya IL-6 Düzeyleri (pg/ml) | 77 |
| 4.4.5. Salya sIgA Düzeyleri (μ g/ml) | 79 |
| 4.4.6. Salya TAOK Düzeyleri (U/ml) | 80 |
| 4.5. Korelasyon Analizleri | 81 |

| | |
|--|-----|
| 5. TARTIŞMA | 84 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 101 |
| 7. KAYNAKLAR | 104 |
| 8. EKLER | |
| EK. 1. Etik Kurul Onay Belgesi | |
| EK. 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | |
| EK. 3. Anamnez ve İndeks Formu | |
| EK. 4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı | |
| EK. 5. Tez Orjinallik Belgesi | |
| 9. ÖZGEÇMİŞ | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|---|
| °C | Santigrat derece |
| CAT | Katalaz |
| COX | Siklooksijenaz |
| CRP | C-Reaktif Protein |
| DKZİ | Diş Eti Kanama Zamanı İndeksi |
| DTKD | Diş Taşı Temizliği ve Kök Yüzeyi Düzeltmesi |
| Gi | Gingival İndeks |
| GPX | Glutasyon Peroksidaz |
| IL-1β | İnterlökin-1Beta |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| K | Kontrol grubu |
| KAD | Klinik Ataçman Düzeyi |
| ml | Mililitre |
| mm | Milimetre |
| nm | Nanometre |
| NOX | Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz |
| NRF2 | Nükleer Faktör Eritroid-2 ile İlişkili Faktör 2 |
| Pİ | Plak İndeksi |
| PRx | Peroxsiredoksin |
| PSD | Periodontal Sondalama Derinliği |
| RANKL | Nükleer Faktör- κ B Ligandının Reseptör Aktivatörü |
| ROS | Reaktif Oksijen Türleri |
| RSV | Resveratrol grubu |

| | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| SIgA | Sekretuvar İmmünoglobulin A |
| SOD | Süperoksit Dismutaz |
| TAOK | Total Antioksidan Kapasite |
| TNF-α | Tümör Nekrozis Faktör-alfa |
| μg | Mikrogram |
| μl | Mikrolitre |

ŞEKİLLER

| | | |
|--------------|---|----|
| 2.1. | Periodontitis patogenezinde sitokin ağı | 11 |
| 2.2. | Oksidatif stres ve redoks biyolojisinin mekanizması | 16 |
| 3.1. | Çalışma akış şeması. | 41 |
| 3.2. | Total protein miktarının belirlenmesi aşamaları | 47 |
| 3.3. | Standartların seri dilüsyonla hazırlanması. | 49 |
| 3.4. | Standart ve örneklerin eklenmesinin şematik gösterimi | 49 |
| 3.5. | Biyotinli antikorun eklenmesi ve antijenle etkileşiminin şematik gösterimi. | 50 |
| 3.6. | HRP çözeltisi eklenmesinin şematik gösterimi. | 50 |
| 3.7. | Yıkama çözeltisi eklenmiş kuyular. | 50 |
| 3.8. | Substrat reaktifi eklenmesinin şematik gösterimi | 51 |
| 3.9. | Durdurma çözeltisi eklenen kuyuların maviden sarıya renk değişiminin şematik gösterimi | 51 |
| 3.10. | Mikroplaka okuyucu. | 52 |
| 3.11. | Örnek ve kontrollerin, reaksiyon sonunda mikroplakalara alındıktan sonraki görüntüsü. | 53 |
| 4.1. | RSV ve K gruplarında PSD değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 57 |
| 4.2. | RSV ve K gruplarında KAD değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 62 |
| 4.3. | RSV ve K gruplarına ait klinik ataçman kaybı olan bölgelerin ortalamalarının Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 63 |
| 4.4. | RSV ve K gruplarına ait klinik ataçman kaybı olan bölgelerin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 65 |
| 4.5. | RSV ve K gruplarında yeni klinik ataçman kaybı oluşan bölgelerin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 67 |
| 4.6. | RSV ve K gruplarında Gİ değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 69 |
| 4.7. | RSV ve K gruplarında DKZİ değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 70 |
| 4.8. | RSV ve K gruplarında Pİ değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 72 |
| 4.9. | RSV ve K gruplarında Total Protein miktarlarının Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 75 |
| 4.10. | RSV ve K gruplarında TNF- α düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 76 |
| 4.11. | RSV ve K gruplarında IL-1 β düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. | 77 |

- 4.12.** RSV ve K gruplarında IL-6 düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. 78
- 4.13.** RSV ve K gruplarında sIgA düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. 80
- 4.14.** RSV ve K gruplarında TAOK düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları. 81

TABLOLAR

| | | |
|--------------|---|----|
| 4.1. | RSV ve K gruplarına ait demografik ve tanısal bilgiler. | 55 |
| 4.2. | RSV ve K gruplarında PSD ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 57 |
| 4.3. | RSV ve K gruplarında PSD \geq 4mm olan bölgelerin ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 58 |
| 4.4. | RSV ve K gruplarında \geq 4 mm PSD olan bölgelerin sayı ve oranları. | 59 |
| 4.5. | RSV ve K gruplarına ait \geq 5 mm PSD ve kanama olan bölgelerin sayı ve oranları. | 60 |
| 4.6. | RSV ve K gruplarında KAD ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 61 |
| 4.7. | RSV ve K gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin ortalama \pm S.S ve medyan KAD değerleri. | 63 |
| 4.8. | RSV ve K gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin sayıları. | 64 |
| 4.9. | RSV ve K Gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin oranları. | 66 |
| 4.10. | RSV ve K gruplarında yeni klinik ataçman kaybı oluşan bölgelerin sayıları. | 67 |
| 4.11. | RSV ve K gruplarında Gİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 68 |
| 4.12. | RSV ve K gruplarında DKZİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 70 |
| 4.13. | RSV ve K gruplarında Pİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 71 |
| 4.14. | RSV ve K gruplarına ait besin ögeleri. | 73 |
| 4.15. | RSV ve K gruplarında Total Protein (mg/ml) miktarları ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 74 |
| 4.16. | RSV ve K gruplarında TNF- α (pg/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 76 |
| 4.17. | RSV ve K gruplarında IL-1 β (pg/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 77 |
| 4.18. | RSV ve K gruplarına ait IL-6 (pg/ml) değerleri. | 78 |
| 4.19. | RSV ve K gruplarında sIgA (μ g/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 79 |
| 4.20. | RSV ve K gruplarında TAOK (U/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri. | 81 |
| 4.21. | Biyokimyasal parametreler ile klinik periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar. | 82 |
| 4.22. | Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar. | 83 |

1. GİRİŞ

Periodontal hastalık, dünya çapında kronik hastalık yükünü artıran en önemli iki ağız hastalığından biridir. Bu hastalık dünya nüfusunu yüksek prevalansla etkilemekte ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1).

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen ve destekleyen dokuları (diş eti, periodontal ligament, periodontal kemik, sement) etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Başlangıçta periodontal yumuşak dokuda (diş etinde) geri dönüşümlü bir iltihaplanma olan gingivitis şeklinde kendini gösterir. Bu durum diş etlerinin kanamasına ve şişmesine neden olur. Gingivitis, bağışıklık yanıtı zayıf olan duyarlı kişilerde; yıkımın ilerlemesi ile dişleri çevreleyen kemik de dahil olmak üzere destekleyici periodontal dokuyu yavaş yavaş yok eden periodontitise yol açabilir (2).

Periodontitisin primer özellikleri; klinik ataçman kaybı ve radyografik olarak değerlendirilen periodontal kemik kaybı ile kendini gösteren periodontal doku desteği kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasının varlığıdır. Tedavi edilmediğinde, çoğu durumda önlenemez ve tedavi edilebilir olmasına rağmen diş kaybına neden olabilir. Böylece çiğneme, estetik ve yaşam kalitesini de etkileyebilir (3, 4).

Periodontitis karmaşık bir hastalıktır ve çok etkenli bir kökene sahiptir (5, 6). Periodontitiste tanımlanan esas sorumlu, diş yüzeylerinde biriken bakteriyel biyofilmdir. Plak ve diş taşı gibi lokal faktörler, çevresel faktörler, genetik, hastanın sistemik sağlığı, yaşam tarzı alışkanlıkları ve çeşitli sosyal belirleyiciler gibi unsurlar da etkilidir (6).

Subgingival biyofilme karşı konak immün yanıtı potansiyel olarak koruyucu olabilir, böylece dengeli konak-mikrop etkileşimleri ile sağlıklı periodonsiyum yani doku homeostazı korunur. Diş eti iltihabını takip eden periodontitisin şiddeti, büyük oranda konakla ilgili parametrelere (örn. konjenital, çevresel, epigenetik veya konağın

immün, inflamatuvar ve rejeneratif yanıtlarını etkileyen yaşa bağlı etkenler) bağlı olabilir. Yani konak yanıtı hastalığın ilerlemesi için belirleyicidir (4, 6, 7).

Bakterilerin doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından tanınması; Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) dahil inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanır. Sağlıklı periodontal doku homeostazisinin bozulması nedeniyle yıkıcı konak inflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ve konsantrasyonu, kemik kaybını doğrudan etkileyebilir. Bu şekilde periodontitise bağlı hasara açıkça katkıda bulunur (8, 9).

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücrel metabolizmanın bir parçası olarak hücreler tarafından üretilen ve oksidatif strese sebep olabilen oksijensiz radikallerdir (10). ROS sağlık koşullarının korunmasında önemli bir rol oynar, ancak aşırı aktif hale getirildiklerinde konakçı dokulara zarar veren patolojik değişikliklere neden olabilirler. Bu durum periodontal dokudaki destek yapıların tahrip olmasına ve dolayısıyla diş kaybına neden olabilir. Ayrıca ROS, hücre içi biyomoleküllere ve hücre zarlarına zarar verebilir (11).

Antioksidanlar, ROS oluşumunu engelleyen veya ortadan kaldıran oksidatif hasarı geciktiren ve oksidatif ürünlere karşı savunmayı arttırabilen moleküllerdir (12). Glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon redüktaz gibi enzimatik ve fenolik asit, flavanoid, karotenoid, vitamin ve mineraller gibi enzimatik olmayan doğal antioksidanlar ve sentetik antioksidanlar olarak çeşitli antioksidan moleküller tanımlanmıştır (13). Bu antioksidan moleküllerin hücre içi, hücre dışı ve membranla ilişkili olarak farklı bölgelerde; koruyucu ve temizleyici gibi farklı fonksiyonları vardır (14). Bu bileşikler, organizmaları oksidasyon süreçlerinden koruyarak oksidatif hasarla ilişkili kronik hastalıkların görülme riskini azaltabilmektedirler (13).

Oksidatif mekanizmaların artması nedeniyle vücuttaki oksidanlar (ROS ve diğer oksidanlar) ile antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya

çıkan duruma oksidatif stres denir. Oksidatif stres, inflamasyonun nedenlerinden biridir ve periodontitisin patogeneğinde ve doku yıkımında da önemli bir temel mekanizmadır. Bu sebeple ökaryotik hücrelerin sürekli olarak yüksek derecede reaktif oksijen radikalleriyle uğraşması gerekir. Endojen olarak üretilen ve diyetle alınan antioksidan moleküller ve enzimler serbest radikallere karşı bu savunmaya katkıda bulunur (8, 11, 15-21).

Salya; tükürük bezlerinin salgıladığı, %99'dan fazlası su olan şeffaf, hafif asidik mukoz bir salgıdır. Tam tükürük; majör ve minör tükürük bezlerinden gelen sıvı ile diş eti oluşu sıvısından oluşan, oral bakteriler ve yiyecek artıkları içeren karmaşık bir karışımdır. Salya; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfat gibi çeşitli elektrolitlerden oluşur. Ayrıca içeriğinde immünoglobulinler, proteinler, enzimler, münler, üre ve amonyak gibi nitrojen içeren ürünler de bulunur. Sekretuar immünoglobulin A (slgA) salyadaki en büyük immün bileşendir (22).

Salya; dişleri ve orofaringeal mukozayı korur, konuşmayı kolaylaştırır, çiğneme ve yutma için gereklidir, sindirimin bir kısmını gerçekleştirir ve dengeli bir mikrobiyotanın korunmasında görevlidir (23). Ayrıca salya, antioksidan sistem olarak çok önemli bir rol oynar ve periodontal hastalığı olan kişilerin salyalarındaki antioksidan seviyeleri azalmıştır (24). Salyadaki oksidatif stres parametrelerinin durumu periodontal hastalığın aktivitesini ve şiddetini yansıtabilmektedir. Bu belirteçlerden total antioksidan kapasite (TAOK) en uygun parametrelerden birisidir (25).

Oral sıvılar, periodontal inflamasyonun değerli belirteçlerini içeren potansiyel bir tanı aracı olarak kabul edilir (26). Lokal ve sistemik hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesi için salya bileşenleri ve işlevlerini içeren alanlarda birçok araştırma devam etmektedir. Kolayca toplanabilen, invaziv olmayan bir bilgi kaynağı olması salyanın değerini artırmaktadır (22).

Periodontitis tedavisinin amaçları; hastalığın daha da ilerlemesini önlemek, diş kaybı riskini azaltmak, hastalık semptomlarını ve algısını en aza indirmek, kayıp periodontal dokuyu potansiyel olarak geri kazandırmak ve sağlıklı periodontal doku devamlılığının korunmasını sağlamaktır (27). Kronik periodontitis tedavisinin nihai amacı hastanın estetik beklentilerini korurken dişlerin göreceli sağlığını, fonksiyonunu ve rahatlığını korumaktır (28). Hafif ila orta dereceli periodontitis en iyi şekilde cerrahi olmayan tedaviler ve etkili kişisel bakım eğitimi ile tedavi edilir. Cerrahi olmayan tedavilerde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi; ultrasonik diş taşı temizleyici (kavitron) veya el aletleri ve yardımcı antimikrobiyal ajanlar kullanılarak gerçekleştirilir (29).

Periodontitisin ilerlemesi için plağın gerekli olduğu ancak yeterli olmadığı kavramı, periodontal tedavi stratejilerinde anti-enfeksiyöz yaklaşımlardan konak modüle edici yaklaşımlara doğru bir kaymaya yol açmıştır (8). Konak modülasyon tedavisi, hastalığı tedavi etmek için konağın durumunu veya işlevini değiştirmeyi ve inflamasyonu kontrol altına almayı amaçlar (4). Periodontitiste konak modülasyonu, konakçının inflamatuvar yanıtının yıkıcı yönlerini iyileştirmek için geleneksel periodontal tedaviye ek olarak yardımcı ajan/ilaç tedavilerinin kullanıldığı bir yaklaşımı ifade eder (30).

Periodontitis patogenezinde inflamatuvar konakçı yanıtının rolü göz önüne alındığında, cerrahi olmayan periodontal tedavilerin sonuçlarını iyileştirmek için farklı konak modülatörleri önerilmiş ancak bunların etkinliği tam olarak aydınlatılmamıştır (31).

Çok sayıda çalışma, periodontitisli hastaların, sağlıklı kontrollere veya periodontal tedavi gören kişilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük TAOK düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgular periodontal hastalığın tedavisinde eksojen takviyelerin kullanılmasını tetiklemiştir. Bitkisel antioksidan ilaçlar son zamanlarda araştırmaların odak noktası haline gelmiş ve konakçının inflamatuvar yanıtlarını modüle edebilen doğal bileşikler yoğun ilgi görmüştür (32).

Doğal bileşiklerin inflamasyonu düzenleyici etkileri, bu bileşikleri ilgi çekici hale getirmiş ve dışarıdan takviye olarak alınmaları gündeme gelmiştir. Örneğin; yeşil çay, triphala, rubia cordifolia, piperin, sumak periodontitis tedavisinde kullanılabilecek bitkisel takviyelerdendir (33, 34). Kuersetin, kateşinler gibi flavonoidler ve resveratrol gibi fenolik bileşiklerin de antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olmaları nedeniyle periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde rol alabileceği belirtilmiştir (14, 33). Bitkisel gıda takviyeleri arasında resveratrol, antioksidan özelliğinden dolayı sağlığa en faydalı olanlardan biridir. Resveratrol; koyu üzüm kabuğu, kırmızı şarap, çilek ve yer fıstığında bulunan, antioksidan, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklere sahip doğal bir bitkisel polifenol bileşiğidir (33). Resveratrol, periodontal hastalık gibi inflamatuvar hastalıkların ilerlemesini kontrol etmek, önlemek ve tersine çevirmek için birçok farklı mekanizmalara etki eder. Resveratrolün periodontitisin zararlı etkilerini tersine çevirebildiği açıklanmıştır (11).

Literatürde, periodontitis hastalarında sistemik resveratrol uygulaması üzerine yapılmış klinik çalışma ve yayın sayısı çok kısıtlıdır. Bu çalışmalardan ikisi diyabetli periodontitis hastalarında yapılmış olup, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında resveratrolün etkilerini değerlendiren iki adet klinik çalışma bulunmaktadır (34-37). Bu nedenle bu çalışmanın amacı; konak modülasyonlu periodontal tedavi kapsamında, orta-ileri derecede periodontitisi olan sistemik olarak sağlıklı hastalarda, cerrahi olmayan periodontal tedaviye (diş taşı temizliği-kök düzeltmesi) ek olarak, sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler, salyadaki iltihabi biyobelirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , sIgA) ve TAOK düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontitis

Dünya çapında en sık görülen hastalıklar arasında yer alan periodontal hastalıklar, insanlarda diş kaybının da önde gelen nedenlerinden birisidir (9, 38, 39).

Periodontitis, plak birikimi ile ilişkili ve periodontal ligament ve alveol kemiği de dahil olmak üzere dişi destekleyen dokuların ilerleyici tahribatı ile karakterize edilen çok faktörlü, karmaşık, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (29, 40, 41). Periodontitisin ortak özellikleri arasında diş eti iltihabı, klinik ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı ve radyografik bulgusu, sondlama derinliğinin artması (periodontal cep oluşumu), dişlerde mobilite, sondlamada kanama ve patolojik migrasyon yer alır (40).

Periodontitis, yüksek prevalansı ve ilişkili morbiditesi nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir. Periodontitisin ilerlemesi çoğunlukla yavaş ve ağrısız olduğu için hafif ve orta şiddetteki bir periodontitis yıllarca semptomsuz seyredebilir. Hastalığın başlangıçtaki tek bulgusu diş etlerinde kanama, ödem ve kızarıklık iken; hastalar dişlerinde bir hareketlilik hissedene kadar bunları fark etmeyebilir (39, 42). İlerlemiş periodontitiste, periodontal ligament ve kemik ciddi şekilde hasar görür. Bunun sonucunda dişlerde bariz şekilde gevşeme ve yer değiştirmeye bağlı dişler arasında boşluklar oluşur ve diş etlerinde çekilmeler görülür (39). Özellikle şiddetli periodontitis formları; dişsizliğe, çiğneme fonksiyonu ve estetiğin bozulmasına yol açabilir, sosyal eşitsizlik kaynağı olabilir ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilir. Ek olarak, şiddetli periodontitis genel sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir ve yüksek diş bakımı maliyetleri getirir (42).

2017 Dünya Çalıştay'ına göre aşağıdaki kriterlerin birinin varlığında periodontitis teşhisi konulabileceği belirtilmiştir:

- En az 2 adet komşu olmayan dişte interdental alanda klinik ataçman kaybının mevcut olması
- En az 2 dişte bukkal veya oral yüzeyde 3 mm ve üzeri ataçman kaybının varlığıyla birlikte 3 mm ve üzerinde cep derinliğinin olması. Tespit edilen ataçman kaybının; vertikal kök kırığı, travmatik diş eti çekilmesi, servikal alana uzanan çürük, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik bir lezyon, yirmi yaş dişlerinin malpozisyonu veya çekimiyle ilişkili ikinci molar dişlerin distalinde bulunması gibi periodontal hastalıkla ilişkili olmayan sebeplere bağlı olmamalıdır (43).

Tedavi sonuçları değişkenlik gösteren ve görülme sıklığı yaşla birlikte artan periodontitis hastalığının çoğu, öngörülebilir şekilde tedavi edilebilir ve bakımı sürdürülebilir (39, 44, 45).

2.2. Periodontitisin Patogenezi

Bir hastalığın patogeneziye yönelik araştırmalar, hastalığın kaynağını ve gelişim sürecinde meydana gelen inflamatuvar süreçleri ve altta yatan mekanizmaları aydınlatmak için yapılan incelemeleri ifade eder (5).

Periodontal hastalıkların patogeneziyle ilgili 1960'lı yıllarda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, gingivitis ve periodontitisin başlangıcında bakterilerin kritik rolü olduğu gösterilmiş, bakterilerin periodontitis gelişiminde primer faktör olduğu kabul edilmiştir (5).

Periodontal mikrobiyotanın ayrıntılı kültür çalışmaları, 1970'li yıllarda ve 1980'li yılların başında yapılmış ve önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Spesifik Gram-negatif, anaerobik veya mikroaerofilik bakterilerin periodontitis gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir ve immüno-inflamatuvar yanıtın sağlık koşulları ve hastalıkta hem koruyucu hem de yıkıcı etkileri olduğu açıklanmıştır (5, 46).

1980'lerin sonlarındaki modellerin çoğunda, spesifik bakteriler; konakçıdaki koruyucu ve yıkıcı yanıtları aktive ederek hastalık sürecini başlatır. Periodontitisin etiolojisinde 'kırmızı kompleks' bakteriler olarak gruplandırılan *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* gibi belirli mikroorganizmaların yer aldığı yönündeki bir paradigma hakimdir. Bununla birlikte, son gelişmeler periodontitis patogenezinin polimikrobiyal sinerji ve disbiyozisi içerdiğini ileri sürmektedir. Periodontal mikrobiyota disbiyozisi, bakteri topluluğunun bireysel bileşenlerinin sağlıklı duruma göre bolluğundaki değişiklikleri ifade eder. Bu durum, inflamasyonla birlikte yıkım ve kemik kaybına aracılık etmeye yetecek kadar konakçının immun-inflamatuvar yanıtında düzensizliğe neden olur. Giderek daha da artan disbiyozla birlikte bağ dokusu ve kemikte görülen yıkım, esas olarak doku mekanizmalarının aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (5-7, 41, 42, 46).

Dental plak; diş yüzeyinde biyofilm şeklinde bulunan, konakçı ve mikrobiyal türevli polimerlerden oluşan koruyucu bir matriks ile çevrelenmiş karmaşık bir mikrobiyal topluluktur (6, 47). Dental plakta bulunan mikroorganizmalar ve mikrobiyal ürünler, periodontal dokuların yıkımıyla sonuçlanan inflamatuvar reaksiyonların başlamasının ana nedenidir (38, 41, 48, 49). Bununla birlikte hastaya özgü birçok lokal ve sistemik risk faktörlerinin, mikroorganizmaların inflamatuvar veya yıkıcı etkilerini arttırmada önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (38, 50). Bu faktörler arasında; kötü ağız hijyeni, diyabet, tütün ve ilaç kullanımı, hamilelik ve puberte dönemindeki hormonal değişiklikler, genetik, yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durum sayılabilir. Ayrıca diş taşı birikimi olan bölgeler ve taşkın restorasyon kenarları gibi zor temizlenebilen belirli alanlarda daha fazla plak tutulması sebebiyle periodontal hastalıklar spesifik bölgelerde daha çok görülebilir (38, 41, 48, 50). Periodontal hastalığa katkıda bulunan çeşitli faktörlere ilişkin yeni bilgiler, klinik durumun; standart konakçı yanıtları tarafından çevrilen mikrobiyal uyarılardan ibaret olmadığının anlaşılmasını sağlamıştır. 1997 modelindeki başlıca kavramsal değişiklik de, genetik dahil olmak üzere çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinin, immünoinflamatuvar yanıtı modifiye etmesi sonucu bağ dokusu ve kemik metabolizmasındaki rolünün açıkça anlaşılması olmuştur (5).

Ağız hijyeninin yetersiz olması dişlerde bakteri ve plak birikimine, diş eti iltihabının başlaması ve ardından potansiyel olarak periodontitise ilerlemesine neden olabilir. Gingivitis adı verilen diş eti iltihabı, periodontal hastalığın en hafif şeklidir ve ağız hijyen uygulamalarının arttırılmasıyla iyileşebilen reaktif bir hastalıktır. Gingivitisin; başlangıç, erken ve yerleşik lezyon olmak üzere üç histopatolojik aşaması vardır. Diş etlerinde devam eden iltihabi değişikliklerle hastalık, yerleşik lezyondan ilerlemiş lezyon aşamasına geçer. Bu aşamada gingivitis; kronik, yıkıcı ve geri dönüşümsüz inflamatuvar bir hastalık olan periodontitise ilerler. Bakteriler de çevredeki periodonsiyumda daha derin bölgelere ulaşabilir. Bu, bakterilere karşı savunma amacıyla konak yanıtını uyarırken; bu konak savunması aynı zamanda periodonsiyumun yıkımına da neden olmaktadır. Enflamasyon epitelden bağ dokusuna yayılır, kollajen lifleri hasar görür ve ataçman kaybı meydana gelir. Osteoklast hücrelerinin de aktivasyonu kemik kaybı başlar ve zamanla diş kaybına yol açabilir (6, 50). Periodontitisin, alevlenme ve duraksama dönemlerinden oluşan epizodik bir paterninin olduğu bilinirken son araştırmalar, ilerlemenin aslında epizodik olmaktan ziyade sürekli olabileceğini öne sürmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesi, alevlenme dönemlerini içeren devam eden bir süreç olarak düşünülebilir(41).

Periodontitis duyarlılığı olan kişilerde konak yanıtı etkisiz, düzensiz ve yıkıcıdır. Hastalık patogenezi için bakteriler gerekli olsa da, periodontal dokularda hasara yol açabilecek patojenik süreçler, büyük oranda mikrobiyal olarak uyarılan konakçı inflamatuvar yanıtın sonucudur (4, 41). Konakçı, dokuyu parçalayan enzimler üretir. Bu durum konakçının, bakteriler tarafından başlatılan yıkıcı lezyonlardan dokuları koruyabilmek ve yeniden sağlıklı hale geri dönebilmelerini sağlamak amacıyla başlattığı ve kontrol ettiği bir süreçtir.(41) Modifiye edici risk faktörlerinin yokluğunda, konağın bakteriyel saldırıya karşı savunmaya çalışarak biriken bakterilere uygun şekilde yanıt verdiği görülmektedir. Bu gibi durumlarda konakçının periodontal doku yıkımını sınırlama kapasitesi olduğu görünmektedir. Benzer şekilde dental plak birikiminin gingivitise yol açması ancak gingivitisin mutlaka ataçman ve kemik kaybıyla

seyreden periodontitise yol açmaması da stabil bir diş eti iltihabının koruyucu bir konak yanıtını temsil ettiğini düşündürür (5, 7, 41).

Periodontal hastalık patogenezi ile ilgili 1997 modelinde dikkate alınan faktörlerin birçoğu bugün de geçerliliğini korumaktadır; ancak daha güncel bir yaklaşım olan biyolojik sistem modeli; bakteriyel bileşenler, çevresel faktörler ve hastalıkla ilişkili konakçı-genetik varyasyonlar tarafından tanımlanabilir (5).

2.2.1. Sitokinler

Bakteriyel saldırının neden olduğu konakçı yanıtı, homeostatik mekanizmaları bozarak polimorfonükleer nötrofillerin, monositlerin/makrofajların toplanmasına ve ardından proinflamatuvar sitokinler, matris metaloproteinazlar, arazişonik asit metabolitleri ve ROS dahil olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınmasına yol açar(51).

Sitokinler; patojenlere ve uyarılara karşı yanıtın ilk dalgasında rol oynayan, inflamatuvar süreci başlatan ve düzenleyen hücrelerin üretimi ve aktivasyonu için önemli olan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. İnflamasyonun akut ve erken kronik evrelerinde epitel hücreleri, fibroblastlar ve fagositler; yerleşik ve ilerlemiş lezyonlarda lenfositler tarafından üretilir. Sitokinler, homeostazisin ve inflamatuvar süreçlerin ana düzenleyicileridir ve inflamatuvar yanıtların kapsamını ve süresini modüle eder. Bu nedenle periodontitisin ilerlemesinde sitokinlerin rolü büyük önem taşımaktadır (52-54).

Periodontitisli hastalarda değişen sitokin profilleri bulunmuştur ve proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin etkileşiminin hastalık patogeneziinde rol oynadığı gösterilmiştir. En belirgin proinflamatuvar sitokinler arasında yer alan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 periodontitis hastalarında aşırı ekspres edilir (55). Mikroorganizmaların tanınması ve uygun hücrelere sunulması üzerine TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi doğuştan gelen bağışıklığın sitokinleri ilk ortaya çıkanlardır (52, 53). Daha sonra spesifik sitokinlerin etkisi ile T hücreleri olgunlaşır, B hücreleri de plazma hücrelerine farklılaşır. Ayrıca hücreye spesifik sitokinler salgılayarak osteoklast ve

Matriks metaloproteinazlar, normal fizyolojik süreçlerde ve patolojik durumlarda hücre dışı matriks bileşenlerinin rezorpsiyonunda önemli rol oynayan endopeptidaz enzimleridir. Periodontal hastalıkta da kollajen yıkımından sorumlu olan en önemli enzimlerdir. TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerinin çoğu matriks metaloproteinaz gen transkripsiyonunu uyarır. Bu nedenle TNF- α hücre dışı matriks yıkımı ile ilişkilidir (56).

TNF- α RANKL'in (nükleer faktör- κ B ligandının reseptör aktivatörü) salgılanmasını teşvik ettiği için kemik rezorpsiyonu ile bağlantılıdır (52). TNF- α 'daki azalmanın konak yanıtını azalttığı ve dolayısıyla daha yüksek bakteri seviyelerine yol açtığı görülürken; konak yanıtının daha az olması da, kemik rezorpsiyonunu uyaran sitokinlerde bir azalmaya neden olmuştur ve bu da daha az net kemik kaybıyla sonuçlanmıştır (57).

İnterlökin 1 (IL-1). IL-1, konağın inflamatuvar yanıtının ve kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesine katılarak periodontitis patogenezinde önemli bir rol oynar (58). IL-1 ailesi üyelerinin; mikrobiyal saldırıya, inflamasyona, doku hasarına ve immünolojik reaksiyonlara karşı konakçı yanıtının başlıca mediatörleri olduğu düşünülmektedir. IL-1; hem doğrudan hem de dolaylı olarak T hücrelerinin ve hematopoietik kök hücrelerin aktivasyonunda, ateş ve akut faz proteinlerinin uyarılmasında, kıkırdak dokunun bozulmasında ve yara iyileşmesinde rol oynar (51).

IL-1 β , inflamatuvar yanıtın önemli bir aracıdır ve hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozun yanı sıra periodontitis patofizyolojisinde de rol oynar. Esas olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilir; aynı zamanda diş eti fibroblastları, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlardan da salgılanabilir(51).

IL-1 β , TNF- α gibi periodontitisin ilerlemesinde kritik bir rol oynar. İnflamatuvar yanıtı, matriks metaloproteinaz üretimini ve kemik yıkımında rolü olan RANKL'in sentezini artırır ve ikincil mediatörlerin ekspresyonunu indükleyebilir (9, 51).

Periodontitisli hastaların kemik ve ataçman kaybı bölgelerindeki diş eti oluğu sıvısında IL-1 β ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir(57).

Proteoglikanlar, laminin, jelatin, fibronektin, tip IV ve tip IX kollajenlerin parçalanmasında görev alan matriks metaloproteinaz-3, matriks metaloproteinaz ailesinin önde gelen üyelerinden biridir. Periodontitisli hastalardan alınan diş eti oluğu sıvısı ve diş eti dokusu örneklerinde, çeşitli kronik hastalıklarda da artan matriks metaloproteinaz-3 seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Periodontitiste artan bu matriks metaloproteinaz-3 aktivitesine, IL-1 β 'nin aracılık ettiği düşünülmektedir(56).

İnterlökin 6 (IL-6). IL-6; inflamasyon, bağışıklık yanıtı ve hematopoez üzerinde pleiotropik etkiye sahip çözünen bir mediyatördür (59). IL-6 ve IL-1 β karakteristik olarak inflamatuvar hücre migrasyonu ve osteoklastogeneziyle ilişkilidir (52). IL-6, aktive edilmiş monositler/makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve kemik hücreleri gibi IL-1 salgılayan hücrelerin yanı sıra aktive edilmiş T hücreleri tarafından da üretilir. Kemik erimesinin uyarılması da dahil olmak üzere IL-6'nın biyolojik aktiviteleri IL-1 eylemleriyle örtüşmektedir (60). IL-1 ailesi üyeleri, esas olarak T hücresi aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunda rol alırken; IL-6, B hücresi aktivasyonuna aracılık eder (53). IL-6'nın, *in vitro* kemik yıkımını indüklemek için IL-1 ile sinerjistik olarak çalıştığı gösterilmiştir (60).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın periodontitis patogenezi ile ilişkisi ve kronik inflamasyonda önemli bir rolü olduğu iyi tanımlanmış; birçok hücrede birden fazla fonksiyona sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca IL-6'nın plazma hücre gelişimiyle ilişkili olduğu ve immünooglobulin üretimini etkili bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Maymunlarda yapılan deneysel bir periodontitis modelinde IL-6 ekspresyonunun, inflamasyonun başlangıç fazında indüklenmesi ve daha sonra azalması sonucu; IL-6'nın periodontitisin esas olarak başlangıç ve akut fazında önemli rol oynadığı düşünülmüştür (53).

2.2.2. Sekretuar İmmüoglobulin A (slgA)

Sekretuar immüoglobulin A (slgA) tükürük bezi plazma ve epitel hücrelerinin bir ürünüdür ve salyadaki en baskın immüoglobulindir (61, 62). Salyadaki slgA miktarı diğer immüoglobulinlere göre çok daha yüksektir. Örneğin parotis tükürük bezleri tarafından salgılanan salyadaki IgA/IgG oranı serumdakinden 400 kat daha fazladır (62).

Sekretuar immüoglobulin A'nın; bakterilerin aglütinasyonu ve metabolizmasının değiştirilmesi, mikroorganizmaların kolonizasyonunun geciktirilmesi, virüslerin nötralizasyonu, bakteriyel toksinler, enzimler, patojenlerin virülansının azaltılması ve mikroorganizmaların opsonizasyonunun artırılması gibi birçok fonksiyonu vardır. SlgA moleküllerinin reseptörleri bazı patojenik proteinlerle ilişkilidir ve dolayısıyla bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı pasif bağışıklık oluşumunu sağlar (62). Aynı zamanda antiinflamatuvar koruyucu işlevleri de yerine getirir. IgG ve IgM ile modüle edilen fonksiyonları inhibe ederek inflamasyonu azaltır (61).

Salyada laktoferrin ve lizozimler gibi pek çok spesifik olmayan savunma unsuru bulunmasına rağmen slgA, ağız mukozasında bakteriyel kolonizasyona karşı en önemli koruyucu mekanizmadır (63). Oral mikroorganizmaların, IgA'nın proteolitik bozunması yoluyla mukozal bağışıklığı inhibe edebilmeleri durumunda kolonizasyonda seçici bir avantaja sahip olabileceği öne sürülmüştür (61). Periodontitisli hastalarda slgA eksikliği varsa, salyadaki slgA düzeyinin analiz edilmesi gerektiği, konsantrasyonunda bir azalma doğrulanırsa immünomodülatör ilaçların kapsamlı tedavi planına eklenmesinin gerekli olacağı belirtilmiştir (62).

2.2.3. Reaktif Oksijen Türleri

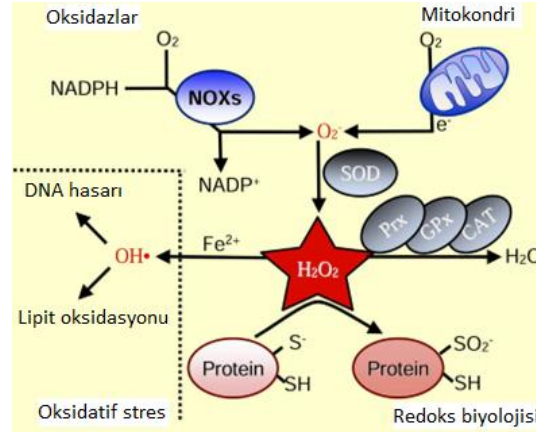
Reaktif oksijen türleri (*Reactive Oxygen Species*) (ROS); süperoksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi çeşitli oksijen türlerini içeren ve oksidatif hasara neden olabilen kimyasal olarak aktif küçük moleküllerdir. ROS, endojen olarak aerobik

metabolizmanın zorunlu yan ürünleridir. Aynı zamanda iyonize radyasyon veya redoks döngülü ksenobiyotikler gibi eksojen kaynaklardan da üretilebilir (64).

Reaktif oksijen türlerinin, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinde temel ikinci haberciler olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmuştur (65). Sağlıklı bir sürecin devam ettirilebilmesi için ROS; patojenik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal savunmada, hücre sinyalizasyonu ve gen regülasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte aktivitelerinde çok fazla artış olması durumunda, inflamatuvar yanıtların hiperaktivasyonu ile birlikte konakçı hücreler için sitotoksik hale gelebilir (11, 65). Aşırı ROS; lipit, protein, nükleik asit gibi üç makromoleküler grupta da yaygın oksidatif hasara neden olabilir ve bunun sonucunda apoptotik veya nekrotik yollardan hücre ölümüne yol açabilir (64). Bu da daha sonra birtakım patolojik değişikliklere ve konakçı dokuların yıkımına neden olur (11).

Reaktif oksijen türleri, seviyelerine bağlı olarak iki farklı mekanizma ve sonuca yol açmaktadır. Düşük ROS seviyeleri, redoks biyolojisi adı verilen biyolojik süreçleri başlatmak için sinyal yollarını aktive ederken; yüksek ROS seviyeleri DNA, protein veya lipitlere zarar veren oksidatif hasarla sonuçlanır (65).

Reaktif oksijen türleri metabolizması Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Hücre içi süperoksit (O_2^-), öncelikle NADPH oksidaz (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz) (NOX) enzimleri tarafından oksidasyon veya mitokondriyal aerobik solunumdan elektron sızıntısı yoluyla üretilir. O_2^- , süperoksit dismutaz (SOD) tarafından hızla hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür. H_2O_2 , redoks sinyalini başlatmak için proteinler üzerindeki sistein birikimlerini oksitleyebilir. Alternatif olarak H_2O_2 , peroksiredoksinler (PRx), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan proteinler tarafından suya (H_2O) dönüştürülebilir. H_2O_2 seviyeleri kontrolsüz bir şekilde arttığında, metal katyonları (Fe^{2+}) ile reaksiyona girerek hidroksil radikallerini ($OH\cdot$) oluşturur ve hücre sel makromoleküllerde geri dönüşümsüz hasara neden olur (65).



Şekil 2.2. Oksidatif stres ve redoks biyolojisinin mekanizması (65).

Tüm aerobik hücreler tarafından üretilen ROS'un, yaşlanma ve bir dizi dejeneratif hastalıkta çok önemli bir rol oynadığına inanılır (18). Periodontitisin patogeneğinde; periodontal patojen bakteriler ve immün yanıtla birlikte reaktif oksijen türleri tarafından indüklenen periodontal doku yıkımının da rol oynadığı gözlemlenmiştir (8, 66). Periodontitiste, fagositoz süreci sırasında nötrofil ve makrofajlar gibi hücrelerin ROS üretiminde ciddi bir artış vardır ve periodontal dokularda aşırı ROS birikimine dair kanıtlar artmaktadır (7, 10, 67, 68). Hücre dışına salınan ROS hedefe özgü olmadığı için konak dokularda da hasar meydana getirir (67). ROS nedeniyle meydana gelen konakçı dokulardaki hasar, dişlerin de kaybına yol açabilecek düzeyde periodontal dokularda yıkıma neden olabilir (11). Periodontitisin ilerlemesi ve oral bakterilerin antioksidan savunmasının azalmasıyla birlikte, ROS'un periodontal dokulardan sistemik dolaşıma yayılması da mümkün olabilir (67).

2.2.4. Antioksidanlar

Antioksidan, "nispeten düşük konsantrasyonda olan biyomoleküllerin oksidasyonunu önleyen veya geciktiren bir bileşik" olarak tanımlanabilir. Teorik olarak herhangi bir oksitlenebilir substrat bir radikal temizleyici olarak hareket edebilir. İki bileşikten oksitlenmiş olan diğeri için antioksidan görevi görür (19, 20).

Reaktif oksijen türlerinin hücrelere zarar vermemesi için temizlenmesine ihtiyaç vardır ve bunu başarmak için hücrelerde birçok enzimatik ve enzimatik

olmayan mekanizma mevcuttur (18, 19). ROS'un kararlı durum seviyeleri, üretim hızı ve bunların temizlenme mekanizmaları tarafından belirlenir (18). Aerobik organizmalar kendilerini oksijen radikallerine karşı korumak için çoklu savunma sistemleri geliştirmiştir (20). Bu savunma için hücreler ROS'un neden olduğu oksidasyonu etkili bir şekilde geciktirebilen veya inhibe edebilen antioksidanlar üretir (10). Bu antioksidan bileşikler, ROS ile reaksiyona girerek veya ROS oluşumunu önleyerek bir antioksidan etki gösterebilir (19). Antioksidan işlevler; oksidatif stresin, DNA mutasyonlarının, malign dönüşümlerin ve hücre hasarının diğer parametrelerinin azaltılması anlamına gelir (69).

İnsan vücudunun antioksidan savunma sistemleri karmaşıktır ve çeşitli sınıflandırma sistemleri mevcuttur (14):

Fonksiyon şekline göre;

- Koruyucu
- Temizleyici (zincir kırıcı)

Etki ettikleri bölgeye göre;

- Hücre içi
- Hücre dışı
- Membranla ilişkili

Çözünürlüklerine göre;

- Suda çözünebilir
- Yağda çözünebilir

Korudukları yapılara göre;

- DNA koruyucu
- Protein koruyucu
- Lipit koruyucu

Kökenlerine göre;

- Eksojen (Yalnızca diyet yoluyla elde edilir.)
- Endojen (Vücut tarafından sentezlenir.)
- Sentetik

Antioksidanlar;

- moleküler oksijeni tüketerek veya lokal konsantrasyonunu azaltarak,
- pro-oksidatif metal iyonlarını uzaklaştırarak,
- süperoksit anyon radikali veya hidrojen peroksit gibi agresif reaktif oksijen türlerini yakalayarak,
- hidroksil, alkoksil veya peroksil gibi zincir başlatıcı radikalleri temizleyerek,
- radikal dizisinin zincirini kırarak veya
- tekli oksijeni söndürerek reaksiyona girebilir (69).

Oksijeni uzaklaştırarak lipit peroksidasyonunu inhibe eden, tekli oksijeni söndürerek, konsantrasyonunu azaltarak veya pro-oksidatif geçiş metali iyonlarını uzaklaştırarak etki gösteren antioksidanlara koruyucu antioksidanlar denir (69). Hücre içinde düşük konsantrasyonlarda meydana gelen katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi, reaktif oksijen türlerini katalitik olarak yok edenler de koruyucu antioksidanlardır ve enzim oldukları için reaksiyonda tüketilmezler (18, 69). Öte yandan zincir kıran, tekli oksijen söndürücü ve metal şelatörü antioksidanlar; koruyucu rolünü yerine getirirken aynı zamanda tükenirler (69). Askorbik asit, E vitamini, resveratrol, fenolik asit, flavonoid, yağ lesitinleri, asetilsistein, selenyum,

Çinko ve karotenoidler gibi diyetle alınan eksojen antioksidanlar da radikal zincir reaksiyonu inhibitörleri, metal elatörleri, oksidatif enzim inhibitörleri ve antioksidan enzim kofaktörleri olarak görev yapabilirler (20, 69). Bununla birlikte, birçok antioksidan ikili ve bazen de üçlü etkilere sahiptir (14).

Antioksidanların hücre ve doku homeostazının ve canlılığının korunmasındaki önemine dair geleneksel görüş, ROS aracılı hasarı önleme ve onarma yetenekleriyle ilişkilidir. Bu son derece önemli bir özellik olarak kalsa da antioksidanları yalnızca bu etkiyle tanımlamak artık yitirilmiş bir kavramdır. Redoksla düzenlenen gen transkripsiyonunu kontrol etmedeki rollerinin aslında daha da önemli olabileceği belirtilmiştir (14).

Periodontal durum ile kandaki antioksidatif seviye arasındaki ilişki, hangi tür antioksidan moleküllerin incelendiğine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Plazma örneklerini inceleyen bir çalışma, periodontitis hastalarında kontrollere göre SOD, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimatik antioksidan aktivitelerinin önemli ölçüde daha yüksek bulunduğunu; C vitamini, E vitamini, indirgenmiş glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidan seviyelerinin ise önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (67). Vücudun antioksidan sistemleri son derece entegre ve karmaşık olduğu için bireysel sistem ve türler üzerindeki çalışmalar, bunların rollerine ilişkin bilgileri geliştirirken, sinerjik faaliyetleri göz ardı eder ve esas durumu doğru şekilde temsil etmeyen bir tablo sunabilir. Bu nedenle, daha pahalı ve zaman alıcı bir iş olan bireysel antioksidan türlerinin ölçülmesine yönelik zorlukları azaltmak için total antioksidan kapasiteye ilişkin çeşitli analizler geliştirilmiştir. Bu tür analizler ayrıca bireysel türlerin birleşik etkinliği hakkında da bilgi sağlamaktadır. Örneğin, total antioksidan kapasitesi, tek tek antioksidanların toplamından daha büyük olabilir ve henüz keşfedilmemiş veya teknik olarak çalışılması zor olan antioksidan maddelerin etkisini de içinde barındırabilir (14).

2.2.5. Oksidatif Stres

Hücrelerin sürekli baş etmeye çalıştığı oksijen radikallerinin seviyesi, antioksidatif mekanizmalarla engellenme yeteneğini aşacak düzeyde artabilir. Bu koşullarda ROS'un normal üretimi ile bunların koruyucu enzim sistemleri ve antioksidanlar tarafından nötralize edilmesi veya etkisiz hale getirilmesi arasındaki denge ROS lehine bozulur. Oluşan bu dengesizliğe oksidatif stres adı verilir ve dokularda hasara neden olabilir (10, 20, 68-72).

Oksidatif stresin kanser de dahil olmak üzere birçok zararlı kronik hastalığın temeli olduğu öne sürülmüştür (20). Oksidatif stresin artışı; onkogen genlerinin aşırı ekspresyonu, mutajen bileşiklerin oluşumu, ateroskleroz aktivitenin teşviki veya inflamasyon gibi hücrede oksidatif hasardan sorumlu spesifik faktörleri tetikleyebilir. Bu da kansere, nörodejenerasyona, ateroskleroza, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi pek çok hastalığa yol açar (69). Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, kanser, felç, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, inflamatuvar akciğer hastalığı ve karaciğer hastalıkları gibi çok çeşitli kronik inflamatuvar durumların patogenezinin altında yatan oksidatif stres ortamının oluşturulmasında reaktif oksijen türlerinin rolüne işaret eden kanıtlar artmaktadır (18, 67, 73). Çok sayıda kanıt, periodontitiste gözlenen doku yıkımının patogenezinde de oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir (73).

İnflamasyonu tetikleyen oksidatif stres doku hasarına yol açmaktadır. İnflamasyonun doğrudan devam eden ve kalıcı mikrobiyal aktivasyonla ilişkili olduğu ya da mikroorganizmalar tarafından tetiklendiği söylenebilir. Bu bazı durumlarda yıkımın görülmesi için artık devam eden bir enfeksiyonun gerekli olmadığı anlamına gelir. Artan ROS seviyelerinin, periodontal hastalığın gelişimi için bir ön koşul olması hakkında farklı görüşler belirtilmiş olsa da oksidatif stresin artması ve azalan konakçı antioksidan seviyeleriyle birlikte periodontitisin patogenezinde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynadığı görüşü öne sürülmektedir (11).

Reaktif oksijen türlerinin artan solunum patlaması, bağ dokusu ve kemik yıkımının doğrudan ve dolaylı olarak sorumlusu olan proinflamatuvar sitokinlerin artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu solunum patlaması, proinflamatuvar mekanizmaları ve osteoklastogenezi tetikleyen oksidatif strese neden olur ve bu da periodontitisli hastalarda gözlenen kemik kaybına yol açar. Oksidatif stresin doku, plazma ve bakteriyel proteinaz aktivitesinde yer alan matriks metaloproteinaz aktivasyonunu da arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca hücre dışı bağ dokusuna doğrudan zarar vermesi yoluyla ROS üretimi, periodontisteki ataçman kaybindan sorumludur (8, 11).

Reaktif oksijen türlerinin düzenlenmesi homeostazı korumak ve periodontitisin gelişimi için önemlidir (8). Klinik araştırmalar, hiperaktif ROS yanıtı olan hastaların periodontitise karşı normal yanıt verenlere göre daha duyarlı olduğunu bulmuştur. Ayrıca proteazlar ve ROS'ların aşırı üretimi ile karakterize, hiperaktif polimorfonükleer nötrofil fenotipine sahip hastalarda da periodontitis gelişimine duyarlılık artmıştır (11). Nötrofillerde başlıca antioksidan düzenleyici olan nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2'nin (NRF2) aşağı regülasyonu yoluyla antioksidan üretiminin inhibisyonu, şiddetli periodontitis ile ilişkilendirilmiş ve NRF2 yolaklarının kemik yıkımı ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle periodontitis, inflamasyonun yanı sıra NRF2 yoluyla ROS'un aşırı üretimi sonucu oluşan oksidatif stresle de tetiklenir (8, 11).

Oksidatif stres ile periodontal inflamasyon arasındaki güçlü ilişki birçok farklı çalışmada ortaya konulmuştur. Çok sayıda çalışma, periodontitisli hastalardan alınan salya, diş eti oluğu sıvısı ve plazma örneklerinde aşırı ROS üretimi olduğunu ve oksidatif stres düzeylerinin arttığını ve antioksidan seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Bu sonuçlar, periodontal inflamasyonun kronik lokal aktivasyonundan oksidatif stresin sorumlu olduğunu ve oksidan durumda sistemik bir artış olduğunu ortaya koymuştur (10, 11, 73). Panjamurthy ve ark. da yaptıkları bir çalışmada inflamatuvar bölgelerde lipid peroksidasyon ürünlerinin aşırı üretimi sonucu endojen

antioksidan savunmadaki bozukluğun, periodontitisli hastalarda daha yüksek düzeyde oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (74).

Oksidatif stres hem periodontal doku yıkımının başlangıcıyla hem de sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (73). Sistemik dolaşıma yayılan ROS'un kandaki çeşitli molekülleri oksitleyerek neden olduğu oksidatif stres, yavaş yavaş birçok organa zarar verebilir. Böylece periodontitis nedeniyle artan dolaşımdaki oksidatif stres sistemik sağlığı da olumsuz yönde etkileyebilir (67). Ayrıca periodontitis için bilinen risk faktörleri olan ve oral belirtilerle korelasyon gösteren sigara içme, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda da artan kan oksidatif stresinin, periodontitisin ilerlemesinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (10, 67). Ayrıca periodontal tedavi ile iyileşen periodontitis hastalarında, kan oksidatif stresinin azalmasının; klinik faydalar sunduğu ve periodontitis kaynaklı karaciğer hastalıklarını ve ateroskleroza iyileştirebileceği belirtilmiştir (67).

2.3. Salya

Salya, dişleri ve ağız mukozasını kaplayan, yaklaşık %90'ı üç çift major tükürük bezinden (parotis, submandibular ve sublingual bezler) ve labial, bukkal, palatal, lingual, retromolar bölgelerde bulunan yaklaşık 600 ila 1000 minör tükürük bezinden salgılanan karışık bir sıvıdır. Ayrıca mikroorganizmalar, atılmış oral epitel hücreleri, yiyecek artıkları ve diş eti oluşu sıvısı da içerir. Günlük tükürük üretimi ve yutulması ortalama 0,6 ml'dir (75).

Salyanın sıvı özellikleri ve spesifik bileşimi ile ilgili oral ve genel sağlığın korunmasında birçok işlevi vardır ve bunlar altı ana kategoriye ayrılabilir (22, 23):

- 1) lubrikasyon ve koruma
- 2) tamponlama ve temizleme
- 3) diş bütünlüğünün korunması
- 4) antibakteriyel aktivite

5) tat alma ve sindirim

6) konuşmanın artikülasyonu

Salyada bulunan immünolojik ve immünolojik olmayan ajanlar, dişlerin ve mukozal yüzeylerin korunması için önemlidir. Bu ajanlar periodontal hastalıklar için özellikle önemli olan antibakteriyel aktivitede rol oynar. Proteinler, müsinler, peptitler ve enzimler gibi immünolojik olmayan antimikrobiyal salya içerikleri; dişleri fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal saldırılara karşı korumaya yardımcı olur (22, 75). Salyada ayrıca malondialdehit, 8-hidroksi-deoksiguanozin ve nitrik oksit gibi serbest radikal ürünleri de bulunur (25).

Salyada bulunan enzimlerden laktoferrin, bakterilerin demiri kullanmasına engel olarak; lizozim ise bakteriyel hücre duvarlarının polisakkarit tabakasını hidrolize ederek antibakteriyel etki göstermektedir. Peroksidaz enzimleri de bakteriler tarafından üretilen hidrojen peroksidin güçlü oksitleyici etkilerine karşı oral mukozayı korumaktadır (22, 23, 76, 77).

Salyanın tat alma, lubrikasyon ve koruma fonksiyonlarında içeriğindeki su ve müsinler rol almaktadır. İçeriğindeki su sayesinde seyreltme ve yutma yoluyla mikroorganizmaların, şeker ve asitlerin yok edilmesi de sağlanmaktadır. Salyada bulunan proteinler, bakterileri toplamak için çalışır ve bu topaklanma sayesinde bakterilerin ağız içindeki doku yüzeylerine yapışma yetenekleri azaltılır. Böylece bakteri, mantar ve viral kolonizasyonun kontrol edilmesiyle antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkiler ortaya çıkmaktadır (22, 23, 75).

İmmünoglobulinler, esas olarak da salyadaki en büyük immün bileşen olan sIgA; mikrobiyal adezyonu engeller, fagositozu artırır ve mikroorganizmaları toplar(23). Bağ dokusundaki plazma hücreleri tarafından üretilen, majör ve minör tükürük bezlerinin duktal hücreleri yoluyla taşınan bir immünoglobulindir. sIgA; mukozal yüzeylerde aktifken virüsleri nötralize eder, bakteriyel antijenlere karşı

antikor görevi görür ve bakterileri toplayacak şekilde etki gösterir. Dolayısıyla bakterilerin konak dokulara bağlanmasına engel olur (22).

Salya, yalnızca tükürük bezlerinin ve ağız boşluğunun sağlığını değil aynı zamanda tüm vücudun sağlığını da yansıtan erken patolojik değişikliklerin tespitinde kullanılacak birçok hastalık belirtecini de içerir (78). Ana çalışma alanları hormon analizleri ve ilaç takibi olsa da sIgA, peptit hormonları, HIV antikorları gibi birçok parametrenin tespiti için de salyanın çalışılması önerilmiştir (79). Günümüzde kanser, sjögren sendromu, çölyak hastalığı, haşimato tiroidi, HIV, viral hepatit, sıtma, tip 1 ve 2 diyabet, cushing sendromu, gastrointestinal sistem hastalıkları gibi birçok sistemik hastalığın teşhisinde ve uyuşturucu madde, duygusal durum, hormonal durum, immünolojik durum, nörolojik durum ve beslenme/metabolik etkilerin analizinde salya örnekleri kullanılabilir (78, 80).

Salya örneği almak vücut sıvılarını toplamanın en basit yollarından biridir ve birçok avantaja sahiptir (81). İnvaziv olmaması, çocuk ve yetişkinlerden kolaylıkla alınabilmesi, etik açıdan en iyi araştırma materyali olması, pıhtılaşmaması, günde birkaç kez toplanabilmesi ve oda sıcaklığında 24 saat, 4 °C'de bir hafta stabil kalabilmesi bu avantajlar arasında sayılabilir. Ayrıca birçok hastanın kan alma işlemlerinde endişe duyması sebebiyle kandan daha iyi bir tanısal parametredir. Bu endişe yüzünden direnç gösteren hastaların erken tanısının konmasında daha tolere edilebilir olan salya toplamanın faydası olabilir. Bu nedenlerle salyanın ağız ve sistemik hastalıkların biyokimyasal, toksikolojik ve immünolojik tanısı için mükemmel bir materyal olduğu düşünülmektedir (78).

Salya, halihazırda dental hastalıkların teşhisine yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Bunların örnekleri arasında periodontal hastalık genotipleri ve periodontal hastalığı tanımlayan belirteçler yer alır (22). Periodontitisin çok bileşenli patolojisi sıklıkla karmaşık olduğundan, salyanın; hastalığın teşhisini, ilerlemesini veya tedavi seçeneklerinin etkinliğini kolaylaştırabilecek biyobelirteçleri içermeye potansiyeli birçok çalışmada vurgulanmıştır (80).

Salya, antioksidan bir sistem olarak değerlidir ve bu sisteme ait bazı parametreler hastalıkla ilgili bilgiler verebilmektedir. GPx, SOD ve TAOK salyada bulunan enzimatik antioksidanlar/belirteçlerdir (24, 25). Periodontitisli hastalar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda likopen, E vitamini ve kızılcık gibi antioksidan içerikli tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir; salyadaki ürik asit, SOD ve TAOK gibi oksidatif strese önemli rol oynayan biyobelirteçler tespit edilmiştir (82-85). Bu belirteçlerden TAOK, oksidatif stresin dolaylı ölçüm yollarından biridir ve antioksidanların ROS'a karşı nasıl savunma yaptığını değerlendirmek için en uygun parametrelerden birisi olduğu belirtilmiştir (25). Bazı çalışmalar periodontitisin serbest radikal üretimini arttırdığını, oksidatif stresin artmasına ve salyadaki TAOK seviyelerinin azalmasına yol açtığını göstermiştir (14, 86-88).

Doğal olarak oluşan sIgA antikorları çeşitli spesifik bakterilerle reaksiyona girer ve salyada tespit edilebilir (89). Çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında periodontitis hastalarındaki salya sIgA seviyelerine bakılmıştır (89, 90). Çalışmaların bazılarında (91-94); sIgA seviyeleri ile periodontal hastalık arasında pozitif ilişki bulunurken, bazılarında anlamlı olmayan korelasyonlar bildirilmiştir (89, 95). Ayrıca periodontal hastalığın en sık görüldüğü yaş olan orta yaşlı ve yaşlı kişilerin sIgA salgı düzeylerinin gençlere göre daha düşük olduğu, tükürük salgı düzeylerinin ve sIgA konsantrasyonunun yaşla birlikte azaldığı da rapor edilmiştir (96).

IL-1 β , IL-1 sitokininin prototipi olduğu için periodontal hastalıkla ilişkili klinik çalışmalarda en kapsamlı incelenen salya biyobelirteçlerindedir.(97) Çalışmalar periodontitisli hastaların salyalarındaki IL-1 β seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını göstermiştir (98-101).

TNF- α önemli bir proinflamatuvar sitokindir (97). Klinik olarak periodontitis bulgularına sahip hastalarda salya TNF- α düzeylerinin yükseldiği ve TNF- α 'nın periodontal hastalığın taranması, teşhisi ve tedavisini kolaylaştırabilecek bir salya biyobelirteci olabileceği belirtilmiştir (102). Bununla birlikte TNF- α 'da kontrol ve

periodontitis grupları arasında anlamlı farkların olmadığını ya da tespit edilemeyecek düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (99, 103, 104).

IL-6 birçok inflamatuvar hastalıkta yükselir (97). Bazı çalışmalar periodontitis hastalarında salyadaki IL-6 seviyelerinin önemli ölçüde arttığını gösterirken (101, 105), bazıları kontrol ve periodontitis grupları arasında önemli bir fark olmadığını belirtmiştir (99).

2.4. Periodontitis Tedavisi

Periodontal tedavinin temel amacı; diş eti kanaması ve iltihabını ve derin cepleri ortadan kaldırıp, tüm hastalarda plak kontrolünü sağlayarak inflamatuvar hastalık sürecini durdurmak ve doğal diş yapısını korumaktır (45, 106, 107). Tedavi, subgingival biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılmasını ve periodontal sağlıklı uyumlu lokal bir ortam ve mikrofloranın oluşturulmasını içerir (106). Bireye özel bir bakış açısı ile tedavi planına, predispozan ve modifiye edici faktörlerin azaltılması veya kontrol edilmesi ve hastaların düzenli olarak destekleyici periodontal bakımının sağlanması da eklenebilir (45).

Mikrobiyal saldırı ile konak savunması arasındaki dengesizlikten oluşan periodontitisin tedavisinde mikrobiyal saldırıyı azaltarak dengeyi yeniden kurmak hedeflenmektedir. Mikrobiyal saldırı, günlük olarak hastanın ağız hijyeni uygulamaları ve düzenli profesyonel periodontal bakım yoluyla düşük seviyelerde tutulursa çoğu zaman periodontal durum stabil olarak kalacaktır (108).

Klinik ataçman düzeyi ve periodontal sondalama derinliği ölçümleri ve sondalama sırasında diş eti kanamasının varlığını gösteren diş eti kanama indeksi gibi parametreler periodontal durumu değerlendirmek ve takip etmek için yaygın olarak kullanılır. Periodontal sağlığı iyileştirmek için uygulanan tedavi; periodontal sondalama (periodontal cep) derinliğini azaltmayı, klinik ataçman düzeylerini korumayı veya iyileştirmeyi ve sondamada kanama insidansını azaltmayı amaçlar (106).

Tedavinin destekleyici aşamasında yeterli plak kontrolü sağlandığı sürece, cerrahi veya cerrahi olmayan mekanik tedaviyle periodontitis başarılı bir şekilde iyileştirilebilir (106). Heitz-Mayfield ve ark. sistematik bir derlemede kronik periodontitis tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan tedavinin etkilerini kıyaslamış ve uzun vadeli sonuçlarda iki tedavi yönteminin de periodontal sondalama derinliğinin azaltılması, klinik ataçman düzeyi kazanımı ve diş eti kanama insidansının azaltılmasında eşit derecede etkili olduğunu belirtmişlerdir (106). Etkili periodontal tedavinin kritik belirleyicisi tedavi yönteminin seçimi değil, detaylı bir kök yüzeyi debridmanı ve hastanın ağız hijyeni standardıdır. Bu bağlamda, diş taşı temizliği-kök düzeltmesinin inflamatuvar periodontal hastalığın tedavisinde temel ve etkili bir bileşen olduğunu destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur (108).

2.4.1. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin temel amacı; dişleri çevreleyen yumuşak dokuların cerrahi olarak kaldırılmasına gerek duyulmadan bakteriyel biyofilmi, diş taşlarını ve toksinleri periodontal olarak etkilenen kök yüzeylerinden supra ve subgingival olarak uzaklaştırarak mikrobiyal periodontal enfeksiyonu kontrol altına almaktır (108-110).

Mekanik enstrümantasyon nedene bağlı periodontal tedavinin temel taşıdır (27, 107, 111). Bu enstrümantasyon genellikle debridman, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi olarak üç farklı işleme ayrılır. Debridman, subgingival plak yapısının çıkarılması veya bozulması olarak tanımlanır. Kalsifiye birikintileri uzaklaştırmak için diş taşı temizliği yapılır. Kök yüzeyinin yeniden şekillendirilmesi yoluyla hastalıklı kök sementinin uzaklaştırılması işlemine de kök yüzeyi düzeltmesi denir. Diş taşı temizliği-kök düzeltmesi (DTKD) işlemi ile klinik kron ve kök yüzeyinden plak, diş taşı ve lekelerin çıkarılmasıyla birlikte diş taşı, toksin veya mikroorganizma içeren sement veya yüzey dentininin de çıkarılması söz konusudur (27). Bu enstrümantasyonlar genellikle tüm ağzın yarım çenelere ayrılmasıyla farklı seanslarda ve küret, kretuvar gibi el aletleri veya ultrasonik aletler kullanılarak gerçekleştirilir (29, 107). Ultrasonik ve el aletlerinin

her ikisi de periodontitis tedavisinde etkili bulunmuştur. Periodontitis vakalarının çoğunda her iki yöntemle de eşdeğer sonuçlara ulaşılması, klinisyenin tercihine bağlı olarak ultrasonik ya da el aletlerinin kullanılabilceğini göstermiştir(112).

Birçok çalışma supragingival yüzey pürüzlülüğü ile bakteriyel kolonizasyon arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve dentogingival dokuların normal iyileşmesinin pürüzsüz kök yüzeyleriyle temas halinde gerçekleştiğini bildirmiştir. Kök yüzeyi düzeltmesiyle de amaçlanan pürüzsüz kök yüzeyinin; oral bakterilerin kolonizasyonuna daha az yatkın olacağı ve dolayısıyla tedavi edilen kök yüzeylerinde yeni bir biyofilm oluşumunun geciktirileceği düşünülmektedir (110). Bununla birlikte sığ sondlama derinliğine sahip bölgelerde, kök hassasiyeti ve klinik ataçman kaybına neden olabileceğinden dolayı gereksizce sement dokusunun uzaklaştırılmasından kaçınılmalıdır (112).

Diş taşı temizliği-kök düzeltmesinin sıklıkla bahsedilen hedefi, tüm subgingival taşların ve biyofilmin çıkarılmasıdır (111). Bu hedef doğrultusunda birçok çalışma DTKD'nin bakteri ve diş taşını azaltmada etkili bir yöntem olduğunu açıkça göstermektedir, fakat hiçbir enstrümantasyon tekniği subgingival diş yüzeyinden tüm bakteri ve diş taşlarını tamamen yok etmede etkili olamamıştır (110, 111). DTKD işlemi; kök yüzeyini kaplayan diş taşlarının büyük oranda ortadan kaldırılması, biyofilm mikroorganizma sayısının azalması ve mikrobiyal ekolojinin bozulmasıyla sonuçlanır. Bu sayede konakçı dokular kalan mikroorganizmalarla daha rahat başa çıkabilir, inflamatuvar değişikliklerde ve cep derinliğinde azalma gözlenebilir. Bu nedenle konakçı, kişisel ağız hijyeni önlemlerine dikkat ederek mikroorganizmaların yeniden kolonizasyonuna engel olmalıdır (110).

Cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavinin etkinliği; periodontal sondlama derinliği ve diş eti kanama indeksi değerlerindeki azalmalar ve klinik ataçman düzeyi artışlarının gösterilmesiyle sistematik derlemelerde iyi bir şekilde tanımlanmıştır. DTKD sonrasında, klinik olarak deneyimlenen dişlerde görülen mobilite azalmasına da dikkat çekilmiştir (107, 109).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin; özellikle derin periodontal ceplerin başarılı tedavi sonuçlarının uzun süreli idamesindeki zorluklar, hastalığın tekrarlama riski ve hekimin becerisi gibi sınırlamaları olsa da günümüzde DTKD başarılı periodontal tedavinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir (109, 113). Çok sayıda klinik çalışmadan elde edilen kanıtlar; manuel, sonik veya ultrasonik alet kullanarak yapılan DTKD ile periodontitis tedavisinde klinik yanıtın tutarlılığını ortaya koymaktadır (113). Bu nedenle DTKD, daha yakın zamanda geliştirilen tedavi modelleri ile karşılaştırılması gereken 'altın standart' olmaya devam etmektedir (107, 113).

2.4.2. Konak Modülasyonu

Periodontitis hastalarının çoğunda artan plak ve diş taşı birikimi ile ilişkili olarak periodontal inflamasyon ve yıkım miktarı da artmaktadır. Bu durumun aksine az miktarda plak ve diş taşı birikimi olmasına rağmen periodontal dokularda ileri derecede yıkım gözlenen tablolara da sıkça rastlanmaktadır. Bu gözlemler periodontitisin primer etkeni olarak plak miktarı ve kötü oral hijyene odaklanılan yaklaşımların sorgulanmasına neden olmuştur. Zamanla dental plağın, periodontitis gelişme riskinde düşük bir oranda etkili olduğu anlaşılmış; periodontitisin çok faktörlü inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmiştir (114). Buna göre, diş veya kök yüzeyinde biyofilm oluşumu periodontal inflamasyonu başlatmak için gerekli olsa da periodontal yıkımdan asıl sorumlu olan konakçının mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıtı ve üretilen mediatörlerdir (31, 108, 114). Bireye özgü çevresel ve genetik faktörler, predispozan faktörler ve konağın inflamatuvar yanıtı hastalığın klinik formunu ve ilerlemesini etkilemektedir (45). Bu sebeplerle inflamasyonun kontrolü, periodontitis tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır (31).

Periodontitisin cerrahi olmayan tedavisi ile inflamasyonu tetikleyen biyofilm mekanik olarak uzaklaştırılabilir ancak yerleşmiş bir inflamasyonun çözülmesi özellikle de kronikleştiği durumlarda daha uzun zaman alan bir süreçtir (31). Periodontitisin yönetimi için inflamatuvar yanıtı modüle etmenin öneminin anlaşılması,

inflamasyonun kontrol altına alınması veya çözülmesi için DTKD gibi mekanik tedavilere ek olarak yeni tedavi arayışı ve fırsatlarını ortaya çıkarmıştır (114). Bu bağlamda cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak farmakolojik veya biyoaktif ajanların uygulanması inflamasyonun çözülmesi veya baskılanmasına katkıda bulunabilir düşüncesi gelişmiştir (31). Sonuç olarak periodontitisin yalnızca bakteriler nedeniyle gelişmeyip, disbiyoz ve kontrolsüz bağışıklık yanıtıyla da ilişkili bir hastalık olması nedeniyle; tedavisi doku homeostazisini yeniden kurabilecek konakçı immünesinin modülasyonunu içermelidir (8).

Konak modülasyon tedavisi; konakçının yanıt faktörlerini değiştirerek doku hasarını azaltan, iltihaplı dokuyu stabilize eden ve hatta yenileyen terapötik bir kavramdır (115). Bu yaklaşımın ardındaki mantık, doğal savunma mekanizmalarını destekleyerek konağın enfeksiyöz ajanlara karşı savaşmasına yardımcı olmak veya inflamatuvar sistemin seyrini ve konağın yanıtını değiştirmektir (116, 117). Etkili bir konak modülasyon tedavisi ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler arasındaki denge yeniden kurulabilir ve hastalığın ilerlemesi önlenir. İnflamasyonun çözülmesine ve hasarlı dokuların onarımına elverişli bir ortamın oluşmasına da yardımcı olur (4). Konak modülasyonu; invaziv olmayan, karmaşık uygulama yöntemleri gerektirmeyen ve diğer tedavi yöntemlerine göre potansiyel yan etkisi daha az olan bir yaklaşımdır (116).

Periodontitiste konak modülasyon tedavisi, hastalığın tüm formlarının yönetilmesi için ortaya çıkan önemli bir tedavi stratejisidir ve ağırlıklı olarak doku hasarını önleyen veya iyileştiren yollarla bağışıklık yanıtını manipüle etme çabalarını ifade eder (4, 114). Bu yaklaşımlardan bazılarının amacı, mikrobiyal disbiyoz ile yıkıcı inflamasyonu birbirine bağlayan ve kronik periodontitisin altında yatan, kendi kendine devam eden bir kısır döngüyü kırmaktır. Konak modülasyonu, konakçının inflamatuvar yanıtını kontrol ederek, periodontal sağlıkla uyumlu bir mikrobiyal florayı kurtarmak için disbiyozu tersine çevirebilecek bir ortam yaratır (4).

Anti-sitokin/kemokin ve antioksidan ajanlara dayalı konak modülasyon tedavisi, bağışıklık sisteminin aşırı üretimini modüle etmek için kullanılır. Hem bağışıklık sisteminin kontrolsüz ürünleri hem de oksidatif stres periodontal doku yıkımına neden olduğundan, konak modülasyon tedavisi stratejilerine, esas olarak inflamasyon seviyesini modüle etmeye yönelik olan değişiklikler önerilmektedir. Antiinflamatuvar ve antioksidatif özellikler gibi koruyucu işlevlere sahip biyoaktif bir bileşiğin kullanımıyla desteklenen periodontitis tedavisi, konakçının bağışıklık yanıtının modüle edilmesiyle daha başarılı sonuçlar verebilir (8).

İnflamasyonu kontrol etmek için yalnızca enfeksiyon kontrolüne odaklanan kavramlar eskide kalmış ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için farklı konak modülatörleri önerilmiştir (31, 114). Konak modüle edici ajanlarla ilgili ilk çalışmalar, 30 yılı aşkın bir süre önce kemik kaybını azaltmak için uzun süre reçete edilen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla başlamıştır. Bu ilaçların uzun süre kullanılması zamanla ciddi yan etkilere neden olup, potansiyel faydalarının önüne geçmiştir. Bu durum nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, periodontitis için yardımcı tedavi olarak kullanılmasını engellemiştir (30).

1990'lı yıllarda özellikle doksisisiklin olmak üzere tetrasiklin bileşiklerinin matriks metaloproteinaz inhibitörü olduğu tanımlanmış ve bu bileşiklerin kullanımı araştırılmıştır (30). Alveolar kemik ve bağ dokusu kaybıyla ilişkili bakteriyel ve konakçıdan türetilen enzimleri bloke eden doksisisiklinin subantimikrobiyal dozda kullanılmasının faydası doğrulanmıştır(118). Üç ay boyunca günde iki kez 20 mg dozdaki doksisisiklin konak modülasyon ajanı olarak onaylanan mevcut tek ilaç tedavisidir (30).

Anti-sitokinler, periodontitisle benzer patogeneze sahip olan romatoid artrit tedavisindeki başarılı sonuçları üzerine periodontitiste de konak modülatörleri olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, anti-sitokin ilaçların kullanımıyla ilişkili enfeksiyon ve malignite artışı gibi istenmeyen durumlar gelişmiştir. Ayrıca birçok sitokin farklı hücreler üzerinde benzer etkileri olabileceğinden, bir sitokinin inhibe edilmesinin

hastalık üzerinde çok önemli bir etkisi olmayabilir. Yüksek maliyeti ve ciddi yan etki riski, mevcut anti-sitokin tedavilerin periodontitis tedavisinde kullanılmasını açıkça engellemektedir (30).

Histon deasetilaz inhibitörleri gibi bileşikler de osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği için kemik yıkımı ile karakterize edilen hastalıkların tedavisinde konak modülasyonu için rol oynayabilirler ancak bu ilaçların hücresel aktivitenin birçok yönüne etki edebileceği ve bunların risk-fayda profilinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır (30).

Kortikosteroid, bifosfonat, çoklu doymamış yağ asitleri ve probiyotikler de periodontitiste konak modülasyonu amacıyla kullanılmıştır ancak bu ajanların da çeşitli yan etkileri rapor edilmiştir. Örneğin, oral probiyotik kullanımı genel olarak güvenli olsa da *Lactobacillus rhamnosus* kaynaklı probiyotiklerle ilişkili olan bakteriyemi, endokardit ve sekonder karaciğer apsisi vakaları görülmüştür. Kortikosteroidlerin kullanımı sonucu osteoporoz, adrenal korteks inhibisyonu, peptik ülser, yara iyileşmesinde bozulma, hipertansiyon gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Osteoporoz ve diğer kemik erimesiyle ilişkili hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfonatların, potansiyel olarak osteonekrozu tetiklediği gösterilmiştir. Çoklu doymamış yağ asitleri ve özellikle omega-3'ün kanama süresini arttırdığına dair sonuçlar bildirilmiştir (8).

Çalışmalarda, periodontitisli hastaların sağlıklı bireylere göre oksidatif seviyelerinin arttığı ve antioksidan seviyelerinin de oldukça düştüğü gösterilmiş ve periodontal hastalık için tamamlayıcı bir tedavi olarak antioksidan kullanımının periodontal klinik parametreleri iyileştirme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (119). Her vücut sıvısı ve dokusunda bulunan ve ROS'un zararlarına karşı koruma sağlayan antioksidanlar da, konak modülasyon tedavisinin bir yöntemi olarak kabul edilmektedir (120).

Çok faktörlü doğası ve karmaşık hastalık süreci nedeniyle periodontitisin tedavisi hekimler için zorlu bir durumdur ve antimikrobiyal, antioksidan, antiseptik, antiinflamatuvar ve antikollajenaz etkileri elde etmek için konak modülatörü olarak bitkisel tedavi arayışlarına yol açmıştır. Doğal bileşiklerin inflamasyonu düzenleyebilmeleri sayesinde bu bileşiklere olan ilgi artmış ve takviye olarak alınmaları gündeme gelmiştir. Örneğin; yeşil çay (güçlü antioksidan), triphala (antioksidan, antimikrobiyal, antikollajenaz), rubia cordifolia (antiinflamatuvar), piperin (antiinflamatuvar, antioksidan), sumak (anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan), ginkgo biloba (antiinflamatuvar) ve psidium guajava (C vitamini açısından zengin, antioksidan etki) periodontitis tedavisinde kullanılabilecek bitkisel takviyelerdendir (33, 34). Kuersetin, kateşinler gibi flavonoidler ve resveratrol gibi fenolik bileşiklerin de birçoğunun antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olması nedeniyle periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir (14, 33).

2.4.3. Antioksidanların Periodontitis Tedavisindeki Yeri

Yapılan çalışmalarda oral bakteriler ve ürünlerinin diş etinin antioksidan savunmasını azalttığı bildirilmiştir (67). Bununla birlikte lokal antioksidan uygulamalarının, periodontal mikro çevreyi değiştirebileceğini ve periodontal inflamasyonun patolojik sürecini azaltabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle oksidatif düzenleme, son yıllarda şiddetli periodontitis tedavisi için umut verici bir strateji olarak kullanılmıştır (120). Ayrıca organizmaların takviyelerden bağımsız olarak oksidatif stres seviyelerini sabit tutabilecekleri ve başlangıçtaki oksidatif stresin normalin üzerinde veya bireyin stabilize edebileceği düzeyden fazla olduğu durumlarda antioksidan takviyesinin etkinliğinin kanıtlandığı da ifade edilmiştir (69).

Birçok hastalığın etiolojisinde ROS'un rol oynaması; bu zararlı türlerin temizlenmesinin, bu durumların tümünde faydalı olacağı görüşünü ortaya çıkarmıştır. Bu görüşe göre; oksidatif stres durumunda, ROS ve antioksidanlar arasındaki dengeyi

yeniden kurmak önemli bir etki oluşturacaktır. Antioksidanların yararlı etkilerini araştırmak için; ROS'a karşı reaktivitelerinin değerlendirildiği test tüpü deneylerinin açıklayıcı olabileceği düşünülmüştür. Oksidatif hasarın, antioksidan tedavi ile azaltılabileceği; hayvan ve hücre kültürü deneylerinde doğrulanmıştır (19). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarla, antioksidanların; ROS aktivitesinin etkilerini kontrol altına aldığı, kanser ve diğer dejeneratif hastalıkların görülme sıklığını azalttığı kanıtlanmıştır(69). Bu şekilde, antioksidan takviyeleri sağlıkla uyumlu ve yararlı bir kullanım alanı içine girmiştir (19).

Antioksidan maddelere dayanan konak modülasyon tedavisi, bağışıklık sisteminin aşırı üretimini modüle etmek için kullanılır ve birçok çalışma antioksidan hedefli takviyelerin periodontitiste kullanımının faydasını araştırmıştır (8). Antioksidanların periodontal tedavi ile birlikte kullanımının tip 2 diyabetli hastalarda periodontal hastalık parametrelerini önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (121). Mevcut çalışmalar, periodontitis tedavisinde antioksidanların önemli ölçüde yararlı etkilerine dair kanıtlar sunmaktadır(14).

2.5. Resveratrol

Sağlığa en fazla katkıda bulunan bileşiklerden biri antioksidan özelliği nedeniyle resveratroidür (33). Resveratrolün besin kaynakları azdır. Koyu renkli üzüm kabuğu, kırmızı şarap, çilek, kırmızı orman meyvesi ve yer fıstığında bulunan doğal, bitki kaynaklı, fitoaleksin, stilben türevi polifenolik bir bileşiktir (11, 33, 36, 69, 122). Trans-resveratrol ve cis-resveratrol olmak üzere 2 izoformda bulunan resveratrol, çift bağlarla bağlanan 2 fenolik halkadan oluşur ve doğal bir bileşik olarak sentetik ilaçlara alternatif olarak düşünülmüştür (11). Son yıllarda antimikrobiyal, antianjiyogenik, antikanser ve immünomodülatör gibi birçok yararlı etkisi nedeniyle resveratrol; kimyager, diyetisyen ve sağlık profesyonellerinin ilgisini oldukça çekmiştir (123). Bu bitki polifenolü, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine karşı doğrudan etki eden ve redoks dengesini yeniden kuran bir antioksidan olarak tanımlanmıştır (11).

Resveratrol, serbest radikalleri ve diğerk oksitleyici molekülleri yakalayıp nötrale eder, metal şelatör görevi görür ve NRF2 antioksidan savunma yolunu aktive edebilir. Antioksidan enzimlerin aktivasyonunu modüle ederek inflamasyona karşı bir koruma sağlar (33, 69). Resveratrolün siklooksijenazların (COX-1 VE COX-2) her iki formunu da inhibe edebilme yeteneği sayesinde antiinflamatuvar ve antikarsinojenik bir bileşik olarak hareket edebileceği düşünölmüştür (122).

Geleneksel olarak resveratrolün sağlığa olan faydalarının çoğu, süperoksit, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit temizleyicisi olduğu bilinen antioksidan özelliklerine atfedilmektedir (124). Kanseri önleyici, kardiyoprotektif ve vazoprotektif etkilerinin yanı sıra tip 2 diyabetin kontrolünü iyileştirme ve romatoid artrit tedavisi etme yeteneğini gösteren raporlar da mevcuttur (11). Tıp alanında yapılan pek çok çalışmada; diyabet, koroner kalp hastalığı, polikistik over sendromu, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve otizm spektrum bozukluğu gibi sistemik hastalık ve durumlarda sistemik resveratrol uygulamaları yapılmış ve olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (125-130).

Hoseini ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner kalp hastalığı olan diyabetik hastalarda dört haftalık resveratrol takviyesinin glisemik kontrol, kolesterol, malondialdehit ve TAOK düzeyleri üzerinde yararlı etkiler oluşturduğunu belirtmişlerdir (125).

Brenjian ve ark. polikistik over sendromlu hastalarda 40 günlük resveratrol takviyesiyle ilgili bir çalışmada resveratrolün; IL-6, IL-18, TNF- α , IL-1 β ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar proteinlerin serum düzeylerini azaltma yeteneğini ve antiinflamatuvar etkilerini gözlemişlerdir (126).

Hendouei ve ark. yaptıkları bir çalışmada, otizm spektrum bozukluğu hastalarında risperidon ve resveratrolün kombine tedavisi ile hastaların sinirlilik düzeyinin iyileşmediğini ancak bunun dışındaki hiperaktivite/uyumsuzluk puanlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir (128).

Hücre, hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar resveratrolün; adiposit farklılaşmasını ve çoğalmasını inhibe edebildiğini, lipogenezi azaltabildiğini, lipolizi ve yağ asidi beta-oksidasyonunu destekleyebildiğini sonuç olarak obeziteye karşı bir ajan olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır (122).

Resveratrol üzerine yapılan çok sayıda çalışma, sağlığa yararlı çeşitli biyolojik özellikleri olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında, resveratrolün mezenşimal kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını arttırdığı, osteoblastogenezi olumlu yönde etkileyerek yeni kemik oluşumuna katkıda bulunabileceği de gösterilmiştir (124, 131). Bu özelliklerin periodontitis tedavisi için çok yararlı olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (124).

Resveratrol, periodontal patojen bakterilerden *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis*'e karşı önemli antibakteriyel etkilere sahip olduğu gösterilen, doğal olarak oluşan bir fitoaleksindir (132). Ayrıca insan diş eti fibroblastlarında *Porphyromonas gingivalis* kaynaklı inflamatuvar yanıtları da inhibe etmiştir (36). Antibakteriyel ve osteojenik özelliklerinin geleneksel periodontal hastalık tedavi rejimlerine değerli katkılar sağlayabileceğine inanılmaktadır (132).

Normal kilolu, sağlıklı deneklerden oluşan bir insan çalışmasında; denekler biri plasebo, diğeri resveratrol alan iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada plasebo verilen kontrol grubunda herhangi bir değişiklik olmazken, diğeri grupta resveratrol alımıyla TNF- α , IL-6 ve CRP'nin plazma konsantrasyonlarının baskılandığı, oksidatif ve inflamatuvar stres üzerinde kapsamlı bir baskılayıcı etkinin olduğu gösterilmiştir(133).

2.6. Resveratrolün Periodontal Tedavide Kullanımı

Diyabetik periodontitiste resveratrolün hiperglisemi ve alveolar kemik kaybı üzerindeki inhibitör etkisi de gösterilmiştir (134). Resveratrolün periodontal tedavideki rolüne ilişkin yapılan araştırma sayısı çok sınırlıdır. Zare ve ark. 43 diyabetli

periodontitis hastasına dört haftalık resveratrol takviyesiyle birlikte cerrahi olmayan periodontal tedavi uyguladıkları bir çalışmada; resveratrol uygulanan grubun, kontrol grubuna göre açlık insülini, insülin direnci, IL-6'nın ortalama serum düzeyi ve periodontal sondalama derinliğinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu gözlemişler ve resveratrol takviyesinin, insülin direncini ve periodontal durumu iyileştirdiğini belirtmişlerdir (34, 35).

Nikniaz ve ark. kronik periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, resveratrol takviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plak indeksi değerlerinde anlamlı bir farka yol açtığını, ancak periodontal sondalama derinliği, klinik ataçman düzeyi, dişeti kanama indeksi ve salyadaki IL-8 ve IL-1 β değerlerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermişlerdir (37).

Mevcut çalışmaların, besin kaynaklarının azlığı ve stilbenlerin çok düşük konsantrasyonlarda olduğu dikkate alındığında diyetle sağlanma imkanı olmayan nispeten yüksek resveratrol dozları kullanılarak yapıldığına dikkat edilmelidir. Bu nedenle potansiyel faydalarından yararlanmanın yolu takviye veya terapötik yaklaşımlar olabilir (122). Daha önce yapılan çalışmalar ile sistemik resveratrol alımının, günlük 5 grama kadar olan dozda güvenilir olduğu, bir dizi patolojiye ve yaşlanma sorunlarına karşı sağlığı korumak için faydalı olabileceği belirtilmiştir (135, 136). Agresif periodontitisli hastalarda yapılan bir çalışmada resveratrolün periodontal sondalama derinliği, klinik ataçman düzeyi, diş eti kanama indeksi ve basitleştirilmiş oral hijyen indeksi sonuçlarını iyileştirdiği; diş eti oluşu sıvısı ve serumda lokal inflamatuvar belirteçler ve sistemik endotoksini azalttığı görülmüş ve periodontitisli hastalar için 500 mg/gün resveratrolün ideal dozda olduğu belirtilmiştir(36).

Resveratrolün, inflamasyonu kontrol ederek periodontal hastalığın ilerlemesini önleyebileceği mekanizmalardan biri konak yanıtının modülasyonudur (11, 36). Osteoklast farklılaşmasını, inflamatuvar ve oksidanla ilişkili genleri hedef alan bir konak modülasyon ajanı olarak çok fonksiyonlu ve faydalı etkilere sahip olduğu kabul

edilmektedir (8). Antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel ve osteojenik etkileri nedeniyle; periodontal hastalık tedavilerine ek olarak kullanılmasının periodontitisin önlenmesi ve tedavisinde umut verici olabileceği de belirtilmiştir (11, 33, 34, 137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal tedavi görmek amacı ile başvuran sistemik olarak sağlıklı olup periodontitis teşhisi konulan ve çalışmayı kabul eden bireyler üzerinde yürütüldü. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.01.2023 tarihinde KA-22090 kayıt ve 2023/01-02 karar numaralı proje onayı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı Uygunluk Değerlendirme Biriminin (23-AKD-62) E-66175679-514.13.02-1045355 sayılı kararı sonrasında çalışmaya başlandı.

Tüm gönüllülere çalışmaya başlamadan önce periodontitis hastalığı, tedavi yöntemleri ve süreci hakkında bilgi verildi. Çalışmanın amacı ve protokolü hakkında detaylı açıklamalar yapılarak gönüllülerden, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu"nu okuyup imzalamaları istendi.

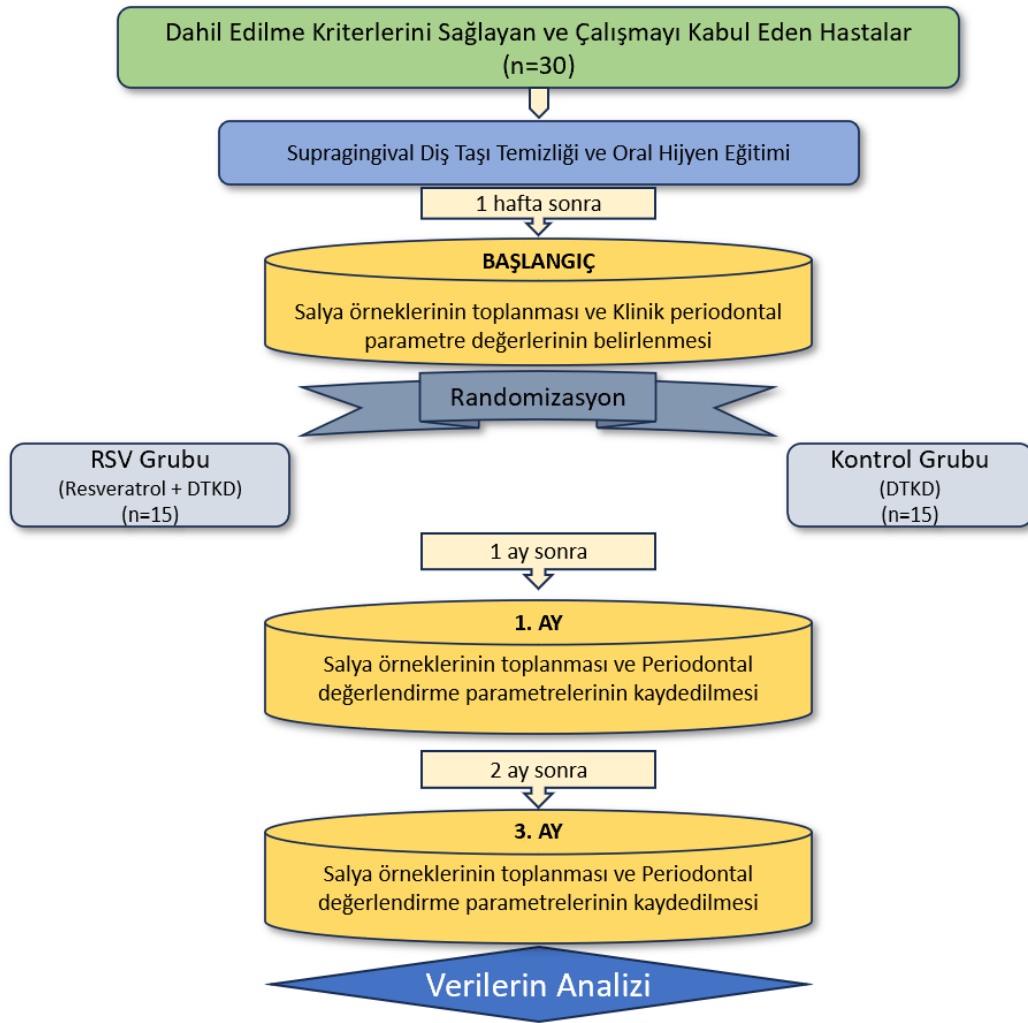
Dahil Edilme Kriterleri;

- Yaş aralığı 25-65 olan
- Sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanmayan
- Evre 2-4, Derece A ve B periodontitis teşhisi konulan
- En az 4 bölgede 5 mm ve üzerinde periodontal cep derinliği ve sondlamada diş eti kanaması olan
- Ağızda en az 20 dişi bulunan
- Dişlerin en az % 30'unda periodontal tutulum olan
- Kontrol randevularını aksatmayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Hariç Tutulma Kriterleri;

- Herhangi bir sistemik hastalığı olan ve ilaç kullanan
- Sigara kullanan
- Obezitesi olan
- Hamile veya hamilelik şüphesi olan
- Laktasyon döneminde olan
- Resveratrol ve benzeri ürünlere alerji veya duyarlılığı olan
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olan
- Son 6 ay içinde antibiyotik, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar ilaç kullanan
- Son 6 ay içinde; vitamin (A, C, E vitamini) veya antioksidan (beta-karoten, a-tokoferol, selenyum vb.) takviyesi kullanan ve/veya diyetle önemli değişiklikleri olan
- Dental işlemler için antibiyotik profilaksisi gereken
- Periimplantitisi olan
- Dişlerinde sabit protez veya implant bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Gruplarının Seçimi. Periodontal muayene sonrasında gerekli kriterleri karşılayan ve aydınlatılmış onamları alınarak çalışmayı kabul eden 30 gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Tüm bireylere ilk seansta supragingival diş taşı temizliği ve polisaj işlemleri yapıp oral hijyen eğitimi verilerek ağız hijyenleri standardize edilmeye çalışıldı. Bir hafta sonra tüm bireylerden başlangıç salya örnekleri alınıp, klinik periodontal parametre ölçümleri yapıldı ve değerleri kaydedilerek iki ayrı çalışma grubu kura çekme yöntemiyle rastgele belirlendi. Randomizasyon için kura çekme, her iki grubun da ayrı ayrı yer aldığı kapalı zarflardan birisi seçilerek gerçekleştirildi. Resveratrol grubunu resveratrol takviyesi ile DTKD uygulanan bireyler oluştururken, kontrol grubunu yalnızca DTKD uygulanan bireyler oluşturdu. Her iki grupta da 15'er birey yer aldı (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.

3.2. Klinik Peridontal Ölçümler

Dahil edilen bireylerin ayrıntılı anamnezlerinin alınmasının ardından klinik periodontal durumlarının belirlenmesi amacıyla periodontal sondlama derinliği (PSD), klinik ataçman düzeyi (KAD), gingival indeks (Gİ), diş eti kanama zamanı indeksi (DKİ) ve plak indeksi (PI) değerleri kaydedildi. Bu parametre ve indekslerle bireylerin klinik periodontal durumları belirlenip periodontitis evre ve derecesi 2017 Dünya Çalıştayı'na (43) göre belirlendi. Tüm ölçümler tek hekim tarafından tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1. ve 3. aylarda salya örneklerinin alınmasının hemen ardından yapıldı.

3.2.1. Periodontal Sondlama Derinliği (PSD)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinde PSD değerleri, 10 milimetreye (mm) kadar işaretli Williams periodontal sondu (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak mm cinsinden ölçüldü. Ölçüm yaparken periodontal sond gingival sulkusa dişin uzun aksına paralel olacak şekilde ve sondun ağırlığı kadar bir kuvvet uygulayarak yerleştirildi. Diş eti kenarı ile sulkus tabanı arasında ölçülen mesafeyi ifade eden PSD, her bir dişin bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinde mezial, orta ve distal noktalarından olacak şekilde 6 bölgeden ölçüldü. Her diş için PSD değeri, ölçüm yapılan 6 bölgenin ortalaması alınarak hesaplandı. Her dişin PSD değerleri toplamının diş sayısına bölünmesiyle bireyin tüm ağız ortalama PSD değeri hesaplandı. Başlangıç ölçümlerinde 4 mm ve üzeri PSD değerine sahip olan bölgelerin tedavi sonrası iyileşmesini değerlendirebilmek için tüm bölge sayısına oranı ve ortalaması da ayrıca hesaplandı. Rezidüel ceplerin değerlendirilebilmesi açasından PSD değeri 5 mm ve üzeri olup sondlama sırasında kanama gözlenen bölgeler de ayrıca değerlendirildi.

3.2.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinde KAD değerleri Williams periodontal sondu (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak mm cinsinden ölçüldü. KAD, mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafeyi tanımlamaktadır. Her dişin bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinde mezial, orta ve distal noktalarından olacak şekilde 6 bölgeden ölçüm yapıldı. Her diş için KAD değeri 6 bölgenin ortalaması alınarak hesaplandı ve toplamı diş sayısına bölünerek tüm ağız ortalama KAD değeri saptandı. Klinik ataçman kaybı gözlenen bölgelerin toplam bölge sayısına oranı ve ortalaması da ayrıca hesaplandı.

3.2.3. Gingival İndeks (Gi)

Bireylerin diş etlerindeki inflamasyon durumu ve şiddetinin belirlenebilmesi için Loe ve Silness'in geliştirdiği gingival indeks kullanıldı (138). ğHer dişin fasiyal,

mezial, distal ve lingual bölgelerindeki diş eti inflamasyon durumuna göre 0-3 arası değerlerde kaydedildi. Bu 4 bölgenin ortalaması her diş için Gİ değerini verirken, dişlerin ortalama Gİ değerlerinin toplamının diş sayısına bölümü de tüm ağız Gİ değerini vermektedir.

Gingival indeks değerleri;

0: Herhangi bir inflamasyon bulgusu olmayan sağlıklı diş eti

1: Diş eti renginde hafif değişiklik ve ödemle birlikte sondlamada kanama olmayan hafif inflamasyon varlığı

2: Kızarıklık, ödemli ve parlak diş eti görünümü ve sondlamada kanama varlığıyla birlikte orta düzeyde inflamasyon

3: Şiddetli inflamasyon tablosu vardır. Diş etinde kızarıklık, ödem ve ülserasyonla birlikte spontan kanamaya eğilim görülür.

3.2.4. Diş Eti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ)

Diş etlerindeki inflamasyonun derecesini ölçebilmek için diş eti kanama zamanı indeksi kullanıldı (139). Periodontal sond sulkus içine yerleştirildi ve gezdirildikten sonra kanamanın görüldüğü zamana bakıldı. İlk 15 saniyede kanama görülmezse işlem tekrarlandı. Kanamanın görüldüğü zamana göre 0-4 arası değerler kaydedildi. Her dişin DKZİ değerinin toplamı, toplam diş sayısına bölünerek tüm ağız ortalama DKZİ değeri elde edildi.

Diş eti kanama zamanı indeksi değerleri;

0: İkinci sondlamadan sonra 15 saniyeye kadar diş eti kanaması görülmez.

1: İkinci sondlamadan 6-15 saniye sonra diş etinde kanama izlenir.

2: İlk sondlamadan sonra 11-15 saniye içerisinde veya ikinci sondlamadan sonraki ilk 5 saniye içerisinde kanama izlenir.

3: İlk sondlamadan sonra ilk 10 saniye içerisinde kanama görülür.

4: Spontan diş eti kanaması mevcuttur.

3.2.5. Plak İndeksi (Pi)

Dişlerin etrafındaki plak düzeyinin belirlenmesi için Sillness ve Loe'nin geliştirdiği plak indeksi kullanıldı (138). Her dişin fasiyal, mezial, distal ve lingual bölgelerindeki plak miktarına göre 0-3 arası değerlerde kaydedildi. Dört bölgenin ortalaması diş başına plak indeksi değerini verdi. Tüm değerlerin toplanıp diş sayısına bölünmesiyle tüm ağız ortalama plak indeksi değeri elde edildi.

Plak indeksi değerleri;

0: Diş eti etrafında plak bulunmaz.

1: Diş eti kenarına komşu diş yüzeyinde sond yardımıyla görülebilen film şeklinde plak vardır.

2: Diş etinin kenarında, sulkusta ve komşu diş yüzeyinde gözle görülür düzeyde yumuşak eklenti vardır.

3: Diş etinin kenarında, sulkusta ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda yumuşak eklenti vardır.

3.3. Salya Örneklerinin Toplanması

Salyadaki biyobelirteçlerin ölçümleri için tüm bireylerden başlangıçta ve tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda uyarılmamış total salya örnekleri toplandı. Kanama olmaması için periodontal indekslerin alınmasından önce salya örneklerinin toplanmasına dikkat edildi. Örneklerin alınacağı günden önce, bireylerden, gece yarısından itibaren herhangi bir şey yememeleri, dişlerini fırçalamamaları veya sakız çiğnememeleri istendi. Tüm bireylerden salya örnekleri, sabah saatlerinde olacak şekilde falcon tüpleri yardımıyla toplandı. Örnekler, bireylerin oturur vaziyette dinlenme durumundayken 5 dakika boyunca ağız tabanında biriken salyalarını toplama kabına aktarmasıyla elde edildi (140).

3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde öncelikle el aletleri kullanılarak tüm ağızda supragingival diş taşı temizliği ve polisaj işlemleri yapılarak ekleniler temizlendi ve ağız hijyeni işlemleri konusunda detaylı bilgiler verilerek önerilerde bulunuldu. Başlangıç tedavisinden bir hafta sonra, periodontal sondlama derinliği 4 mm ve üzerinde olan tüm bölgelere lokal anestezi altında, el aletleri kullanılarak DTKD işlemi yapıldı. DTKD işlemi; subgingival diş taşları H6-7 kretuvarlar ile kök yüzeylerinden uzaklaştırıldıktan sonra, bölgeye özel el aletleri olan Gracey küretler kullanılarak, kök yüzeyi düzeltmesi işlemi; etkilenmiş sement yüzeyleri kalmamasına özen gösterilerek pürüzsüz bir kök yüzeyi elde edecek şekilde yapıldı. Söz konusu bölgeler serum fizyolojik ile yıkanarak işlem sonlandırıldı. DTKD işlemi periodontal cep bölgelerinin lokalizasyonuna göre alt-üst sağ ve sol yarım çene olmak üzere 1 veya 2 seansta 24 saat içinde tamamlandı.

3.4.1. Resveratrol Grubu (RSV)

Randomizasyonun ardından resveratrol grubuna dahil edilen 15 bireyde DTKD tedavisine başlandığı gün resveratrol takviyesine başlandı. Resveratrol takviyesi, piyasada bulunan hazır formlar halindeki (VeNatura®) oral kapsüller şeklinde sistemik olarak verildi. Düzenli kullanımlarını takip edebilmek için, bireylere resveratrol takip formu verilerek takviyeyi kullandıkları her öğünde not almaları istendi ve bireylerle haftada bir kez iletişime geçildi. Herhangi bir yan etki görülmesi durumunda bildirmeleri söylendi.

Resveratrol grubundaki bireylere; 250 mg'lık 30 kapsül içeren 2'şer şişe (toplam 60 kapsül) Resveratrol takviyesi verildi. Resveratrol takviyelerini 1 ay (30 gün) boyunca günde 2 kere (250mg, 2x1) günlük toplam dozu 500 mg olacak şekilde oral olarak almaları istendi. Günlük resveratrol dozuna üretici talimatlarına uyararak ve önceki çalışmalar da göz önünde bulundurularak karar verildi (34, 35, 135, 136). Tedavi sonrası 1. ayda resveratrol alımının bittiği gün ve tedavi sonrası 3. ayda bireyler

yeniden muayene edilerek periodontal parametre değerleri kaydedildi ve salya örnekleri toplandı.

3.4.2. Kontrol Grubu (K)

Kontrol grubuna RSV grubuyla aynı olacak şekilde sadece DTKD tedavisi uygulandı ve aynı şekilde tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda bireyler yeniden muayene edilerek periodontal ölçüm değerleri kaydedildi ve salya örnekleri toplandı Her iki gruptaki bireylere de DTKD uygulaması sonrasında herhangi bir ağrı kesici, gargara veya antibiyotik kullanmamaları önerildi. Şiddetli bir ağrı yaşanması durumunda yalnızca parasetamol etken maddesini içeren ağrı kesici kullanmaları söylendi. Bireylere ayrıca çalışma süresi boyunca başka bir gıda takviyesi kullanmamaları konusunda uyarı yapıldı.

3.5. Beslenme Analizleri

Araştırmaya katılan tüm bireylerden bir günü hafta sonuna denk gelecek şekilde, üç günlük besin tüketim kayıtlarını tutmaları istendi. Besin tüketim kayıtları çalışmanın başlangıcında ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda olmak üzere kontrol seansından (klinik periodontal parametre ölçümlerinin yapıldığı ve salya örneklerinin alındığı günler) bir gün önce ve o hafta içerisinde, bir hafta içi ve bir hafta sonu gününü içeren 24 saatlik kayıtlar şeklinde dolduruldu. Formların nasıl doldurulacağı bireylere sözlü olarak ilk görüşmede anlatıldı ve formun arka yüzünde dikkat edilmesi gereken hususlar yer aldı. Ayrıca bireylere, resveratrol alımlarının standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla, çalışma süresince üzüm, yaban mersini, böğürtlen, kızılıcık, şarap, üzüm suyu, yer fıstığı gibi resveratrolen zengin içeriğe sahip besinleri (141) tüketmemeleri istendi. Bireylerin tükettikleri yemeklerin porsiyon içeriklerinin belirlenmesinde standart yemek tarifeleri kullanıldı (142). Tüketilen besinlerin miktarlarının saptanmasının ardından bireylerin enerji, makro ve mikro besin öğelerinin alımları Hohenheim Üniversitesi'nde geliştirilen Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBiS) [Nutrition Information System] 7.2 paket programında incelenerek değerlendirildi.

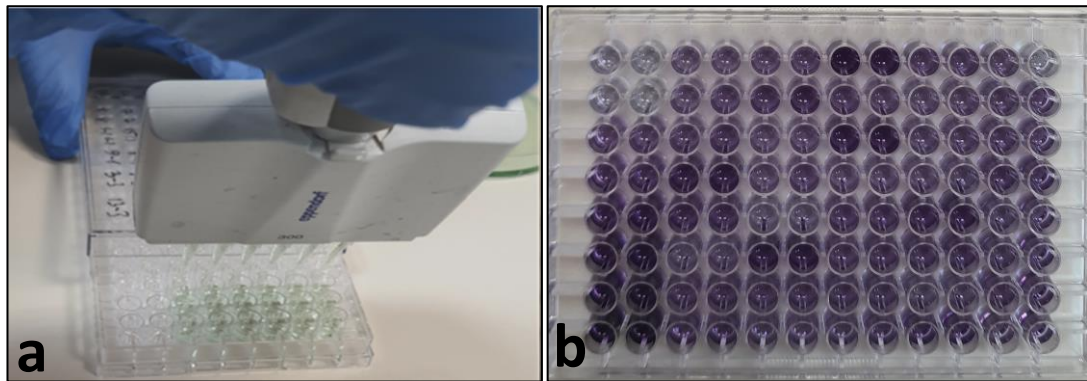
3.6. Biyokimyasal Analizler

3.6.1. Salya Örneklerinin Hazırlanması

Salya örnekleri 10000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar, biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

3.6.2. Salya Total Protein Miktarlarının Belirlenmesi

Protein miktarlarının belirlenmesinde BCA (bicinchoninic acid) temeline dayalı protein ölçüm kiti (Pierce, 23225) kullanıldı (143). Protein standardı olarak kullanılan siğir serum albümini (Bovine serum albumin, BSA), standart yöntemle mikrolaka kullanılarak ölçüm için doğrusal çalışma aralığına göre, 20-2.000 µg/ml olarak hazırlandı. Standartlara ve protein örneklerine, 1:50 oranında hazırlanan reaktif, 200 µl hacimde eklendi (Şekil 3.2.). Mikrolakalar, 37°C'de 60 dakika inkübe edildikten sonra kuyuların absorbansı, 562 nm dalga boyunda mikrolaka okuyucu (SpectraMax M2, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, ABD) ve yazılımı (SoftMax Pro 4.8, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Standart grafik üzerinden örneklerin toplam protein miktarları hesaplandı.



Şekil 3.2. Total protein miktarının belirlenmesi aşamaları. Salya örneklerinin uygulanması (a), standart ve örneklere reaktif eklenerek 60 dakika inkübe edildikten sonraki mikrolaka görüntüsü (b).

3.6.3. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve sIgA Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

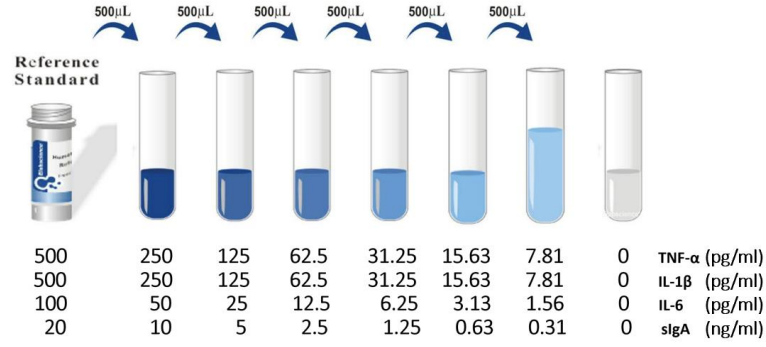
Salyadaki TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve sIgA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ticari ELISA kitleri (sırasıyla E-EL-H0109, E-EL-H0149, E-EL-H6156, E-EL-H1275, Elabscience, Texas, ABD) kullanıldı.

Kitlerin Çalışma Prensi

Kullanılan kitler Sandviç-ELISA prensibiyle çalışmaktadır. Kit içeriğindeki mikropalakalar, düzeyi belirlenmek istenen antijene (TNF- α , IL-1 β , IL-6, sIgA) özgü bir antikorla kaplanmıştır. Mikropalaka kuyularına standartlar ve örnekler eklendikten sonra antijenler, kuyulardaki spesifik antikorla etkileşir. Ardından kuyulardaki antikor ve Avidin-HRP (*Horseradish Peroxidase*) konjugatına özgü biyotinli inceleme antikoru, her bir kuyuya eklenip inkübe edilir; bağlanmayanlar yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra, her kuyuya substrat çözeltisi eklenir. Sadece, kuyulardaki spesifik antikora bağlı antijen, biyotinli inceleme antikoru ve Avidin-HRP konjugatını birlikte içeren kuyular mavi renk alır. Durdurma çözeltisi eklenerek enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılır ve renk maviden sarıya döner. Her bir kuyunun absorbansı, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar, spesifik antijenin miktarıyla doğru orantılıdır. Örneklerin absorbansları, standart eğriyle karşılaştırılarak spesifik antijen miktarı belirlenir.

Çalışma Yöntemi

1. Standartlar seri dilüsyon yöntemiyle hazırlandı (Şekil 3.3.).



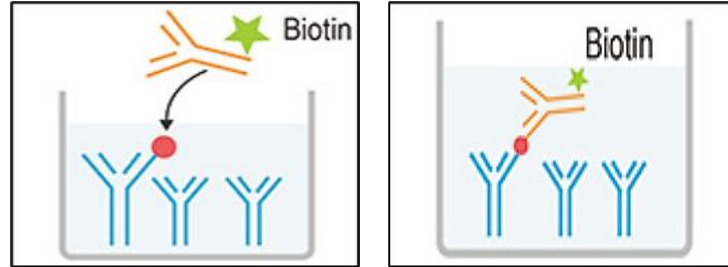
Şekil 3.3. Standartların seri dilüsyonla hazırlanması.

2. Standartlar ve örnekler, 100 µl/kuyu olacak şekilde eklendi ve 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi (Şekil 3.4.).



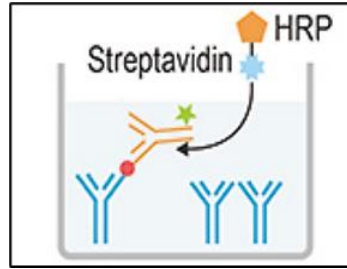
Şekil 3.4. Standart ve örneklerin eklenmesinin şematik gösterimi (a) ve inkübasyon aşaması (b).

3. İnkübasyon süresinin sonunda, kuyulardaki standart ve örnekler dökülerek, yerine biyotinli antikor çözeltisi eklendi ve 37 °C'de 60 dakika daha bekletildi (Şekil 3.5.).



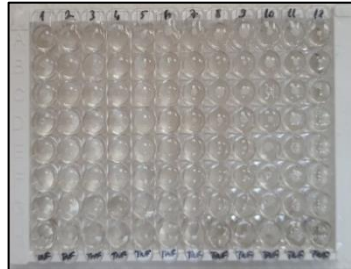
Şekil 3.5. Biyotinli antikorun eklenmesi ve antijenle etkileşiminin şematik gösterimi.

4. Biyotinli antikorun uzaklaştırılmasından sonra her bir kuyu yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı; tüm kuyulara HRP konjugat çözeltisi eklendi. Mikroplakalar 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi (Şekil 3.6.).



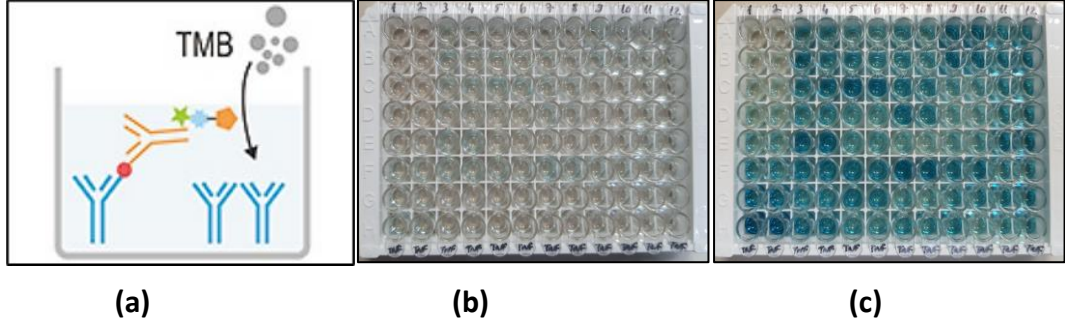
Şekil 3.6. HRP çözeltisi eklenmesinin şematik gösterimi.

5. İnkübasyonun ardından kuyulardaki çözelti dökülerek her bir kuyu 5 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı (Şekil 3.7.).



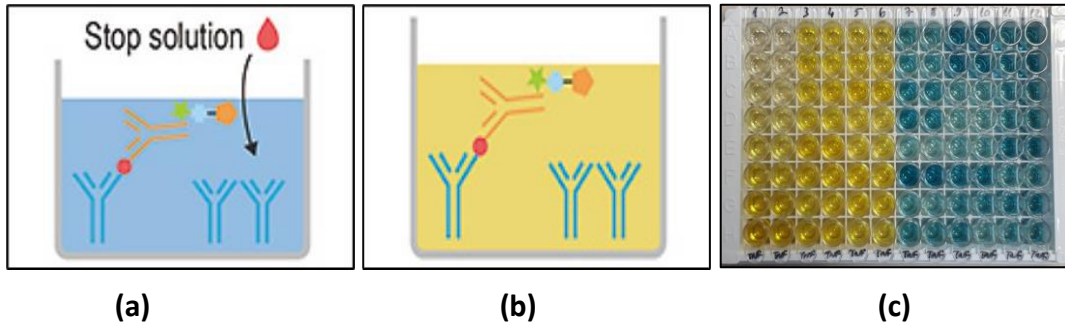
Şekil 3.7. Yıkama çözeltisi eklenmiş kuyular.

6. Yıkamalar sonrası her bir kuyuya substrat çözeltisi eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Substrat reaktifi eklenmesinin şematik gösterimi (a). Kuyulara substrat reaktifinin eklenmesi (b) ve inkübasyon sonrası gözlenen renk değişimi (c).

7. Son olarak kuyulara durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırıldı (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Durdurma çözeltisi eklenen kuyuların maviden sarıya renk değişiminin şematik gösterimi (a) ve (b), mikropalakadaki görüntüsü (c).

8. Kuyuların absorbansı, 450 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucu kullanılarak ölçüldü ve standart eğri yardımıyla örneklerin konsantrasyonları hesaplandı (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Mikroplaka okuyucu.

3.6.4. TAOK Düzeylerinin Belirlenmesi

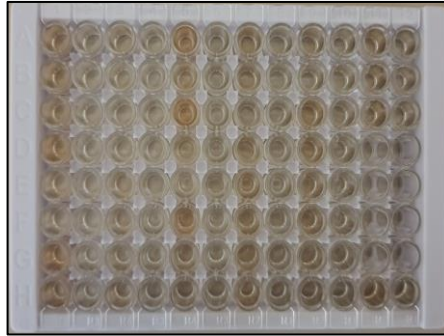
Salyadaki TAOK düzeylerinin belirlenebilmesi için TAOK kolorimetrik test kiti (E-BC-K136-M, Elabscience, Texas, ABD) kullanıldı.

Yöntemin Prensibi

Bir organizmadaki çeşitli antioksidan moleküller ve enzimler, reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırarak onların neden oldukları oksidatif stresi önleyebilir. Bu antioksidanların toplam seviyesi, organizmanın toplam antioksidan kapasitesini yansıtır. Vücuttaki birçok antioksidan, Fe^{3+} 'ı Fe^{2+} 'ya indirgeyebilmekte ve Fe^{2+} fenantrolin maddesiyle stabil kompleksler oluşturabilmektedir. Bu tez çalışmasında da bu prensibe göre hazırlanmış ticari bir kit kullanılarak oluşan komplekslerin absorbanları 520 nm dalga boyunda ölçülerek total antioksidan kapasite (TAOK) hesaplandı.

Çalışma Yöntemi

1. Örnek ve kontrol tüplerine 100 µl reaktif 1 eklendi.
2. Örnek tüplerine 10 µl örnek eklendi; bu aşamada kontrol tüplerine herhangi bir şey eklenmedi.
3. Örnek ve kontrol tüplerine 200 µl reaktif 2 ve 50 µl reaktif 3 çözeltisi sırasıyla eklendi.
4. Tüplerin içerisindeki sıvılar karıştırılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
5. Örnek ve kontrol tüplerine 10 µl reaktif 5 çözeltisi eklendi.
6. Kontrol tüpüne 10 µl örnek eklenirken örnek tüpüne herhangi bir şey eklenmedi.
7. Tüplerin içerisindeki sıvılar karıştırılarak oda sıcaklığında 5 dakika beklendi.
8. Mikroplakalardaki kuyulara, kontrol ve örnekler yan yana olacak şekilde her tüpten 300 µl sıvı alındı (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11. Örnek ve kontrollerin, reaksiyon sonunda mikroplakalara alındıktan sonraki görüntüsü.

9. Optik dansite, 520 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucu kullanılarak ölçüldü.
10. TAOK düzeyleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. (Formül 3.1.)

$$\text{TAOK (U/ml)} = \frac{\Delta A}{0.01} \div 30^* \times \frac{V_1}{V_2} \times f \quad (3.1)$$

ΔA : Örnek optik dansitesi – Kontrol optik dansitesi, *: Reaksiyon süresi 30 dakika, V_1 : Toplam reaksiyon hacmi, ml., V_2 : Reaksiyona eklenen örnek hacmi, ml., f: Örneklerin dilüsyon faktörü

3.7. İstatistiksel Analizler

IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için sayı ve oran, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan, Q1 ve Q3 değerlerinden faydalanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Power Analizi yapılarak çalışmaya dahil edilecek birey sayısı belirlendi.

Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları, Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında bağımsız gruplarda T-testi, iki grupta zaman içindeki değişimi incelemede tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal parametrelerin karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, Friedman testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal araştırma değişkenleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Tanısal Bilgiler

Çalışmaya; Resveratrol Grubuna (RSV) 15 birey ve Kontrol Grubuna (K) 15 birey olmak üzere toplam 30 birey dahil edildi.

Demografik özellikler ve tanısal bilgiler açısından RSV ve K grupları arasındaki farkları belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

RSV grubunda yer alan bireylerin $42,60 \pm 7,03$ yaş ortalamasına sahip oldukları, 10'unun (%66,7) kadın ve 5'inin (%33,3) erkek olduğu belirlendi. K grubunda yer alan bireylerin $41,93 \pm 13,67$ yaş ortalamasına sahip oldukları, 11'inin (%73,3) kadın ve 4'ünün (%26,7) erkek olduğu belirlendi. RSV grubunda yer alan bireylerin 2'sini (%13,3) Evre 2 Derece A, 3'ünün (%20) Evre 3 Derece A, 6'sının (%40) Evre 3 Derece B, ve 4'ünün (%26,7) Evre 4 Derece B tanısı olduğu görüldü. K grubunda yer alan bireylerin 3'ünün (%20) Evre 2 Derece A, 2'sinin (%13,3) Evre 3 Derece A, 7'sinin (%46,7) Evre 3 Derece B, 1'inin (%6,7) Evre 4 Derece A ve 2'sinin (%13,3) Evre 4 Derece B tanısı olduğu görüldü.

Yaş, cinsiyet ve tanısal özellikler açısından RSV ve K grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. RSV ve K gruplarına ait demografik ve tanısal bilgiler.

| | | RSV (n=15) | K (n=15) | p |
|----------|-----------------------|------------------|-------------------|-------|
| Yaş | Ortalama \pm SS | 42,60 \pm 7,03 | 41,93 \pm 13,67 | 0,868 |
| | Medyan (Q1-Q3) | 41 (38-49) | 40 (28-56) | |
| Cinsiyet | Kadın (n/%) | 10 (%66,7) | 11 (%73,3) | 0,690 |
| | Erkek (n/%) | 5 (%33,3) | 4 (%26,7) | |
| Tanı | Evre 2 Derece A (n/%) | 2 (%13,3) | 3 (%20) | 0,867 |
| | Evre 3 Derece A (n/%) | 3 (%20) | 2 (%13,3) | |
| | Evre 3 Derece B (n/%) | 6 (%40) | 7 (%46,7) | |
| | Evre 4 Derece 4 (n/%) | 0 (%0) | 1 (%6,7) | |
| | Evre 4 Derece B (n/%) | 4 (%26,7) | 2 (%13,3) | |

*($p < 0,05$): İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

4.2. Klinik Bulgular

Klinik periodontal parametre değerleri, grup içi karşılaştırmalarda; ölçüm zamanı noktaları (Başlangıç, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay) arasında (Başlangıç-1.ay, Başlangıç-3.ay, 1.ay-3.ay) olacak şekilde ve gruplar arasında her bir ölçüm zamanı noktasında (Başlangıç, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay) olacak şekilde karşılaştırıldı. Ayrıca, parametrelerde zaman içinde gözlenen değişikliklerin bölge sayıları ve oranları grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

4.2.1. Periodontal Sondlama Derinliği (PSD)

Tüm ağız ortalama PSD değerleri ve Başlangıç ölçümlerinde, ≥ 4 mm PSD değerlerine sahip olan bölgelerin tedavi sonrası iyileşmelerini değerlendirebilmek için ortalamaları ve toplam bölge sayısına oranları hesaplandı. Rezidüel ceplerin değerlendirilebilmesi açısından PSD değeri 5 mm ve üzeri olan ve sondlama sırasında kanama gözlenen bölgelerin sayı ve oranları belirlendi.

RSV ve K gruplarındaki ortalama PSD değerleri Tablo 4.2 ve şekil 4.1 de gösterilmiştir.

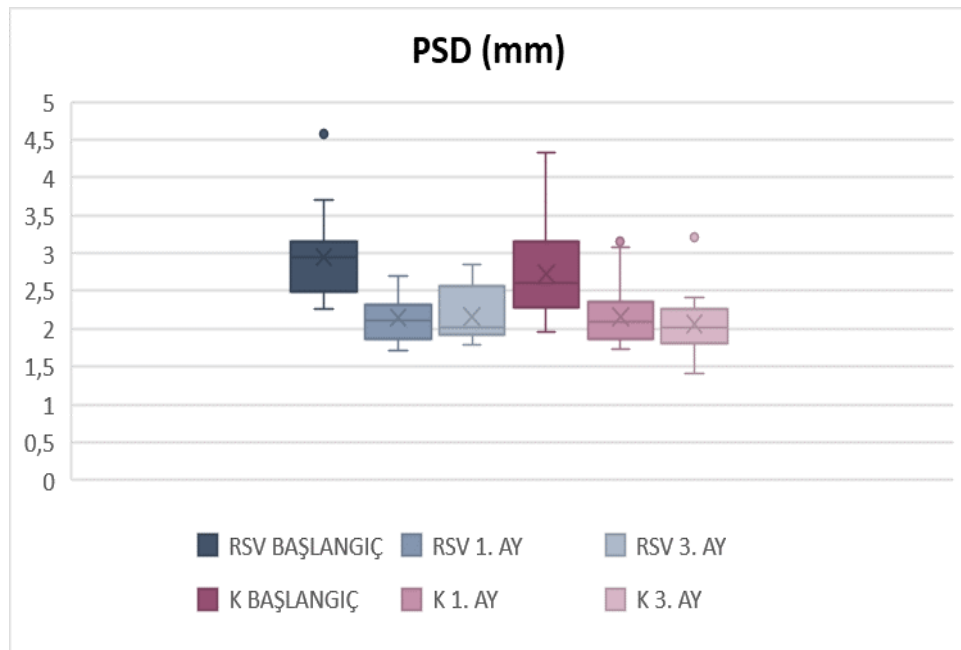
Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$). Her iki grupta da; 1. ve 3. aylardaki PSD değerleri başlangıça göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.2, şekil 4.1).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; tedavi öncesi ortalama PSD değerlerinde RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu ($p > 0,05$). Tedavi sonrası 1.ay ve 3. aylardaki karşılaştırmalarda da PSD değerlerinde RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.2, şekil 4.1).

Tablo 4.2. RSV ve K gruplarında PSD ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| PSD (mm) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 2,95 \pm 0,59 2,94 (2,49 – 3,15) | 2,73 \pm 0,61 2,60 (2,28 - 3,15) | 0,285 |
| 1. Ay | 2,15 \pm 0,30 2,11 (1,87 - 2,32) | 2,16 \pm 0,43 2,10 (1,86 - 2,36) | 0,744 |
| 3. Ay | 2,16 \pm 0,36 2,01 (1,92 - 2,57) | 2,07 \pm 0,44 2,02 (1,92 - 2,25) | 0,820 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,161 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,910 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,670 | 0,845 | 0,459 |

*(p<0.05): İstatistiksel olarak önemli RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

**Şekil 4.1.** RSV ve K gruplarında PSD değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

Başlangıçta ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin PSD Ortalamaları. Başlangıç ölçümlerinde ≥ 4 mm PSD değerine sahip olan bölgelerin tüm zaman dilimlerinde PSD değerleri hesaplandı. RSV ve K gruplarındaki PSD ≥ 4 mm olan bölgelerin PSD değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; RSV ve K gruplarında, zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulundu ($p<0,05$). Gruplarda; 1. ve 3. aylardaki ölçüm değerleri, Başlangıç değerlerine göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p<0,05$), 1. ve 3. aylar arasında önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; RSV ile K grupları arasında; Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. RSV ve K gruplarında PSD ≥ 4 mm olan bölgelerin ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| Başlangıçta ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin Ortalaması (mm) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 4,85 \pm 0,31 4,76 (4,60 – 5,20) | 4,97 \pm 0,33 4,83 (4,73 – 5,27) | 0,250 |
| 1. Ay | 2,84 \pm 0,31 2,84 (2,57 – 3,05) | 2,88 \pm 0,37 3,00 (2,58 – 3,01) | 0,902 |
| 3. Ay | 2,57 \pm 0,73 2,76 (2,21 – 3,08) | 2,66 \pm 0,42 2,77 (2,46 – 2,96) | 0,786 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,006* | 0,001* | 0,653 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,976 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,136 | 0,540 | 0,651 |

*($p<0,05$): İstatistiksel olarak önemli RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

Başlangıçta ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin Sayı ve Oranları. Başlangıç ve diğer zaman dilimlerindeki ≥ 4 mm PSD değerine sahip olan bölgelerin sayısı ve toplam bölge sayısına oranları hesaplandı.

RSV ve K gruplarındaki PSD ≥ 4 mm olan bölgelerin sayı ve oranları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Toplam bölge sayısının; RSV grubunda Başlangıçta 162 (150-168), 1. ayda 162 (150-168) ve 3. ayda 162 (150-168) olduğu; K grubunda da Başlangıçta 162 (144-168), 1. ayda 162 (144-168) ve 3. ayda 162 (147-168) olduğu görüldü.

RSV ve K gruplarında; tedavi öncesi ve sonrası zaman noktalarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Her iki grupta da; 1. ve 3. aylardaki ≥ 4 mm PSD olan bölgelerin sayısı ve oranı başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$). Başlangıç ve 1. ay ölçümleri arasındaki değişimin gruplar arası karşılaştırmalarına bakıldığında, RSV grubunda PSD değerlerindeki azalmanın K grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

Tedavi öncesi ortalama ≥ 4 mm PSD olan bölgelerin sayı ve oranlarında RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu ($p > 0,05$). Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalarda da; 1.ay ve 3. aylarda; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. RSV ve K gruplarında ≥ 4 mm PSD olan bölgelerin sayı ve oranları.

| ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin Sayı (n) ve Oranları (%) | RSV | | K | | Gruplar Arası (p) |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | | |
| | ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin Sayısı | % ≥ 4 mm PSD Olan Bölgeler | ≥ 4 mm PSD Olan Bölgelerin Sayısı | % ≥ 4 mm PSD Olan Bölgeler | |
| Başlangıç | 39,73 \pm 30,08 34 (25 - 44) | 25 \pm 18 21 (15 - 29) | 25,93 \pm 14,19 22 (18 - 32) | 17 \pm 9 14 (11 - 20) | 0,056 |
| 1. Ay | 9,07 \pm 9,02 6 (2 - 16) | 6 \pm 6 4 (1 - 10) | 9,13 \pm 6,32 8 (5 - 12) | 6 \pm 4 5 (3 - 8) | 0,624 |
| 3. Ay | 11,64 \pm 10,57 6 (4 - 18) | 8 \pm 8 4 (2 - 12) | 5,67 \pm 4,46 5 (3 - 6,50) | 4 \pm 3 3 (2 - 4) | 0,169 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,011* | 0,011* | 0,026* |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,003* | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,091 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,670 | 0,670 | 0,102 | 0,102 | 0,069 |

*($p < 0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgelerin Sayı ve Oranları. RSV ve K gruplarındaki ≥5 mm PSD ve kanama olan bölgelerin sayısı ve oranları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta da; 1. ve 3. aylardaki PSD değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p<0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tedavi öncesi ortalama ≥5 mm PSD ve kanama olan bölgelerin sayısı ve oranlarında RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalarda da; 1.ay ve 3. aylarda; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. RSV ve K gruplarına ait ≥5 mm PSD ve kanama olan bölgelerin sayısı ve oranları.

| ≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgelerin Sayı (n) ve Oranları (%) | RSV | | K | | Gruplar Arası (p) |
|--|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama ± S.S Medyan (Q1-Q3) | | Ortalama ± S.S Medyan (Q1-Q3) | | |
| | ≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgelerin Sayısı | % ≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgeler | ≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgelerin Sayısı | % ≥5 mm PSD ve Kanama Olan Bölgeler | |
| Başlangıç | 23,73 ± 14,22 17 (14 - 26) | 15 ± 10 13 (9 - 17) | 18,87 ± 11,75 15 (11 - 20) | 12 ± 8 9 (7 - 13) | 0,056 |
| 1. Ay | 2,87 ± 3,00 2 (0 - 6) | 2 ± 2 1 (0 - 4) | 2,93 ± 3,63 2 (1 - 5) | 2 ± 3 1 (1 - 3) | 0,624 |
| 3. Ay | 5,55 ± 8,05 2 (0 - 7) | 4 ± 6 1 (0 - 4) | 1,50 ± 2,28 1 (0 - 2) | 1 ± 1 1 (0 - 1) | 0,169 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,026* |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,001* | 0,091 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,522 | 0,522 | 0,414 | 0,414 | 0,069 |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

4.2.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)

Tüm ağız KAD değerleri ve başlangıç ölçümlerinde klinik ataçman kaybı olan bölgelerin tedavi sonrası iyileşmesini değerlendirebilmek için KAD ortalamaları ve toplam bölge sayısına oranları hesaplandı.

RSV ve K gruplarındaki KAD değerleri Tablo 4.6 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

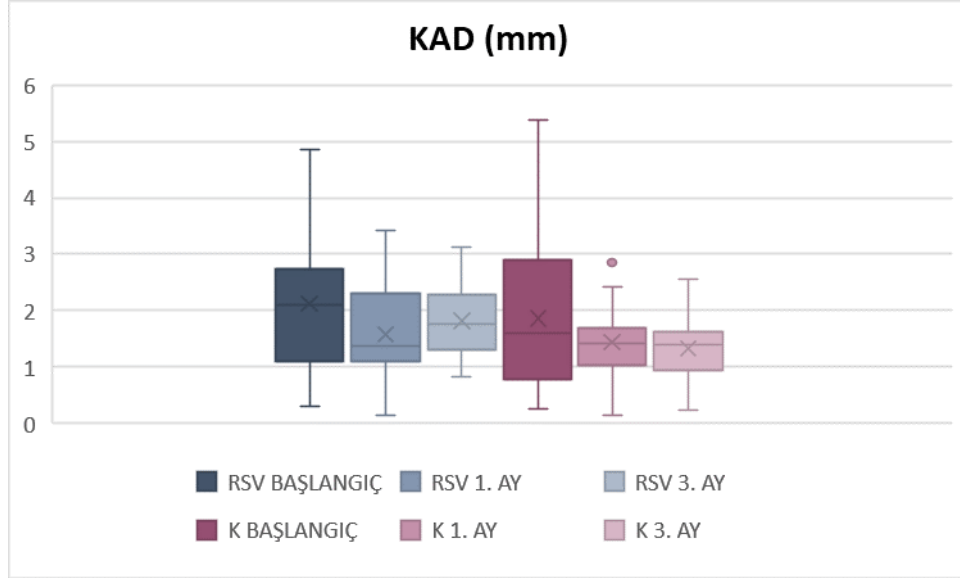
Grup içi karşılaştırmalarda; RSV grubunda zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli iken ($p < 0,05$), K grubu için önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). RSV grubunda, 1. ve 3. aylardaki KAD değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.6, Şekil 4.2). K grubunda, Başlangıç-1. ay, Başlangıç-3.ay ve 1.ay-3.ay ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p > 0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Başlangıç, 1. ay ve 3. ay KAD ölçümlerinde; RSV ile K grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.6, Şekil 4.2).

Tablo 4.6. RSV ve K gruplarında KAD ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| KAD (mm) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 2,12 \pm 1,21 2,10 (1,10 – 2,73) | 1,86 \pm 1,37 1,61 (0,79 – 2,89) | 0,577 |
| 1. Ay | 1,57 \pm 0,85 1,36 (1,09 – 2,31) | 1,44 \pm 0,72 1,42 (1,04 – 1,70) | 0,650 |
| 3. Ay | 1,81 \pm 0,75 1,76 (1,31 – 2,29) | 1,33 \pm 0,55 1,40 (0,96 – 1,60) | 0,083 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,002* | 0,154 | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,140 | 0,654 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,031* | 0,116 | 0,860 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,487 | 0,366 | 0,293 |

* ($p < 0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.2. RSV ve K gruplarında KAD değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

Başlangıçta Klinik Ataçman Kaybı Olan (>0 mm KAD) Bölgelerin KAD Ortalamaları. Başlangıç ölçümlerinde klinik ataçman kaybı olan bölgelerin tüm zaman dilimlerinde KAD değerleri hesaplandı.

RSV ve K gruplarındaki başlangıçta ataçman kaybı gözlenen bölgelerin KAD ortalamaları Tablo 4.7 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

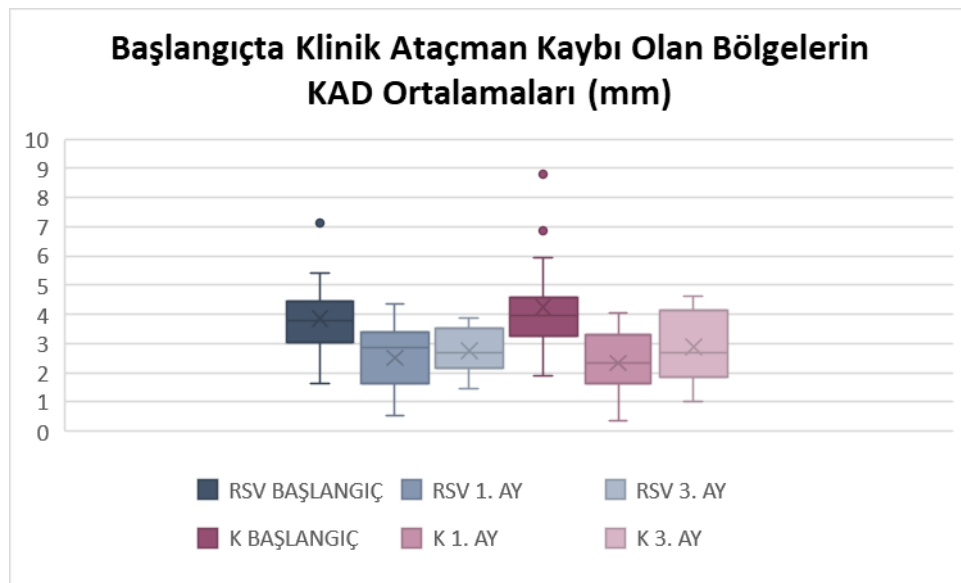
Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulundu ($p < 0,05$). Her iki grupta da; 1. ve 3. aylardaki klinik ataçman kaybı olan bölgelerin KAD ortalamaları başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.3).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde; RSV ile K grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. RSV ve K gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin ortalama±S.S ve medyan KAD değerleri.

| Başlangıçta Klinik Ataçman Kaybı Olan Bölgelerin KAD Ortalamaları (mm) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Ortalama ± S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama ± S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 3,85 ± 1,32 3,81 (3,02 – 4,43) | 4,24 ± 1,81 3,98 (3,26 – 4,56) | 0,510 |
| 1. Ay | 2,52 ± 1,14 2,88 (1,64 – 3,39) | 2,35 ± 1,08 2,32 (1,62 – 3,29) | 0,673 |
| 3. Ay | 2,75 ± 0,81 2,67 (2,18 – 3,53) | 2,89 ± 1,21 2,69 (1,88 – 4,04) | 0,748 |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,004* | 0,347 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,007* | 0,014* | 0,951 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,725 | 0,366 | 0,555 |

*(p<0.05)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.3. RSV ve K gruplarına ait klinik ataçman kaybı olan bölgelerin ortalamalarının Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

Başlangıçta Klinik Ataçman Kaybı Olan (>0 mm KAD) Bölgelerin Sayı ve Oranları. Başlangıç ölçümlerinde klinik ataçman kaybı gözlenen >0 mm KAD değerine sahip olan bölgelerin sayıları ve toplam bölge sayısına oranları hesaplandı. Diğer zaman dilimlerinde bu bölgelerde KAD değeri >0 mm olan bölgelerin sayı ve toplam bölge sayısına oranları hesaplandı.

RSV ve K gruplarındaki KAD değeri >0 mm olan bölge sayıları Tablo 4.8 ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

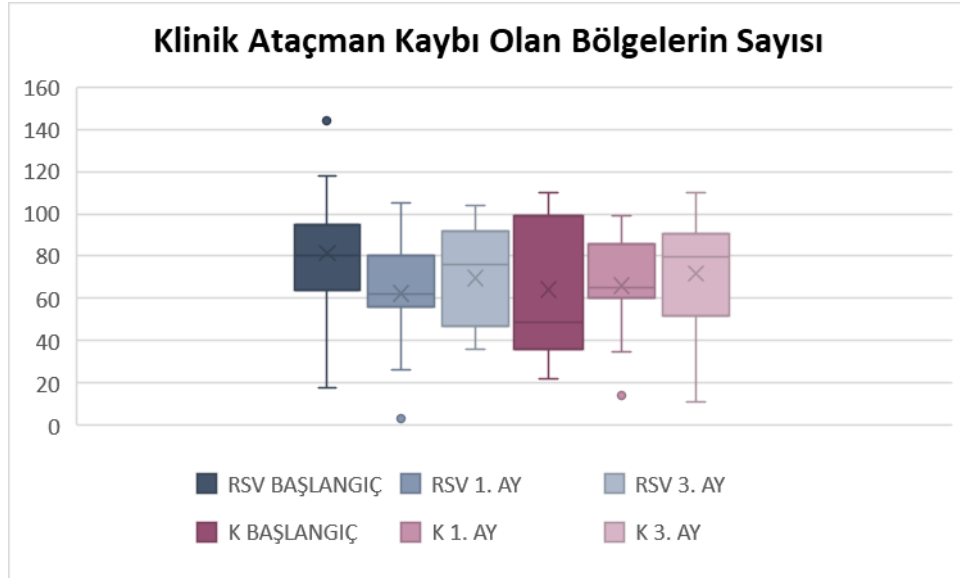
Grup içi karşılaştırmalarda; RSV grubunda zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli iken ($p<0,05$), K grubunda önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). RSV grubunda 1. ve 3. aylardaki klinik ataçman kaybı olan bölgelerin sayısı başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p<0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p>0,05$). K grubunda Başlangıç-1. ay, Başlangıç-3. ay ve 1. ay-3. ay ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.4).

Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında; klinik ataçman kaybı olan bölgelerin sayısındaki azalma açısından, Başlangıçtan 1.aya kadar olan zaman diliminde, klinik ataçman kaybı olan bölge sayılarındaki azalmanın; RSV grubunda K grubuna göre önemli derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.4). Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde; RSV ile K grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.4).

Tablo 4.8. RSV ve K gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin sayıları.

| Klinik Ataçman Kaybı Olan Bölgelerin Sayıları | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|---|--------------------------------------|--|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 81,60 \pm 29,87 80 (64 - 95) | 64,33 \pm 32,04 49 (36 - 99) | 0,202 |
| 1. Ay | 62,40 \pm 25,46 62 (56 - 80) | 66,00 \pm 23,36 65 (60 - 86) | 0,567 |
| 3. Ay | 69,55 \pm 23,76 76 (47 - 92) | 71,83 \pm 27,32 79,50 (51,75 - 90,75) | 0,695 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,002* | 0,517 | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,003* | | 0,041* |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,002* | | 0,069 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,915 | | 0,928 |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.4. RSV ve K gruplarına ait klinik ataçman kaybı olan bölgelerin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

RSV ve K gruplarındaki klinik ataçman kaybı gözlenen (>0 mm KAD) bölgelerin oranları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; RSV grubunda zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli iken ($p < 0,05$), K grubunda önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). RSV grubunda 1. ve 3. aylarda gruplardaki klinik ataçman kaybı gözlenen (>0 mm KAD) bölgelerin oranı başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$). K grubunda Başlangıç-1. ay, Başlangıç-3. ay ve 1. ay-3. ay ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.9).

Gruplar karşılaştırıldığında; Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde; RSV ile K grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. RSV ve K Gruplarında klinik ataçman kaybı olan bölgelerin oranları.

| Klinik Ataçman Kaybı Olan Bölgelerin Oranı (%) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--|---|---|-------------------|
| | (%) Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | (%) Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 53 \pm 20 53 (38 – 60) | 0,41 \pm 0,21 30 (24 – 61) | 0,141 |
| 1. Ay | 41 \pm 19 38 (33 – 49) | 43 \pm 15 43 (40 – 55) | 0,773 |
| 3. Ay | 45 \pm 17 45 (30 – 57) | 45 \pm 16 50 (37 – 57) | 0,919 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,003* | 0,730 | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,004* | 0,742 | 0,857 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,018* | 0,506 | 0,021* |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,788 | 0,647 | 0,537 |

* (p<0.05)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

Başlangıçta Klinik Ataçman Kaybı Olmayıp (KAD=0 mm) Yeni Ataçman Kaybı (>0 mm KAD) Gözlenen Bölgelerin Sayıları. Başlangıç ölçümlerinde klinik ataçman kaybı gözlenmeyen KAD=0 mm olup 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde yeni klinik ataçman kaybı (>0 mm KAD) gözlenen bölgelerin sayıları Tablo 4.10 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

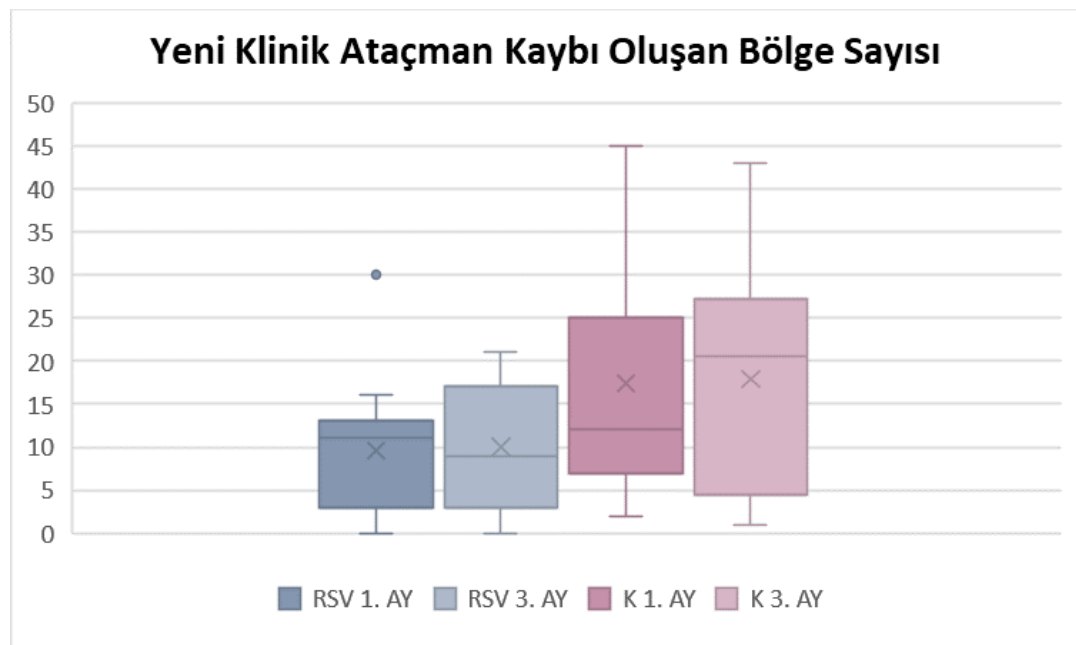
Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p>0,05)(Tablo 4.10, Şekil 4.5).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay ölçümlerinde yeni klinik ataçman kaybı oluşan bölge sayılarında RSV ve K grupları arasında önemli bir fark gözlenmedi (p>0.05)(Tablo 4.10, Şekil 4.5).

Tablo 4.10. RSV ve K gruplarında yeni klinik ataçman kaybı oluşan bölgelerin sayıları.

| Yeni Klinik Ataçman Kaybı Oluşan Bölge Sayısı | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|---|--------------------------------------|--|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| 1. Ay | 9,60 \pm 7,64 11 (3 - 13) | 17,40 \pm 12,96 12 (7 - 25) | 0,137 |
| 3. Ay | 10,00 \pm 7,17 9 (3 - 17) | 17,92 \pm 13,88 20,50 (5 - 26,50) | 0,151 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,306 | 0,754 | 0,537 |

($p < 0.05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

**Şekil 4.5.** RSV ve K gruplarında yeni klinik ataçman kaybı oluşan bölgelerin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.2.3. Gingival İndeks (Gİ)

RSV ve K gruplarındaki Gİ değerleri Tablo 4.11 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$). RSV grubunda; 1. ve 3. aylardaki Gİ değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$). K grubunda 1. ve 3. aylardaki Gİ değerleri

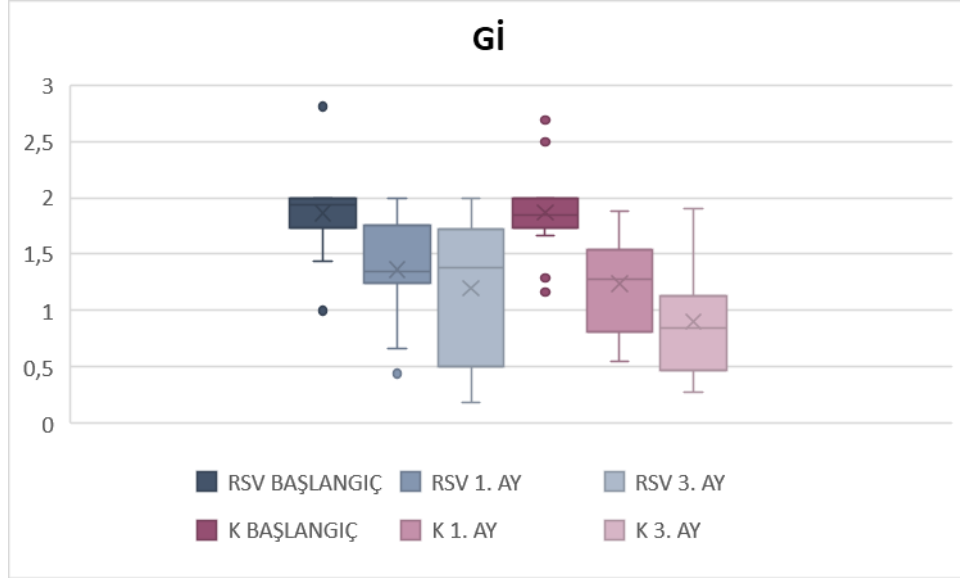
başlangıca göre ve 3.aydaki Gİ değerleri 1.aya göre önemli derecede azalmış bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11, Şekil 4.6).

Gruplar karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ortalama Gİ değerlerinde RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi sonrası zaman noktalarındaki karşılaştırmalarda da; 1.ay ve 3. aylarda; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.11, Şekil 4.6).

Tablo 4.11. RSV ve K gruplarında Gİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| Gİ | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 1,86 \pm 0,39 1,94 (1,73 – 2,00) | 1,87 \pm 0,38 1,85 (1,73 – 2,00) | 0,567 |
| 1. Ay | 1,36 \pm 0,44 1,35 (1,24 – 1,76) | 1,24 \pm 0,42 1,28 (0,81 – 1,54) | 0,345 |
| 3. Ay | 1,20 \pm 0,64 1,38 (0,50 – 1,72) | 0,90 \pm 0,50 0,85 (0,49 – 1,05) | 0,252 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,050* | 0,412 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,001* | 0,001* | 0,228 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,999 | 0,050* | 0,150 |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.6. RSV ve K gruplarında Gi değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.2.4. Diş Eti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ)

RSV ve K gruplarındaki DKZİ değerleri Tablo 4.12 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

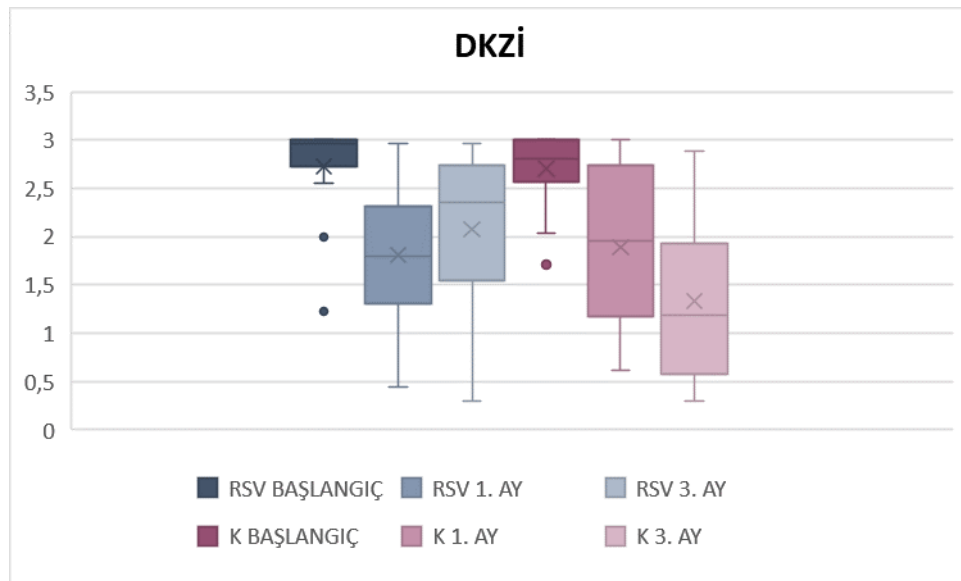
Grup içi karşılaştırmalarda; zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$). Her iki grupta da; 1. ve 3. aylardaki DKZİ değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p > 0,05$). Başlangıç-3.ay ölçümleri ve 1.ay-3.ay ölçümleri arasındaki değişimlerin gruplar arası karşılaştırmalarına bakıldığında K grubundaki azalmanın RSV grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$)(Tablo 4.12, Şekil 4.7).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümlerindeki DKZİ değerlerinde; RSV ile K grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. RSV ve K gruplarında DKZİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| DKZİ | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 2,73 \pm 0,49 2,96 (2,73 – 3,00) | 2,71 \pm 0,38 2,80 (2,57 – 3,00) | 0,461 |
| 1. Ay | 1,81 \pm 0,69 1,80 (1,30 – 2,32) | 1,89 \pm 0,81 1,96 (1,17 – 2,74) | 0,806 |
| 3. Ay | 2,08 \pm 0,87 2,36 (1,54 – 2,74) | 1,33 \pm 0,84 1,18 (0,58 – 1,83) | 0,063 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,001* | 0,001* | |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,001* | 0,006* | 0,624 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,008* | 0,001* | 0,013* |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,286 | 0,117 | 0,007* |

*(p<0.05)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

**Şekil 4.7.** RSV ve K gruplarında DKZİ değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.2.5. Plak İndeksi (Pİ)

RSV ve K gruplarındaki Pİ değerleri Tablo 4.13 ve Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; ölçüm zamanı noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$). RSV grubunda; 1. ve 3. aylardaki Pİ değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p < 0,05$), 1.ay ve 3.aylar

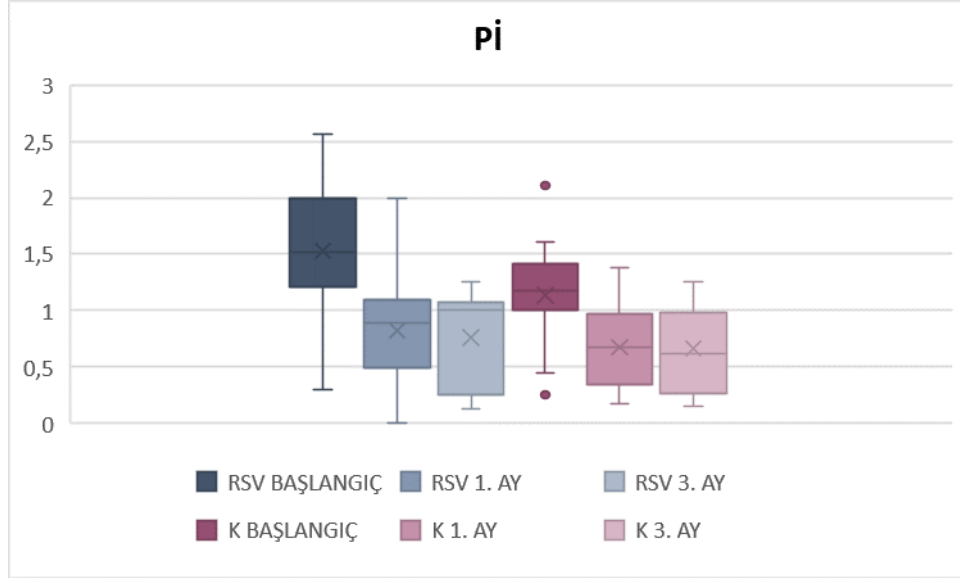
arasındaki farklar önemsiz bulundu ($p>0,05$). K grubunda; 1.aydaki Pİ değerleri başlangıca göre önemli derecede azalmış bulunurken ($p<0,05$), Başlangıç-3. ay ve 1. ay-3. ay ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.13, Şekil 4.8).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; tedavi öncesi ortalama Pİ değerlerinde RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalarda da; 1.ay ve 3. aylarda; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.13, Şekil 4.8).

Tablo 4.13. RSV ve K gruplarında Pİ ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| Pİ | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 1,53 \pm 0,61 1,52 (1,21 – 2,00) | 1,13 \pm 0,47 1,17 (1,00 – 1,41) | 0,057 |
| 1. Ay | 0,82 \pm 0,52 0,89 (0,49 – 1,10) | 0,67 \pm 0,35 0,67 (0,34 – 0,97) | 0,354 |
| 3. Ay | 0,76 \pm 0,44 1,00 (0,25 – 1,07) | 0,66 \pm 0,39 0,62 (0,28 – 0,83) | 0,556 |
| Başlangıç - 1. Ay (p) | 0,003* | 0,002* | 0,825 |
| Başlangıç - 3. Ay (p) | 0,001* | 0,053 | 0,825 |
| 1. Ay - 3. Ay (p) | 0,899 | 0,847 | 0,825 |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.8. RSV ve K gruplarında Pİ değerlerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.3. Beslenme Bulguları

RSV grubunda yer alan bireylerin iyot alımının [66,95 (52,43 – 79,56) μg], K grubunda yer alan bireylerin iyot alımından [44,36 (39,71 – 63,21) μg] istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). (Tablo 4.14)

Diğer makro ve mikro besin ögesi alımlarında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.14. RSV ve K gruplarına ait besin öğeleri.

| Besin Öğeleri | RSV | K | (p) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| | Medyan (Q1-Q3) | Medyan (Q1-Q3) | |
| Protein (%) | 14 (13 – 15) | 15 (13 – 18) | 0,653 |
| Yağ (%) | 39 (38 – 45) | 42 (36 – 47) | 0,744 |
| CHO (%) | 45 (39 – 47) | 45 (35 – 53) | 0,595 |
| Lif (g) | 18,95 (15,04 – 24,39) | 17,85 (13,74 – 19,81) | 0,267 |
| A Vitamini (µg) | 1100,38 (632,78 – 1391,20) | 710,34 (298,79 – 1029,85) | 0,061 |
| K Vitamini (µg) | 76,52 (60,02 – 170,22) | 56,77 (40,21 – 89,58) | 0,089 |
| B1 Vitamini (mg) | 0,79 (,61 – ,93) | 0,67 (,61 – ,93) | 0,683 |
| B2 Vitamini (mg) | 1,34 (,91 – 1,42) | 1,06 (,81 – 1,73) | 0,683 |
| Niasin | 23,24 (20,95 – 34,52) | 26,91 (19,18 – 30,81) | 0,486 |
| B12 Vitamini (µg) | 4,12 (3,38 – 5,11) | 4,11 (1,61 – 7,83) | 0,967 |
| C Vitamini (mg) | 93,66 (83,16 – 132,67) | 120,95 (50,58 – 128,99) | 0,567 |
| Potasyum (mg) | 2253,79 (1844,80 – 3564,47) | 2220,44 (1847,66 – 2572,33) | 0,461 |
| Kalsiyum (mg) | 689,70 (551,91 – 864,19) | 637,93 (486,90 – 960,52) | 0,512 |
| Fosfor (mg) | 975,59 (776,05 – 1245,43) | 933,95 (723,19 – 1250,37) | 0,539 |
| Kükürt (mg) | 669,08 (502,21 – 813,65) | 626,09 (441,96 – 942,09) | 0,775 |
| Manganez (mg) | 9,04 (5,01 – 11,48) | 3,07 (2,04 – 11,40) | 0,217 |
| Flor (µg) | 1103,96 (495,94 – 1618,04) | 15607,17 (348,10 – 1813,67) | 0,595 |
| İyot (µg) | 66,95 (52,43 – 79,56) | 44,36 (39,71 – 63,21) | 0,015* |
| Lif Çözünebilir (g) | 6,87 (5 – 7,81) | 5,55 (4,41 – 6,20) | 0,187 |
| Lif Çözünemez (g) | 11 (10,04 – 16,30) | 10,62 (6,72 – 12,32) | 0,137 |
| Bitkisel Protein | 0 (0 – 0,26) | 0 (0 – 0) | 0,461 |
| Doymuş Yağ Asidi (g) | 24,55 (19,70 – 28,65) | 20,17 (17,69 – 29,69) | 0,539 |
| | Ortalama ± S.S | Ortalama ± S.S | |
| Enerji (kcal) | 1854,19 ± 482,30 | 1780,40 ± 541,85 | 0,697 |
| Protein (g) | 66,19 ± 16,91 | 65,41 ± 23,84 | 0,919 |
| Yağ (g) | 88 ± 24,91 | 81,78 ± 32,61 | 0,562 |
| CHO (g) | 195,12 ± 63,13 | 191,09 ± 66,11 | 0,866 |
| E Vitamini (mg) | 24,43 ± 8,38 | 23,69 ± 13,40 | 0,858 |
| B5 Vitamini (mg) | 5,60 ± 2,15 | 4,75 ± 1,59 | 0,227 |
| B6 Vitamini (mg) | 1,20 ± ,44 | 1,13 ± ,44 | 0,664 |
| Folat (µg) | 329,93 ± 89,70 | 290,03 ± 110,55 | 0,287 |
| Magnezyum (mg) | 296,25 ± 137,95 | 242,39 ± 55 | 0,177 |
| Klor (mg) | 2819,27 ± 1232,94 | 2463,69 ± 1252,13 | 0,440 |
| Demir (mg) | 10,82 ± 3,46 | 9,14 ± 2,60 | 0,144 |
| Çinko (mg) | 10,09 ± 3,41 | 9,79 ± 3,89 | 0,823 |
| Bakır (mg) | 1,63 ± ,57 | 1,40 ± ,39 | 0,198 |
| Sakkaroz (g) | 21,27 ± 15,66 | 30,94 ± 22 | 0,176 |
| Tekli Doymamış Yaş (g) | 31,97 ± 9,50 | 29,30 ± 12,93 | 0,525 |
| Çoklu Doymamış Yağ (g) | 22,93 ± 8,71 | 20,18 ± 10,44 | 0,440 |

* (p<0.05)=istatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

4.4. Laboratuvar Bulguları

Bireylerin salya örneklerinde yapılan biyokimyasal analizlerle; total protein, TNF- α , IL-1 β , sIgA ve TAOK düzeyleri belirlendi. Ölçülen değerler; Grup içi karşılaştırmalarda; ölçüm zamanı noktaları (Başlangıç, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay) arasında (Başlangıç-1.ay, Başlangıç-3.ay, 1.ay-3.ay) olacak şekilde ve gruplar arasında da her bir ölçüm zamanı noktasında (Başlangıç, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay) olacak şekilde karşılaştırıldı.

4.4.1. Salya Total Protein Miktarları (mg/ml)

RSV ve K gruplarındaki total protein miktarları Tablo 4.15 ve Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

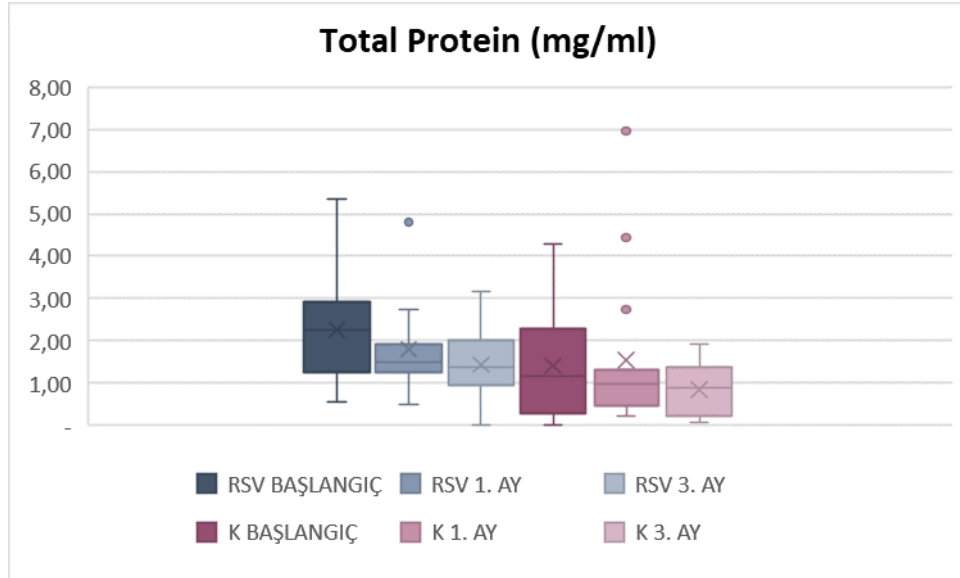
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklar gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.15, Şekil 4.9).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Başlangıç ve 1.aydaki total protein miktarlarının RSV grubunda K grubundan önemli derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). 3.ay ölçümlerinde iki grup arasında önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.15, Şekil 4.9).

Tablo 4.15. RSV ve K gruplarında Total Protein (mg/ml) miktarları ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| Total Protein (mg/ml) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 2,25 \pm 1,15 2,27 (1,25 – 2,91) | 1,40 \pm 1,37 1,17 (0,27 – 2,29) | 0,029* |
| 1. Ay | 1,80 \pm 1,01 1,51 (1,26 – 1,91) | 1,53 \pm 1,86 0,98 (0,46 – 1,31) | 0,026* |
| 3. Ay | 1,43 \pm 0,91 1,38 (0,96 – 1,93) | 0,85 \pm 0,63 0,89 (0,35 – 1,12) | 0,068 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,174 | 0,794 | |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.9. RSV ve K gruplarında Total Protein miktarlarının Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.4.2. Salya TNF- α Düzeyleri (pg/ml)

RSV ve K gruplarındaki TNF- α değerleri Tablo 4.16. ve Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

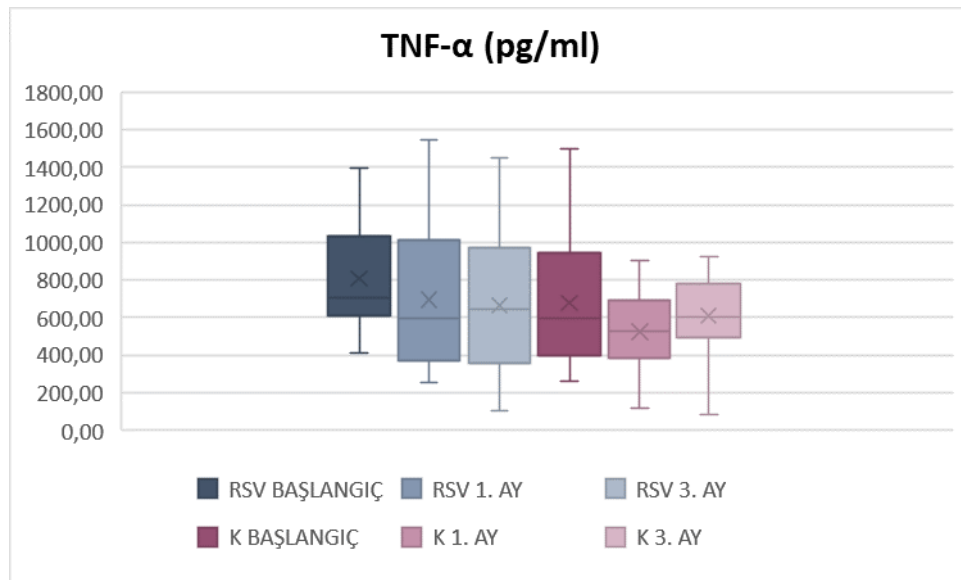
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da ölçüm zamanı noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklar gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.16, Şekil 4.10).

Gruplar karşılaştırıldığında; Başlangıç, 1. ay ve 3. aylardaki TNF- α değerlerinde; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.16, Şekil 4.10).

Tablo 4.16. RSV ve K gruplarında TNF- α (pg/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| TNF- α (pg/ml) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---|---|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 808,10 \pm 310,68 706,69 (611,78–1033,94) | 676,34 \pm 345,51 597,23 (400,11 – 943,04) | 0,137 |
| 1. Ay | 695,18 \pm 364,82 597,95 (366,96–1011,45) | 524,10 \pm 201,62 526,70 (385,91 – 691,97) | 0,325 |
| 3. Ay | 663,89 \pm 431,00 641,97 (355,36 – 968,44) | 609,07 \pm 233,94 603,29 (506,92 – 758,73) | 0,955 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,307 | 0,735 | |

($p < 0.05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

**Şekil 4.10.** RSV ve K gruplarında TNF- α düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.4.3. Salya IL-1 β Düzeyleri (pg/ml)

RSV ve K gruplarındaki IL-1 β değerleri Tablo 4.17 ve Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

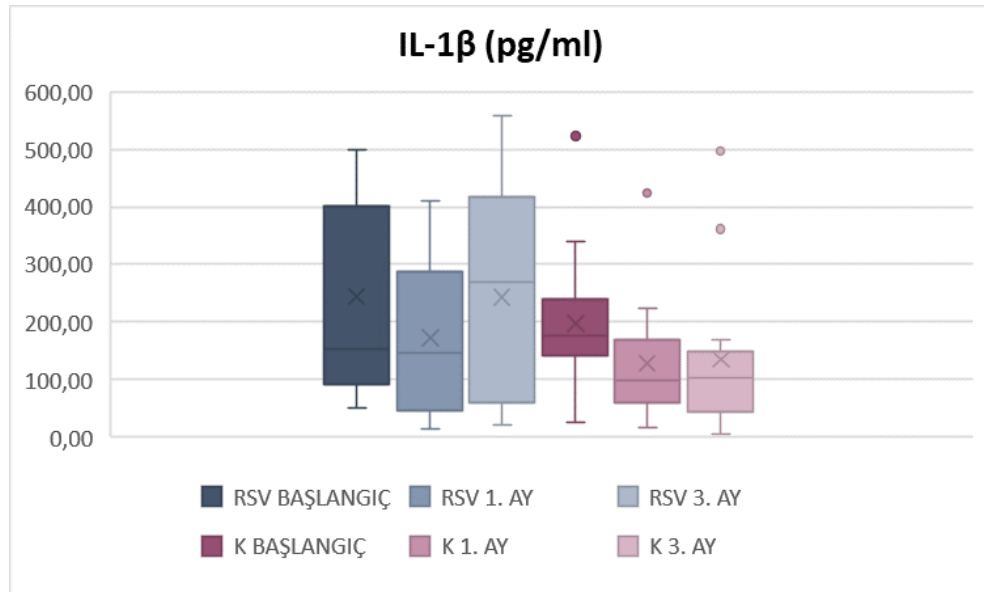
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da ölçüm zamanı noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi ($p > 0,05$). (Tablo 4.17, Şekil 4.11).

Gruplar karşılaştırıldığında; Başlangıç, 1. ay ve 3. aylardaki IL-1 β değerlerinde; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.17, Şekil 4.11).

Tablo 4.17. RSV ve K gruplarında IL-1 β (pg/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| IL-1 β (pg/ml) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|--|---|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 244,44 \pm 171,15 153,91 (91,68 – 401,19) | 196,91 \pm 122,54 175,91 (141,55 – 240,05) | 0,838 |
| 1. Ay | 172,32 \pm 137,86 147,32 (44,90 – 188,48) | 127,55 \pm 104,23 99,21 (59,06 – 168,79) | 0,595 |
| 3. Ay | 242,91 \pm 181,50 270,23 (58,79 – 417,20) | 135,19 \pm 142,34 103,60 (56,36 – 129,49) | 0,134 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,178 | 0,125 | |

*($p<0.05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.11. RSV ve K gruplarında IL-1 β düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.4.4. Salya IL-6 Düzeyleri (pg/ml)

RSV ve K gruplarındaki IL-6 değerleri Tablo 4.18. ve Şekil 4.12'de gösterilmiştir.

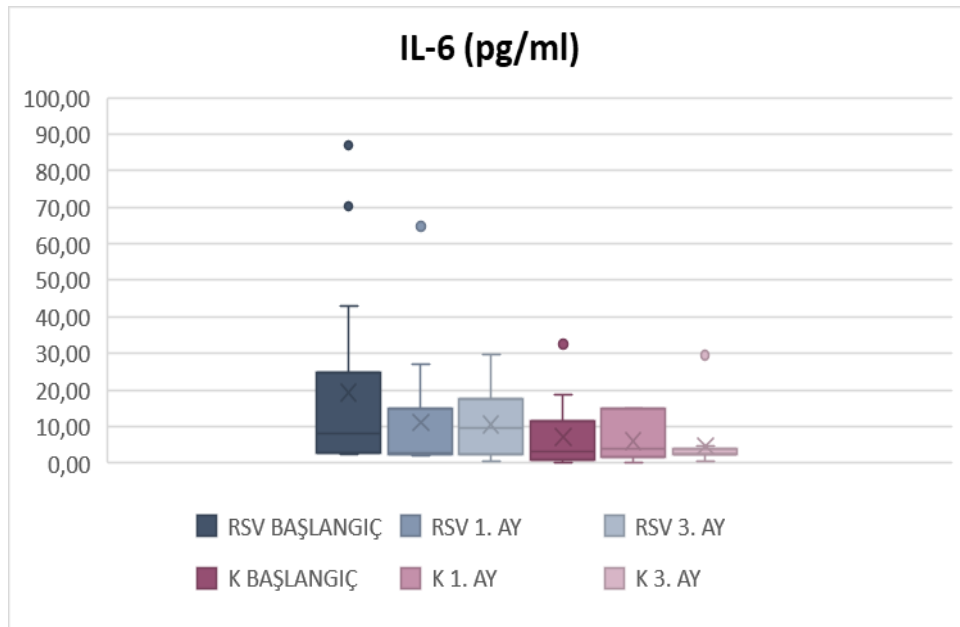
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklar gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.18, Şekil 4.12).

Gruplar karşılaştırıldığında; Başlangıç, 1. ay ve 3. aylardaki IL-1 β değerlerinde; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.18, Şekil 4.12).

Tablo 4.18. RSV ve K gruplarına ait IL-6 ($\mu\text{g/ml}$) değerleri.

| IL-6 ($\mu\text{g/ml}$) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|---------------------------|--|--|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 19,22 \pm 26,72 7,91 (2,56 – 24,59) | 7,06 \pm 9,01 3,02 (0,70 – 11,59) | 0,067 |
| 1. Ay | 11,13 \pm 16,79 2,78 (2,25 – 14,77) | 6,01 \pm 5,85 3,84 (1,78 – 14,75) | 0,412 |
| 3. Ay | 10,59 \pm 9,06 9,64 (2,23 – 17,59) | 4,72 \pm 7,52 2,36 (2,21 – 3,85) | 0,082 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,103 | 0,926 | |

($p<0.05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.12. RSV ve K gruplarında IL-6 düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.4.5. Salya slgA Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

RSV ve K gruplarındaki slgA değerleri Tablo 4.19. ve Şekil 4.13'te gösterilmiştir.

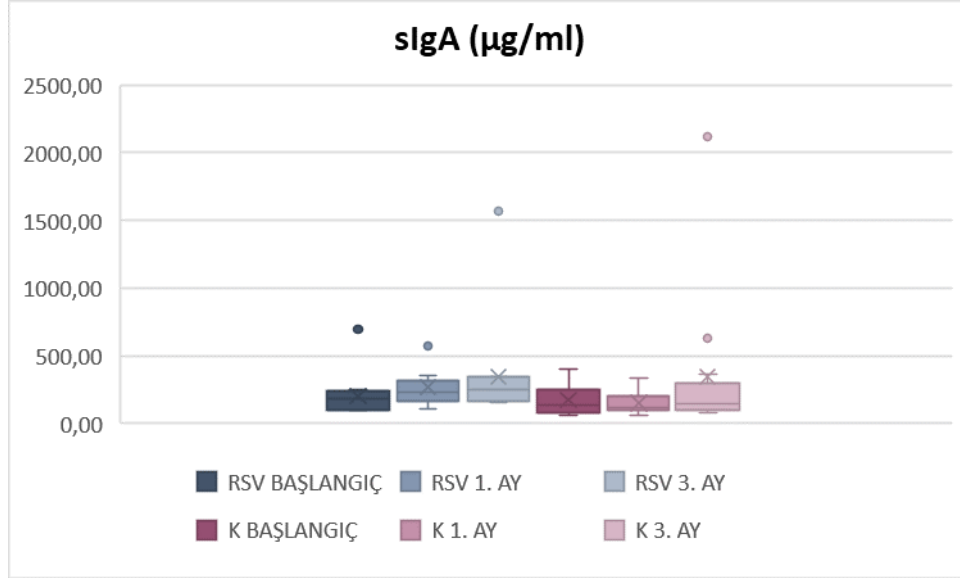
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.19, Şekil 4.11).

Gruplar arası karşılaştırmada; 1.ay ölçümlerinde RSV grubundaki slgA değerlerinin K grubuna kıyasla önemli derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$), Başlangıç ve 3. ay ölçümlerinde iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.19, Şekil 4.13).

Tablo 4.19. RSV ve K gruplarında slgA ($\mu\text{g/ml}$) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| slgA ($\mu\text{g/ml}$) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|---------------------------|---|---|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 201,27 \pm 148,86 186,21 (100,94 – 241,35) | 171,40 \pm 112,00 133,01 (74,27 – 246,23) | 0,436 |
| 1. Ay | 269,91 \pm 145,38 231,08 (165,19 – 314,26) | 149,67 \pm 82,50 113,20 (92,94 – 197,23) | 0,006* |
| 3. Ay | 344,61 \pm 411,26 245,15 (161,40 – 339,23) | 345,33 \pm 554,85 148,08 (111,90 – 220,67) | 0,150 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,078 | 0,116 | |

* ($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu



Şekil 4.13. RSV ve K gruplarında sIgA düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.4.6. Salya TAOK Düzeyleri (U/ml)

RSV ve K gruplarındaki TAOK değerleri Tablo 4.20. ve Şekil 4.14'te gösterilmiştir.

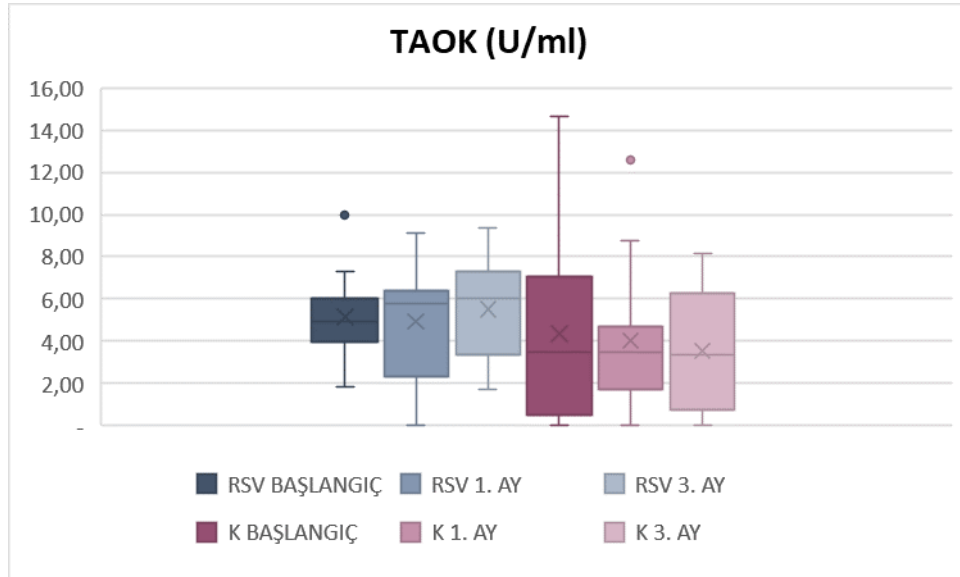
Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi ($p > 0,05$). (Tablo 4.20, Şekil 4.14).

Gruplar karşılaştırıldığında; Başlangıç, 1. ay ve 3. aylardaki TAOK değerlerinde; RSV ile K grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.20, Şekil 4.14).

Tablo 4.20. RSV ve K gruplarında TAOK (U/ml) ortalama \pm S.S ve medyan değerleri.

| TAOK (U/ml) | RSV | K | Gruplar Arası (p) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | Ortalama \pm S.S Medyan (Q1-Q3) | |
| Başlangıç | 5,13 \pm 1,89 4,93 (3,95 – 6,04) | 4,34 \pm 4,31 3,45 (0,49 – 7,03) | 0,233 |
| 1. Ay | 4,94 \pm 2,95 5,80 (2,34 – 6,41) | 4,02 \pm 3,39 3,45 (1,73 – 4,69) | 0,325 |
| 3. Ay | 5,51 \pm 2,49 6,04 (3,33 – 7,28) | 3,54 \pm 2,90 3,33 (1,48 – 5,06) | 0,134 |
| Zamana Bağlı Değişim (p) | 0,636 | 0,430 | |

($p < 0.05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

**Şekil 4.14.** RSV ve K gruplarında TAOK düzeylerinin Başlangıç, 1. Ay ve 3. Ay dağılımları.

4.5. Korelasyon Analizleri

Klinik periodontal parametreler ile salya total protein, TNF- α , IL-1 β , sIgA ve TAOK düzeyleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.21.'de gösterilmiştir.

RSV grubunda; total protein düzeyleri ile PSD ($r=0,333$), Gİ ($r=0,484$), DKZİ ($r=0,507$) ve Pİ ($r=0,326$) arasında; IL-1 β düzeyleri ile KAD ($r=0,380$) arasında; IL-6 düzeyleri ile PSD ($r=0,449$), Gİ ($r=0,430$) ve DKZİ ($r=0,502$) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($p < 0,05$).

K grubunda; total protein ile Gi ($r=0,305$) ve DKZi ($r=0,423$) arasında; IL-1 β ile DKZi ($r=0,365$) arasında; IL-6 ile Gi ($r=0,309$) ve DKZi ($r=0,475$) arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($p<0,05$). TAOK değerleri ile KAD arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($r=-0,303$; $p<0,05$).

Diğer biyokimyasal parametreler ile klinik periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4.21. Biyokimyasal parametreler ile klinik periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar.

| Grup | | PSD | | KAD | | Gi | | DKZi | | Pi | |
|------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| RSV | Total Protein | 0,333 | 0,033* | 0,181 | 0,257 | 0,484 | 0,001* | 0,507 | 0,001* | 0,326 | 0,037* |
| | TNF- α | 0,162 | 0,310 | -0,002 | 0,988 | 0,263 | 0,097 | 0,183 | 0,251 | 0,129 | 0,421 |
| | IL-1 β | 0,299 | 0,058 | 0,380 | 0,014* | 0,156 | 0,332 | 0,224 | 0,158 | 0,043 | 0,787 |
| | IL-6 | 0,449 | 0,003* | -0,105 | 0,515 | 0,430 | 0,005* | 0,502 | 0,001* | 0,220 | 0,167 |
| | slgA | -0,192 | 0,229 | -0,174 | 0,277 | 0,159 | 0,320 | 0,108 | 0,501 | -0,040 | 0,806 |
| | TAOK | -0,122 | 0,449 | -0,084 | 0,603 | -0,098 | 0,540 | -0,67 | 0,679 | -0,303 | 0,054 |
| K | Total Protein | 0,204 | 0,190 | -0,127 | 0,416 | 0,305 | 0,047* | 0,423 | 0,005* | 0,174 | 0,266 |
| | TNF- α | 0,189 | 0,224 | -0,103 | 0,513 | 0,115 | 0,464 | 0,217 | 0,162 | 0,050 | 0,751 |
| | IL-1 β | 0,161 | 0,303 | -0,040 | 0,801 | 0,283 | 0,066 | 0,365 | 0,016* | 0,183 | 0,240 |
| | IL-6 | 0,155 | 0,322 | -0,049 | 0,757 | 0,309 | 0,044* | 0,475 | 0,001* | 0,051 | 0,744 |
| | slgA | 0,090 | 0,564 | -0,136 | 0,385 | -0,018 | 0,910 | -0,048 | 0,758 | -0,059 | 0,709 |
| | TAOK | 0,074 | 0,635 | -0,303 | 0,048* | 0,136 | 0,384 | 0,090 | 0,565 | 0,080 | 0,608 |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.22.'de verilmiştir.

RSV grubunda, total protein ile; TNF- α ($r=0,488$), IL-1 β ($r=0,660$), IL-6 ($r=0,511$), slgA ($r=0,508$) arasında; TNF- α ile IL-1 β ($r=0,588$) arasında; IL-1 β ile IL-6 ($r=0,368$) arasında; IL-6 ile slgA ($r=0,338$) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak önemli ilişkiler saptandı ($p<0,05$). TNF- α ile TAOK arasında ($r=-0,372$) negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0,05$).

K grubunda, total protein ile TNF- α ($r=0,548$), IL-1 β ($r=0,500$), IL-6 ($r=0,478$), slgA ($r=0,459$) ve TAOK ($r=0,302$) arasında; TNF- α ile IL-1 β ($r=0,469$), IL-6 ($r=0,305$) ve slgA ($r=0,308$) arasında; IL-1 β ile slgA ($r=0,440$) arasında; slgA ile TAOK ($r=0,302$) arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

Diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak önemli korelasyonlar saptanmadı.

Tablo 4.22. Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.

| Grup | | TNF- α | | IL-1 β | | IL-6 | | slgA | | TAOK | |
|------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|--------|---------------|
| | | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| RSV | Total Protein | 0,488 | 0,001* | 0,660 | 0,001* | 0,511 | 0,001* | 0,508 | 0,001* | -0,066 | 0,683 |
| | TNF- α | | | 0,588 | 0,001* | 0,296 | 0,060 | 0,262 | 0,098 | -0,372 | 0,017* |
| | IL-1 β | | | | | 0,368 | 0,018* | 0,155 | 0,107 | -0,226 | 0,156 |
| | IL-6 | | | | | | | 0,338 | 0,031* | -0,118 | 0,463 |
| | slgA | | | | | | | | | 0,176 | 0,270 |
| K | Total Protein | 0,548 | 0,001* | 0,500 | 0,001* | 0,478 | 0,001* | 0,459 | 0,002* | 0,302 | 0,001* |
| | TNF- α | | | 0,469 | 0,002* | 0,305 | 0,047* | 0,308 | 0,044* | -0,026 | 0,869 |
| | IL-1 β | | | | | 0,266 | 0,085 | 0,440 | 0,003* | -0,045 | 0,775 |
| | IL-6 | | | | | | | 0,116 | 0,458 | 0,197 | 0,205 |
| | slgA | | | | | | | | | 0,302 | 0,014* |

*($p<0,05$)=İstatistiksel olarak önemli; RSV=Resveratrol grubu; K=Kontrol grubu

5. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %11'ini etkileyen periodontitis, konak immün yanıtı ile patojenler arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşan, karmaşık etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (40, 120). Periodontitiste görülen diş kaybı, diş etlerinde ödem veya çekilme, sallanan dişler, ağız kokusu gibi sebeplerle hastalar; yemek yemede güçlük, estetik sorunlar ve konuşma bozuklukları gibi problemlerle karşılaşılır. Periodontal tedavi sayesinde hastaların ağız sağlığı geri kazandırılırken aynı zamanda etkilenmiş psikososyal ve yaşam kalitelerinin de iyileşmesine yardımcı olunur. Yapılan çalışmalarda periodontitisin; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, olumsuz gebelik sonuçları gibi birçok sistemik hastalık ve durumla olan ilişkisi ve periodontal tedavinin bu sistemik durumların iyileşmesine yardımcı olduğu net bir şekilde anlaşılmıştır. Bu nedenlerle periodontal sağlık, genel sağlığın bir parçası olarak kabul edilmekte olup periodontitisin tedavisi kişilerin tüm yaşamını etkileyen bir öneme sahiptir (27).

İnflamatuvar mekanizmalarla ilgili yapılan çalışmalarda konak yanıtının, hastalığa yatkınlıkta belirleyici bir rolü olduğu anlaşılmıştır (30). Konakçının doğuştan gelen bağışıklık savunma sisteminin sağlıklı dokuda oldukça aktif olduğu, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonundaki bir dengesizlik veya bozulmanın dişleri destekleyen dokuların yıkımına büyük ölçüde katkıda bulunduğu günümüzde iyi bilinmektedir (9). Periodontal inflamasyonla ilgili mevcut bilgilerin çoğu bu yıkıma aracılık ettiği düşünülen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin rolü ile ilgilidir (30).

Canlı organizmaların fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve sağlıklı bir sürecin devam ettirilmesinde önemli rol oynayan ROS, hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilebilmektedir (144). ROS üretimi ile organizmanın antioksidatif koruma sistemlerinin, ROS'un etkilerini engelleme kapasitesi arasındaki dengenin bozulması durumunda oksidatif stres meydana gelmektedir (69). Oksidatif stres; kanser, nörodejenerasyon, ateroskleroz, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi pek çok

hastalığın gelişimine yol açarken (69); çok sayıda kanıt, periodontitiste gözlenen doku yıkımının patogeneğinde de oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir (73). Periodontitiste oksidatif stres, çevre dokuların yapılarını bozarak alveol kemiği ve bağ dokusunun giderek artan yıkımına neden olmaktadır (145).

Periodontitisin tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi (DTKD) altın standart olarak kabul edilmektedir (146). Birçok klinik çalışmanın sonuçları, periodontitisin DTKD ile tedavisinde tutarlı klinik yanıtları ortaya koymuştur (113). DTKD tedavisi inflamasyonun çözülmesine yardımcı olmaktadır ve başarı kriterleri de bu temelde değerlendirilmektedir (30). Bununla birlikte; deneysel insan modelleri, periodontitisin gelişimiyle ilgili biyofilmin anahtar rolünü ortaya koyarken, belirli bir grup bireyin biyofilm ve diş eti iltihabına rağmen ilerleyici doku yıkımı göstermemesi, konak yanıtının periodontal hastalığın gelişiminde önemli olduğunu düşündürmüş ve yeni tedavi paradigmalarının ortaya çıkmasına yol açmıştır (41, 49, 147). Bunlardan birisi olan konak modülasyon tedavisi, diş hekimliğinde ilk kez 1990 yılında Williams tarafından tanımlanan eski bir kavramdır ancak yıllar içerisinde sürekli geliştirilmiştir (117, 148).

Konak modülasyon tedavisi, inflamasyonu kontrol altına almak için DTKD gibi mekanik tedavilere ek olarak farmakolojik veya biyoaktif ajanların kullanıldığı bir yaklaşımı benimser ve konakçının inflamatuvar yanıtının yıkıcı yönlerini iyileştirmeyi amaçlar (4, 30, 31). Periodontitis tedavisinde konak modülasyonu amacıyla günümüze kadar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, anti-sitokinler, histon deasetilaz inhibitörleri, bifosfonatlar, çoklu doymamış yağ asitleri ve probiyotikler çeşitli amaçlarla kullanılmış fakat yüksek maliyet ve yan etki riskleri bu ajanların periodontitiste yardımcı olarak kullanımını engellemiştir (30). Subantimikrobiyal dozda kullanılan doksisisiklin konak modülasyon ajanı olarak onaylanan tek ilaç tedavisi olmuştur (8, 30). Antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar gibi özellikleri nedeniyle periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde çeşitli bitkiler de kullanılmıştır (33, 34).

Antioksidanlar, ROS'un neden olduğu hasarı azaltabilmeleri nedeniyle oksidatif stres içeren hastalıkların tedavisinde geleneksel tedavilere alternatif olarak kullanılmaktadırlar. Antioksidanların, savunma sistemini desteklemek ve periodontitisin başlangıcını geciktirmek veya önlemek için kullanılabileceği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir (145). Vücudun tüm sıvılarında ve dokularda bulunan antioksidanlar, konak modülasyon tedavisinde de kullanılabilir ajanlar olarak kabul edilmektedir (120). Bu amaçla kullanılan polifenoller arasında bulunan resveratrol; en az 72 bitkide, kırmızı şarapta ve ayrıca üzüm, kızılcık ve yer fıstığı dahil olmak üzere insan beslenmesinde yaygın olarak bulunmaktadır (149). Pleiotropik bir molekül olan resveratrolün; antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antikanser, immünomodülatör gibi pek çok özelliği yanında, metabolik kontrolü iyileştirme gibi biyolojik etkileri de vardır (149, 150). Ayrıca Correa ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada resveratrolün, periodontitiste görülen kemik kaybını etkileyebilecek olan osteoblastogenezi indüklediğini ve periodontitisin ilerlemesini azaltabildiğini göstermişlerdir (149). Bu özelliklerinden dolayı araştırmamızda periodontitisin cerrahi olmayan tedavisine ek olarak resveratrol kullanımını tercih edilmiştir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde konak modülasyonu sağlamak amacıyla farklı takviyelerin etkinliğini değerlendiren bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir (83-85, 151-153). Periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan periodontal sondlama derinliği ve sondlama sırasında kanamanın azalması, klinik ataçman düzeylerinde iyileşme, plak miktarında azalma gibi bulgularla birlikte salyadaki inflamatuvar belirteçlerin azalması ya da antioksidan kapasitenin artması gibi biyokimyasal parametreler de kullanılabilir (82, 83, 106, 154). Salyadaki biyobelirteçler tanısai, prognostik ve öngörücü bilgiler sağlayabilirken, salya örneklerinin toplanması ve saklanması da kolay olmaktadır. Araştırmamızda da periodontal inflamasyon durumu ve antioksidan kapasitelerinin belirlenebilmesi amacıyla hastalar için kabul edilebilir ve güvenilir bir yöntem olan uyarılmamış salya örneği alınması tercih edilmiştir (155-159).

Literatürde, periodontitis tedavisinde sistemik resveratrol uygulaması üzerine yapılmış klinik çalışma ve yayın sayısı çok kısıtlıdır (34-37). Bu çalışmalardan yalnızca ikisi sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireyler üzerinde yapılmıştır ve bunlardan birisi salyadaki biyobelirteçleri değerlendirmiştir (36, 37). Çalışmamızda; konak modülasyonlu periodontal tedavi kapsamında, orta-ileri derecede periodontiti olan sistemik olarak sağlıklı bireylerde, cerrahi olmayan periodontal tedaviye (DTKD) ek olarak, sistemik resveratrol kullanımının, klinik periodontal ve salyadaki biyokimyasal parametreler üzerine etkileri ölçülerek değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran Evre 2-4, Derece A-B periodontitis teşhisi konulan 30 birey çalışmaya dahil edildi. RSV grubunda 4, K grubunda 2 birey; 3 aylık takip periyodu tamamlanmadığı için 3. ay ölçümlerine dahil edilemedi. Başlangıç ve 1. ay ölçümlerinde RSV ve K gruplarına 15'er birey dahil edilirken; 3. ay ölçümlerinde RSV grubuna 11 ve K grubuna 13 birey dahil edildi. Çalışmamıza katılacak bireyler seçilirken, sistemik hastalıkların periodontitis ile çift yönlü ilişkisi dikkate alınarak sistemik olarak sağlıklı bireylerin dahil edilmesine dikkat edildi (160). Son 6 aydır periodontal tedavi görmeyen, ilaç ve gıda takviyesi kullanmayan, diyetinde önemli bir değişiklik olmayan ve en az 4 bölgede 5 mm ve üzeri periodontal cep derinliği olan bireylerin dahil edilmesi sonuçlarımızı etkilememesi ve standardizasyon için önemliydi. Ayrıca sigaranın, salyadaki antioksidan mekanizmalarda önemli değişikliklere yol açtığı (161, 162) ve periodontal tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar (163) nedeniyle çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmedi. Çalışmamıza katılan bireyler, yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi.

Araştırmamızda incelenen klinik parametreler periodontal sondlama derinliği, klinik ataçman düzeyi, gingival indeks, diş eti kanama zamanı indeksi ve plak indeksidir. Bu parametrelerden tüm ağız PSD için başlangıç ve takip zamanlarındaki veriler değerlendirildiğinde RSV ve K gruplarında zamana bağlı azalmalar istatistiksel olarak önemli bulunurken gruplar arasında anlamlı farklar görülmedi. Bu sonuç DTKD sonrası PSD değerlerinde önemli azalmaların görüldüğü çalışmalarla uyumludur (164,

165). Her iki grupta da başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya kadar önemli azalmalar olduğu ancak 1. ay ve 3. ay arasındaki azalmaların anlamlı olmadığı görüldü. Bu bulgular her iki gruba da uygulanan tedavinin PSD değerlerini azaltma konusunda etkili olduğunu ve iki yöntemin de tedavi sonrası erken dönemde, ilerleyen dönemlere göre daha etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte PSD değerlerini azaltma etkinliklerinde RSV ve K grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu bulgularımız DTKD tedavisine ek olarak 4 hafta boyunca sistemik resveratrol ya da plasebo kullanan iki grup arasında PSD'deki iyileşmede önemli bir fark görülmeden randomize kontrollü bir çalışma ile benzerdir (37). Buna karşın, Zare ve ark. yaptıkları bir çalışmada, tedavi sonrasında, resveratrol ve plasebo grupları arasında PSD değerlerinde önemli fark olduğunu bildirmişlerdir (34). Nikniaz ve ark.'nın (37) da belirtmiş olduğu gibi, Zare ve ark.'nın çalışmasının, oksidatif hasarın arttığı ve dolayısıyla periodonsiyumda daha yıkıcı etkilerin görüldüğü diyabetik hastalar üzerinde yapılması nedeniyle, resveratrol PSD değerlerini azaltmada daha etkili sonuç vermiş ve/veya daha belirgin bir iyileşme görüntüsü ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızda başlangıçta ≥ 4 mm PSD olan bölgelere DTKD uygulandı ve iyileşmelerinin takibi açısından bu bölgelerin ayrıca ortalaması alınarak değerlendirildi ve bu bölgelerin tüm ağızdaki dağılım oranına bakıldı. ≥ 4 mm PSD olan bölgelerin ortalama değerlerinin zamana bağlı değişiminin tüm ağız PSD değerleriyle benzer olduğu tespit edildi. Başlangıçta RSV grubunda 4,76 mm ve K grubunda 4,83 mm olan bu değerler tedavi sonrası 3. ayda sırasıyla 2,76 mm ve 2,77 mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında, değişim(PSD'deki azalma) açısından anlamlı bir fark görülmedi. Bu değişim/azalma miktarları, Graziani ve ark.'nın (27) cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında PSD değerlerindeki azalmanın 1,29-2,2 mm arasında olabileceğini belirttikleri derleme çalışması ile uyumludur. Başlangıç ölçümlerinde ≥ 4 mm PSD değerine sahip olan bölgelerin sayı ve oranına bakıldığında, zamana bağlı değişim, her iki grupta da anlamlı bulunurken gruplar arasında herhangi bir zaman diliminde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Bununla birlikte; başlangıçtan 1. aya kadar olan değişimde RSV grubundaki azalmanın K grubuna göre daha fazla olduğu ve farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. Bu bulgularımız DTKD ile birlikte

antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan propolis takviyesi verilen grupta, plaseboya kıyasla ≥ 4 mm PSD olan bölgelerin yüzdesindeki azalmanın daha fazla görüldüğü El-Sharkawy ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın bulguları ile benzerdir (166).

DTKD sonrası sondlamada kanama ile birlikte ≥ 5 mm PSD olan bölgeler rezidüel cep olarak kabul edilmektedir (167, 168). Hastalığın daha fazla ilerlemesi için risk oluşturan bu rezidüel ceplerin eliminasyonu başarılı bir periodontal tedavi için önemlidir (169). Bu nedenlerle çalışmamızda, ≥ 5 mm PSD olan bölgelerin sayısı ve oranı değerlendirildi. Her iki grupta da zamana bağlı değişim/azalma önemli bulunurken, gruplar arası ölçümlerde önemli bir fark görülmedi. 1. ay ve 3. ay ölçümleri arasında iki grupta da istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi ve rezidüel cep sayısındaki azalmanın 1. aydan 3. aya korunduğu saptandı. Periodontitisli bireylerde, resveratrol takviyesi üzerine yapılan herhangi bir klinik çalışmada ≥ 5 mm PSD olan rezidüel cep bölgeleriyle ilgili bir veri bulunmamaktadır, ancak cerrahi olmayan periodontal tedavinin başarısını ≥ 5 mm rezidüel cep bölgesinin kalmaması olarak tanımlandığı retrospektif bir analize göre (163), RSV ve K gruplarında tedavi sonuçlarımızın bu parametre açısından yüksek oranda başarılı olduğu görülmektedir.

Klinik ataçman düzeyi (KAD) periodontal hastalığın boyutunu ve periodonsiyumun yıkımını anlayabilmek ve periodontal tedaviye verilen yanıtı izlemek için kullanılan bir parametredir (170, 171). Çalışmamızda incelediğimiz tüm ağız klinik ataçman düzeyinin (KAD) ortalama değerleri karşılaştırıldığında K grubundaki değişikliklerin anlamlı olmadığı ancak RSV grubunda başlangıçtan 1.aya ve başlangıçtan 3.aya kadar önemli azalmalar olduğu saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklar gözlenmedi. Zhang ve ark.'nın agresif periodontitis hastalarında yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada farklı dozlarda resveratrol uygulanan gruplarda klinik ataçman düzeylerindeki iyileşmelerin plaseboya kıyasla önemli derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir (36). Resveratrol takviyesi ile yapılan diğer randomize kontrollü çalışmalar, klinik ataçman düzeyindeki iyileşmelerin her iki grupta da önemli olduğunu ancak gruplar arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir (35, 37). Çalışmamızdaki K grubunda anlamlı olmasa da KAD

değerlerinde zamanla azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca başlangıçta klinik ataçman kaybı gözlenen bölgelerin ortalamalarına bakıldığında zaman içerisindeki azalış her iki grupta da anlamlı bulundu. 1.ay ve 3.ayda yeni ataçman kaybı oluşan bölgelerin sayısında RSV ve K grupları arasında önemli bir fark yoktu. Bu sonuç DTKD tedavisinin her iki grupta da başarılı olduğunu göstermektedir ve DTKD'nin klinik ataçman düzeyleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çalışmalar ile uyumludur (110). Öte yandan başlangıçta klinik ataçman kaybı gözlenen bölgelerin sayısının zamanla değişimi incelendiğinde, yalnızca RSV grubunda önemli bir azalma olduğu gözlemlendi. K grubunda PSD değerlerinde zaman içerisindeki azalma önemli iken, KAD değerlerinde önemli bir değişiklik olmaması; cep derinliğindeki azalmanın, diş eti çekilmesi ve iyileşme sırasındaki büzölmeye bağlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Klinik ataçman düzeyi ve kaybının; periodontal yıkımın derecesini ve hastalık seyrini gösteren en kritik klinik parametre olması nedeniyle, RSV grubunda KAD açısından zaman içinde daha fazla gözlenen olumlu düzelmeler ve ataçman kaybı bölge sayılarındaki azalmalar, resveratrolün cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak kullanımının önemli derecede yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda KAD değerleri ile TAOK arasında anlamlı bulunan negatif korelasyonun, oksidatif stresin fibroblast fonksiyonlarındaki bozulma sonucu periodontal dokularda neden olduğu yıkımla ilişkili olduğu düşünülmüştür. (145). Resveratrolün antioksidan etkisi sayesinde bu yıkımı azaltabilmesi (11, 124, 149) ve araştırmamızdaki bulgular doğrultusunda resveratrolün klinik ataçman düzeyindeki iyileşmelerde DTKD'ye ek olarak fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Gingival indeks ve diş eti kanama zamanı indeksleri, çalışmamızdaki inflamasyon ve diş eti kanaması durumunu ve derecesini belirlemek için kullanılan klinik parametrelerdir (138, 139). RSV ve K gruplarında, her iki indekste de beklenen şekilde, başlangıçtan 1.aya ve başlangıçtan 3.aya kadar olan zaman dilimlerinde gerçekleşen azalmaların önemli derecelerde olduğu, fakat tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu bulgularımız doğrultusunda, hem RSV hem de K grubunda uygulanan mekanik periodontal tedavinin diş etindeki inflamasyon bulgularını azaltmada etkili olduğu ancak resveratrolün bu konuda ek bir

yarar sağlamadığı sonucuna varılabilir. Gİ değerlerinde 1. ay ile 3. ay arasındaki değişimin/azalmanın yalnızca K grubunda anlamlı olduğu ve DKZİ değerlerinde de 1. aydan 3. aya kadar olan değişimin K grubunda daha fazla olduğu görüldü. Bu bulguların; 3. ay ölçümlerinde RSV grubundaki bireylerin sayısındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Resveratrol takviyesi verilen periodontitisli bireylerde yapılan klinik çalışmalarda; Gİ ve DKZİ değerlerine bakılmamıştır ancak inflamasyon bulgusu olarak diş etinde kanama var ya da yok şeklinde kaydedilen kanama indeksini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisi (37) bizim bulgularımıza benzer şekilde hem resveratrol hem plasebo uygulamasının kanama indeksini önemli şekilde azalttığını, ancak gruplar arasında önemli bir fark olmadığını bildirirken; Zhang ve ark.'nın agresif periodontitis hastalarında yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada farklı dozlarda resveratrol uygulanan gruplarda, resveratrol tedavisinin, plaseboya kıyasla kanama indeksi değerlerinin azalmasında daha başarılı olduğu bulunmuştur (36). Bu farklılığın Zhang ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak resveratrolün 8 hafta kullanılmasına ve gruplara periodontal tedavi uygulamadan yalnızca resveratrol takviyesi veya plasebo verilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bir diğer olasılık olarak; DKZİ değerlerinin RSV grubunda daha fazla görülmesi ve/veya K grubuna göre daha az azalma göstermesi; resveratrolün nitrik oksit sentezini uyararak vazodilatasyonu artırıcı (172) veya trombosit agregasyonunu inhibe edici (173-175) özelliklerine bağlı olabilir. Bu nedenle sondlamada kanama, inflamasyona değil; fakat resveratrolün bu tip etkilerine bağlı olarak göreceli artifisyel bir yanılısma olabilir. Bulgularımız periodontitis hastalarında DTKD tedavisine ek olarak C vitamini takviyesi ile konak modülasyonunu amaçlayan randomize kontrollü bir çalışmanın bulguları ile benzerken (176), CELC (C vitamini, E vitamini, lizozim ve karbazokrom) kombinasyonu verilen ve 4 haftanın sonunda, test grubunun kontrol grubuna kıyasla Gİ değerlerini önemli derecede azalttığını bildiren başka bir randomize kontrollü çalışmanın bulguları ile farklılık göstermektedir (151). Bu farklılıkta, takviye bileşenleri arasında diş eti kanamaları için hemostatik bir ilaç olarak kullanılan karbazokrom ilavesinin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki bireylerde plak düzeylerinin belirlenebilmesi için kullandığımız plak indeksi (Pİ) değerleri incelendiğinde, hem RSV hem K grubunda zamanla anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ve herhangi bir zaman noktasında gruplar arasında önemli bir fark olmadığı tespit edildi. Çeşitli konak modülasyonlu periodontal tedavilerde de bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir (84, 166, 176). Gruplar arasındaki benzer Pİ değerlerinin, her iki gruba da aynı oral hijyen eğitiminin verilmesi ve eşit şekilde yapılan DTKD tedavilerinin etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, Nikniaz ve ark. resveratrol takviyesi ve DTKD uygulaması sonrası, kontrol grubuna kıyasla plak indeksinde daha fazla azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir (37). Zhang ve ark. da çalışmalarında Pİ ile benzer bir parametre olan basitleştirilmiş oral hijyen indeksini incelemiş ve plaseboya kıyasla resveratrolün, sonuçları önemli düzeyde iyileştirdiğini bildirmişlerdir; ancak söz konusu çalışmada hastalara DTKD uygulanmamıştır (36). Çalışmamızda; Başlangıç ve 1.ay ölçümlerindeki değişimlerde, gruplar arasında bir fark bulunmazken, başlangıçtan 3.aya kadar Pİ değerlerindeki azalmanın, yalnızca RSV grubunda anlamlı olması Nikniaz ve ark. ve Zhang ve ark.'nın bildirdiği sonuçlara benzer şekilde, resveratrol takviyesinin periodontitisli bireylerde plak düzeyini azaltma konusunda ek fayda sağlayabileceğini de düşündürmüştür. Resveratrolün, periodontal patojenlerden *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis*'e karşı önemli antimikrobiyal etkileri (132, 177) ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmesi sayesinde bakteri plağının parçalanmasını sağlayabileceği bildirilmiştir (37). Ayrıca polifenollerin biyofilm oluşumuna engel olduğu ve bakteri üremesini yavaşlattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (178). Bu destekleyici bilgilerin yanı sıra, çalışmamızdaki resveratrol takviyesinin, RSV grubundaki bireylerin düzenli oral hijyen uygulamalarını 3.aya kadar sürdürmekte daha motive hareket etmelerini sağlamış olabileceği de düşünülebilir.

Araştırmamızda incelenen biyokimyasal parametreler TNF- α , IL-1 β , IL-6, sIgA ve TAOK'tur. Ayrıca total protein miktarlarının tayini de yapılmış ve hem başlangıç hem de 1.aydaki ölçümlerde, RSV grubundaki total protein miktarlarının K grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu, ancak 3. ayda aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Her iki grupta da zamana bağlı değişim anlamlı bulunmasa da

total protein miktarlarının tedavi sonrasında giderek azalma eğiliminde olduğu ve RSV grubunda daha belirgin bir azalmanın olduğu görüldü. Periodontitisli bireylerin salyalarındaki total protein miktarlarının, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (179, 180). Bizim çalışmamızda da total protein miktarıyla TNF- α , IL-1 β , IL-6, Gi ve DKZİ arasında tespit edilen anlamlı pozitif korelasyonlar doğrultusunda total protein miktarının inflamasyon düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Salyada incelediğimiz inflamatuvar belirteçlerden olan TNF- α , periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla salyada miktarı daha fazla bulunan (99) ve DTKD sonrasında seviyelerinin azaldığı bildirilen proinflamatuvar bir sitokindir (181). RSV ve K gruplarında zamana bağlı değişimler ve herhangi bir zaman noktasında gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgularımız diyabetik periodontitisli bireylerde, DTKD ile birlikte 4 haftalık resveratrol takviyesi sonrası, serumdaki TNF- α düzeylerini değerlendiren ve her iki grupta da TNF- α değerlerinin zaman içerisindeki değişiminin anlamlı olmadığı ve gruplar arasında da anlamlı bir fark olmadığını bildiren bir çalışmanın bulguları (35) ile uyumluyken, agresif periodontitisli bireylerde 8 haftalık resveratrol takviyesinin serumda ve diş eti oluşu sıvısında TNF- α değerlerini azalttığını bildiren çalışmanın bulgularından farklıdır (36). Çalışma tasarımıımıza benzer şekilde, DTKD'ye ek olarak antioksidan melatonin takviyesinin, diyabetik periodontitisli bireylerde, plaseboya göre serumdaki TNF- α değerlerinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı (182); primer uykusuzluk rahatsızlığı olan kronik periodontitis hastalarında ise salyadaki TNF- α seviyelerini azalttığı çalışmalar mevcuttur (154). Bu farklılıklar hasta popülasyonlarının veya kullanılan ajan ve dozların farklı olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda, zaman içindeki değişimlerde anlamlı bir fark gözlenmesi de her iki grupta da TNF- α değerlerinin başlangıçtan 1.aya olan zaman diliminde azaldığı ve 3.ayda artış yönünde olduğu görüldü. 3. aydaki artış eğiliminin örneklem sayısının az olmasına veya uygulanan tedavilerin etkilerinin azalmasıyla birlikte TNF- α 'nın inflamasyonda ilk artan sitokinlerden biri olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde; resveratrolün insan periodontal ligament hücrelerinde TNF- α üretimini azalttığı ve bu durumun sitokin aracılı doku yıkım süreçlerinin

etkisinin azaltılmasına katkıda bulunabileceğini bildiren bazı *in vitro* çalışmalar da mevcuttur (33, 183, 184).

Salyada incelediğimiz inflamasyon parametrelerinden IL-1 β , periodontal kemik yıkımında çok önemli olan osteoklastların lokal aktivasyonunu teşvik eden proinflamatuvar bir sitokindir (185). Teles ve ark. yaptıkları bir çalışmada, IL-1 β 'nın periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında salyadaki seviyelerinde bir fark olmadığını ve salyadaki IL-1 β düzeylerinin periodontal durumu belirlemek için ayırt edici bir biyobelirteç olamayacağını bildirirken (186); periodontitiste sağlıklı kontrollere kıyasla salyadaki IL-1 β miktarlarının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (100, 187-189). Teles ve ark., çalışma sonuçlarının farklı olmasına; salyanın toplama, hazırlama, saklama yöntemlerindeki ve sonuçların nicelendirilmesi için kullanılan metodolojideki farklılıkların neden olabileceğini belirtmişlerdir (186). Resveratrolün farelerdeki diş eti dokusunda IL-1 β üretimini modüle ettiğini (134, 185) veya anlamlı bir fark oluşturmadığını bildiren çeşitli hayvan çalışmaları (149, 190) ve insan gingival epitel hücrelerinde IL-1 β üretimini azalttığını bildiren *in vitro* çalışmalar mevcuttur (183, 184). Çalışmamızda; hem RSV hem K grubunda salya IL-1 β düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri anlamlı bulunmadı ve gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı. Sonuçlar anlamlı olmasa da K grubunda başlangıçtan 1.aya kadar olan azalmanın, RSV grubuna göre daha belirgin olduğu ve 1. aydan 3. aya kadar RSV grubunda bir artış eğilimi olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, resveratrolün DTKD'ye ek olarak kullanılmasının salyadaki IL-1 β düzeylerini azaltma konusunda ek bir yarar sağlamadığını düşündürmektedir; ancak bulgularımızı değerlendirirken örneklem sayımızın az olması ve 3.ayda gruplardaki sayıların eşit olmayıp RSV grubunda sayının daha az olması göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, periodontitis hastalarında DTKD'siz resveratrol tedavisinin serumda ve diş eti oluşu sıvısında IL-1 β seviyelerini azalttığı bir çalışma (36) ve resveratrolün DTKD ile birlikte salyadaki IL-1 β seviyelerini azalttığı ancak plasebo ile aralarında anlamlı bir fark olmadığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma (37) mevcuttur. Bu iki çalışmadaki farklılığın nedeni; gruplar arasında fark bulunmayan çalışmada her iki gruba da DTKD tedavisinin uygulanması olabilir. Sonuçlarımız, konak modülasyonlu periodontal tedavi amacıyla cerrahi

olmayan periodontal tedavi ve 8 haftalık kızılçık içeceği takviyesi uygulanan gingivitisli bireylerin salya ve serumunda IL-1 β seviyelerinde kontrol grubuna göre fark gözlenmeyen bir çalışma (83) ile benzerlik göstermektedir.

Osteoklast oluşumunu indükleyen ve kemik rezorpsiyonunu teşvik eden proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, çalışmamızda incelediğimiz bir başka parametredir (184). Periodontitis hastalarında salyadaki IL-6 seviyelerinin önemli ölçüde arttığını (101, 105) ve periodontal tedavi sonrasında azaldığını (181) gösteren çalışmalar sonucunda, salyadaki IL-6 seviyelerinin periodontitisin biyobelirteci olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (156). Farelerde resveratrol kullanımının deneysel periodontitis modelinde diş eti dokusunun IL-6 seviyelerinde anlamlı bir değişime neden olmadığını bildiren bir çalışmanın (185) yanı sıra Tamaki ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada deneysel periodontitis modelinde resveratrolün, IL-6'nın diş eti mRNA ekspresyonu ve serum seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir (191). Diyabetik farelerde yapılan bir çalışmanın sonuçları da Tamaki ve ark.'nın çalışması ile benzerdir (134). Bu çalışmalarla uyumlu bir şekilde resveratrolün insan periodontal ligament hücrelerinde IL-6 salgılanmasını azalttığını ve periodontal doku yıkımını önlemeye yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (183, 184, 192). Araştırmamızda, bu amaçla DTKD'ye ek olarak resveratrol takviyesi kullanıldı. Çalışmamızda; gruplardaki salya IL-6 düzeylerine bakıldığında zaman aralıklarında salya IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişim görülmedi ve gruplar arasında önemli farklar gözlenmedi. Önemli olmamakla birlikte K grubunda başlangıçtan 3.aya kadar olan zamanda bir azalma görülürken, RSV grubunda başlangıçtan 1.aya kadar azalmanın olduğu ve 3.ayda artış eğilimi olduğu görüldü. Bu bulgular, resveratrolün etkisini özellikle hastaların kullandığı ilk 1 ayda gösterebileceği, sonrasında bu etkinin azalabileceği şeklinde yorumlandı. Bununla birlikte 3.aydaki örneklem sayısının daha az olması da göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, periodontitisli bireylerde resveratrol takviyesinin serumda IL-6 seviyesinin azalmasını sağladığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma mevcuttur (35). Konak modülasyonu kapsamında İvernici ve ark. da yaptıkları bir çalışmada DTKD'ye ek olarak 30 gün boyunca bifidobakteriyum probiyotiği kullanan periodontitis hastalarının diş eti oluşu

sıvısındaki IL-6 seviyelerinin plaseboya kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (146). Benzer şekilde Bazyar ve ark. da melatonin takviyesi ile serumdaki IL-6 seviyelerinde önemli ölçüde düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir (182). Farklı antioksidanlarla yapılan bu konak modülasyonlu çalışmalar, serum ve diş eti oluğu sıvısındaki IL-6 düzeylerini incelemiştir. Literatürde resveratrolün salya IL-6 düzeylerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızın sonuçları resveratrolün salya IL-6 düzeylerinde önemli bir etki yaratmadığını göstermiştir.

Sekretuar immünoglobulin A (sIgA), salya da dahil olmak üzere salgılarda bulunan ana immünoglobulin izotipini oluşturur ve dış salgılarla yıkanan yüzeyleri kolonize eden veya istila eden patojenlere karşı konağın ilk savunma hattı olarak kabul edilir. Sekretuar immünoglobulin A antikorlarının ana işlevi, mikrobiyal adezyonun yanı sıra yabancı antijenlerin mukozaya nüfuzunu sınırlamak gibi görünmektedir (89). Çalışmamızda salyadaki sIgA düzeylerine bakıldığında, zamana bağlı değişimin her iki grupta da anlamlı olmadığı, başlangıç ve 3.ay ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak 1.ayda RSV grubundaki sIgA düzeylerinin K grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca RSV grubunda başlangıçtan 3.aya kadar anlamlı olmasa da belirgin bir artış olduğu görüldü. Çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında periodontitis hastalarındaki salya sIgA seviyelerine bakılmış (89, 90) ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Salyadaki sIgA seviyeleri ile periodontal hastalık arasında pozitif ilişki bulunduğunu bildiren çalışmaların (91-94), yanı sıra korelasyonların anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (89, 95). Çalışmamızda sIgA ile total protein, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Bu korelasyonlar, periodontal hastalık ile sIgA arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu olup, inflamasyonla birlikte sIgA düzeylerinde bir artış olabileceğini düşündürmektedir. Salyada bulunan sIgA'nın oral kavitedeki mikroorganizmaların büyümesini kontrol edebildiği (157), potansiyel periodontopatojenlerin diş eti oluşuna yerleşmesini önleyebildiği ve enfekte diş eti bölgelerinden sağlıklı bölgelere hastalığın yayılımını sınırlayabildiği bildirilmiştir (89). SIgA'nın, plakta bulunan mikroorganizmaların adezyonuna engel olduğu ve mikrobiyal saldırılara karşı koruyucu rolünün olduğu bilinmektedir (89). Çalışmamızda anlamlı

olmasa da sIgA ile Pİ arasındaki negatif korelasyonların bu etkinin bir sonucu olduğu düşünülebilir. Literatürde periodontitiste resveratrol takviyesi ile sIgA arasındaki ilişkiye dair bir çalışma bulunmamakla beraber bağışıklık sistemi baskılanmış farelerde resveratrolün etkisinin incelendiği bir çalışmada resveratrolün, bağırsak mukozasında sIgA salgılanmasını arttırarak bağırsak mukozal bariyerini iyileştirebileceği bildirilmiştir (193). Ayrıca sIgA'nın diş enfeksiyonuna karşı lokal bir savunma sağladığı ve yüksek sIgA seviyelerinin diş çürüklerini azaltmak için koruyucu bir yanıt olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (175). Benzer etkilerin periodontal hastalığa karşı oral mukozada da görülebileceği beklenebilir. 1.ayda RSV grubunda K grubuna göre daha yüksek çıkan sIgA değerlerinin ve anlamlı olmasa da RSV grubundaki zamanla görülen artışın, koruyucu mekanizmalar ve bağışıklığın artmasını sağladığı düşünülebilir. Çalışmamızdaki sIgA ile ilgili bu bulgularımız, resveratrolün periodontitis tedavisinde periodontal hastalığa karşı koruyucu veya hastalığın ilerlemesini önleyici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Chen ve ark. yaptıkları bir çalışmada salyadaki oksidatif stres parametrelerinin durumunun periodontal hastalığın aktivitesini ve şiddetini yansıtabildiğini ve bu parametreler için en uygun olanlardan birisinin total antioksidan kapasite (TAOK) olduğunu (25); Muniz ve ark. da TAOK analizlerinin, antioksidanların ROS ve diğer serbest radikalleri nötralize etme kapasitelerini değerlendirmek için en güvenilir ölçüm aracı olduğunu belirtmişlerdir (119). Önceki çalışmalarda periodontitis hastalarında TAOK düzeylerinin daha düşük olduğu ve periodontal tedaviden sonra oksidatif stres parametrelerinin azaldığı gösterilmiştir (17, 68, 162, 194). Bu sonuçlar oksidatif stresin, periodontitisin patogeneğinde önemli olduğunu doğrular niteliktedir. Araştırmamızda da bu bilgiler doğrultusunda salyadaki TAOK düzeylerinin, resveratrolün etkisini değerlendirmek amacıyla incelenmesine karar verildi. Güçlü bir antioksidan olan resveratrol takviyesi ile yaptığımız çalışmamızda salyadaki TAOK düzeylerinde, zamana bağlı değişimlerin her iki grupta da anlamlı olmadığı ve herhangi bir zaman noktasında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı anlaşıldı. Bu bulgular Zare ve ark.'nın (35) diyabetik periodontitisli bireylerde resveratrol takviyesi ile yaptıkları çalışmanın serum TAOK düzeyleri sonucuyla uyumludur. Benzer şekilde

antioksidan amaçlı kızılık ieeği takviyesi verilen bir çalışmada gingivitisli bireylerde tedavi sonucunda serum ve salyadaki TAOK düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (83). Bu benzer sonuçlar için Zare ve ark. resveratrol takviyesinin sağlıklı insanlarda TAOK düzeyini arttırabileceğini ancak hasta bireylerde arttırmadığını belirtirken (35); Wozniewicz ve ark. bu sonucun diğer sistemik hastalıkların da eşlik ettiği durumlara kıyasla, kendi çalışmalarındaki bireylerin başlangıçtaki inflamasyon ve oksidatif stres seviyelerinin çok yüksek olmamasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (83). Poljsak ve ark. bu yorumu destekler nitelikte; çoğu insanın sabit oksidatif stres seviyelerini koruduğunu, diyetlerinde ek antioksidan tketseler de oksidatif stresin belli bir seviyenin altına inmediğini ve antioksidan takviyelerinin yalnızca endojen antioksidanlar tarafından kontrol edilemeyen yüksek seviyedeki oksidatif stresin düzeltilmesi gerektiğinde organizmaya fayda sağlayabileceğini bildirmişlerdir (195). Bizim alışmamızdaki anlamlı olmayan bulguların da örneklem sayımızın az olmasıyla birlikte bu faktörlerden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Periodontitis hastalarında resveratrol takviyesi ile TAOK düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışma sayısı kısıtlıdır. İnsan diş eti fibroblastlarında yapılan *in vitro* bir çalışmada resveratrol ile tedavi edilen grupta ROS üretiminin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiş ve oksidatif stres bozukluklarının tedavisinde resveratrol takviyesi önerilmiştir (145). Diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada da dört aylık oral resveratrol uygulamasının (5 mg/kg/gün), serumda total antioksidan kapasiteyi ve antioksidan enzim aktivitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (196). Literatürde konak modülasyonu amacıyla resveratrol dışındaki takviyelerle yapılan çalışmalara bakılırsa; C vitamini takviyesinin salyadaki TAOK seviyesinde anlamlı değişiklik göstermediği (197) ve plazmadaki TAOK değerlerinde anlamlı artışa neden olup kontrol grubuyla farklılık göstermediği çalışmalar mevcuttur (176). Chopra ve ark. da yaptıkları bir randomize kontrollü çalışmada DTKD'ye ek olarak kullanılan yeşil çay ile serum ve diş eti oluğu sıvısında TAOK seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (198). Hindiba yaprağı ekstraktının da periodontitisli bireylerde serumda TAOK seviyelerini arttırdığını bildiren randomize kontrollü bir çalışma mevcuttur (153). Bu çalışmalarda antioksidan özelliği olan gıda takviyelerinin organizmada umut verici biçimde TAOK

düzelelerini arttırabilen etkilerinin olduğu görölmektedir. Bizim çalışmamızda da anlamlı olmasa da K grubunda başlangıçtan 3.aya TAOK değerlerinin azaldığı görülürken, RSV grubunda başlangıçtan 3.aya kadar sürekli bir artış eğilimi olduğu da dikkat çekmektedir.

Çalışmamızdaki korelasyon analizlerinde proinflamatuvar sitokinler ile PSD, KAD, Gİ ve DKZİ arasında bulunan anlamlı pozitif ilişkiler, periodontitisli bireylerde ve inflamatuvar durumlarda sağlıklı bireylere kıyasla salyadaki proinflamatuvar sitokinlerde artış olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumludur (98-102, 105). Ayrıca TNF- α , IL-1 β ve IL-6 arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar periodontitiste inflamasyon durumunda artış gösterdiği bildirilen ve inflamasyon durumunda ilk ortaya çıkan bu sitokinler için beklenen bir sonuçtur. (52, 53, 55)

Çalışmamızın gerçekleştirildiği 3 aylık süreçte bireylerin besin ögesi alımları değerlendirildi ve gruplar arasında yalnızca iyot alımında anlamlı bir fark tespit edildi. Bu farklılığın RSV grubundaki bireylerin daha fazla balık tüketmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Enerji, makrobesin ve antioksidan vitaminler gibi mikro besin öğelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı. Bulgularımız beslenme verileri açısından gruplar arasında anlamlı farklar gözlenmeyen resveratrol ve melatonin takviyesi verilen çalışmaların bulguları ile benzerdir (34, 182). Çalışmamızda beslenmenin kontrol edilebilmiş olması ve sonuçlarımızın bireysel beslenme faktörlerinden bağımsız olarak resveratrol takviyesinin etkileriyle açıklanabilmesinin çalışmamızın gücünü arttırdığı görüşündeyiz.

Çalışmamızdaki bireylerden tedavi sonrası şiddetli ağrı yaşandığına dair herhangi bir geri bildirim gelmedi ve resveratrol takviyesi alan bireylerin hiçbiri yan etki bildirmedir. Zhang ve ark.'nın çalışmasında 500 mg/gün resveratrol takviyesi sonucunda mide bulantısı, ishal, hipotansiyon ve proteinüri gibi yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir (36). Bu farklılık Zhang ve ark.'nın(36) çalışmasında bireylerin resveratrol takviyesini 8 hafta kullanmalarına bağlı olabilir. Ayrıca bu çalışmada resveratrolün

farmakokinetiği analiz edilmiş ve periodontitisli bireylerde resveratrolün belirli bir yarılanma ömrünü koruduğu, 24 saat içinde metabolize edilebildiği ve periodontitis tedavisinde ideal olarak bulunan 500 mg/gün dozun güvenli ve etkili bir takviye olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (36).

Çalışmamızdaki önemli bir limitasyon örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olmasıdır. Bu sebeple bazı değişimlerin gözlemlendiği ancak istatistiksel olarak anlamlı fark göstermeyen parametrelerin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaların güvenilirliğini arttıran plasebo kullanımının çalışmamızda uygulanamamış olması da limitasyonlarımız arasında sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık olmasa da her iki grupta da kadınların sayısının erkeklere göre daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamız süresince bireylerin beslenmesinin kontrolü ve resveratrol takviyesi kullanımının takibi formlarla yapılmış olsa da veriler bireylerin kendi bildirdikleri beyan doğrultusunda kaydedilmiştir. Bu konudaki şüphenin ortadan kaldırılabilmesi için bireylerin kandaki resveratrol seviyelerinin takibinin yapıldığı daha kapsamlı ve ileri çalışmalar yapılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bulguları; resveratrolün, konak modülasyonlu periodontitis tedavisinde, periodontal klinik parametreler içerisinde kritik bir öneme sahip olan klinik ataçman düzeyleri ve periodontal sondlama derinlikleri ve ayrıca, salyanın koruyucu mekanizmaları içerisinde önemli bir rol oynayan slgA düzeylerine zaman içerisindeki olumlu etkileri nedeniyle, tedavi sonrası klinik iyileşme ve hastalığa karşı koruyuculuk açısından yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak konunun aydınlatılabilmesi için daha büyük örneklemlerle daha ileri araştırmalara gerek vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periodontitisin cerrahi olmayan tedavisine ek olarak sistemik resveratrol kullanımının etkinliğini klinik ve biyokimyasal açıdan değerlendirmeyi amaçlayan çalışmamızdaki veriler doğrultusunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. RSV ve K gruplarının her ikisinde de ≥ 4 mm PSD bölgelerinin ortalama ve sayılarında, ≥ 4 mm PSD olan bölge sayısı ve ≥ 5 mm PSD ve kanama olan bölge sayılarında zaman içerisinde önemli düzeyde azalmalar saptandı. Gruplar arasında ölçüm zamanı noktalarında önemli farklar gözlenmedi.
2. ≥ 4 mm PSD ve ≥ 5 mm PSD ve kanama olan bölge sayılarında başlangıçtan 1.aya kadar olan azalma RSV grubunda K grubundan önemli derecede yüksek bulundu.
3. KAD değerleri ve klinik ataçman kaybı gözlenen bölge sayılarının yalnızca RSV grubunda önemli derecede azaldığı gözlemlendi. Gruplar arasında önemli farklar gözlenmedi. Başlangıçta klinik ataçman kaybı gözlenen bölgelerin ortalamalarının her iki grupta da zamanla azaldığı ancak gruplar arasında farklar olmadığı görüldü.
4. Gİ ve DKZİ değerlerinin her iki grupta da zaman içerisinde önemli derecede azaldığı görüldü. Gruplar arasında önemli farklar gözlenmedi. Gİ değerlerinde başlangıçtan 1.aya ve başlangıçtan 3.aya kadar her iki grupta da azalmalar önemli iken, 1.aydan 3. aya kadar yalnızca K grubunda önemli bir azalma görüldü.
5. DKZİ değerlerinde; başlangıçtan 3.aya ve 1.aydan 3.aya kadar olan azalmalar K grubunda RSV grubundan önemli derecede daha yüksek bulundu.
6. Pİ değerlerinde başlangıçtan 1.aya kadar her iki grupta da önemli azalmalar olduğu, ancak başlangıçtan 3.aya kadar yalnızca RSV grubundaki azalmaların önemli olduğu tespit edildi.

7. Total protein miktarlarının başlangıç ve 1.ayda RSV grubunda K grubundan önemli derecede daha yüksek olduğu, 3.ayda ise gruplar arasında önemli bir fark olmadığı gözlemlendi.
8. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve TAOK değerlerinin RSV ve K gruplarında zaman içindeki değişimlerinde önemli bir fark gözlenmedi. Herhangi bir ölçüm zamanı noktasında gruplar arasındaki farklar önemli değildi.
9. SIgA düzeylerinin zaman içindeki değişimleri her iki grup için de anlamlı bulunmadı. 1.aydaki SIgA düzeyleri RSV grubunda K grubundan önemli derecede yüksek bulundu.
10. RSV grubunda; total protein ile PSD, Gİ, DKZİ ve Pİ arasında; IL-1 β ile KAD arasında; IL-6 ile PSD, Gİ ve DKZİ arasında pozitif yönde önemli korelasyonlar saptandı.
11. K grubunda, total protein ile Gİ ve DKZİ arasında; IL-1 β ile DKZİ arasında; IL-6 ile Gİ ve DKZİ arasında pozitif yönde önemli korelasyonlar saptandı. TAOK ile KAD arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptandı.
12. RSV grubunda, total protein ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, SIgA arasında; TNF- α ile IL-1 β arasında; IL-1 β ile IL-6 arasında; IL-6 ile SIgA arasında pozitif yönde önemli korelasyonlar gözlemlendi. TNF- α ile TAOK arasında negatif yönde önemli ilişki saptandı.
13. K grubunda, total protein ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, SIgA ve TAOK arasında; TNF- α ile IL-1 β , IL-6 ve SIgA arasında; IL-1 β ile SIgA arasında; SIgA ile TAOK arasında pozitif yönde önemli korelasyonlar gözlemlendi.

Mevcut çalışmamızın limitasyonları dahilinde ve bulgularımız ışığında; DTKD'ye ek olarak kullanılan 4 haftalık resveratrol takviyesinin, patolojik ceplerin sayısını azaltmada ve klinik ataçman düzeylerindeki iyileşmeyi arttırmada önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Çoğu klinik ve biyokimyasal parametrede gruplar arasında önemli farklar gözlenmese de, zaman içerisinde belirgin ve anlamlı

değişimlerin olduğu izlenmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte resveratrol kullanımının, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde klinik parametreler ve salyadaki biyobelirteçlerin iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği görülmektedir. Resveratrol takviyesi ve periodontitis tedavisinin insanlar üzerindeki etkilerine dair literatürdeki eksikliğin, daha büyük örneklem sayıları ile daha uzun takipli randomize kontrollü klinik çalışmalar sayesinde giderilebileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Petersen PE, Baehni PC. Periodontal health and global public health. *Periodontol 2000*. 2012;60(1):7-14.
2. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-60.
3. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
4. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):14-34.
5. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1560-8.
6. Mehrotra N, Singh S. Periodontitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
7. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11.
8. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch Oral Biol*. 2019;105:72-80.
9. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481-90.
10. Tk F, Rao RJ, S S, Prabhu S, Rudresh V, Oradiyath D. Comparative analysis of sulfiredoxin and total oxidative stress levels in diabetic individuals with periodontitis: A case-control study. *J Periodontol*. 2023;94(6):785-92.
11. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):45-68.
12. Milisav I, Ribaric S, Poljsak B. Antioxidant Vitamins and Ageing. *Subcell Biochem*. 2018;90:1-23.
13. Bensid A, El Abed N, Houicher A, Regenstein JM, Ozogul F. Antioxidant and antimicrobial preservatives: Properties, mechanism of action and applications in food - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(11):2985-3001.
14. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
15. Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and

- gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):385-92.
16. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):558-65.
 17. Baltacioglu E, Yuva P, Aydin G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalin FA. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol.* 2014;85(10):1432-41.
 18. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 2007;19(9):1807-19.
 19. In: Lamprecht M, editor. *Antioxidants in Sport Nutrition.* Boca Raton (FL)2015.
 20. Bucher JR. Oxidative stress and radical-induced signalling. In: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editors. *Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis.* IARC Scientific Publications. Lyon (FR)2019.
 21. Topcu Ali O, Akalin FA, Sahbazoglu KB, Yamalik N, Kilinc K, Karabulut E, Tozum TF. Nitrite and nitrate levels of gingival crevicular fluid and saliva in subjects with gingivitis and chronic periodontitis. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(2):e5.
 22. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.
 23. Pedersen AML, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekstrom J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-46.
 24. Tartaglia GM, Gagliano N, Zarbin L, Tolomeo G, Sforza C. Antioxidant capacity of human saliva and periodontal screening assessment in healthy adults. *Arch Oral Biol.* 2017;78:34-8.
 25. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(6):608-22.
 26. Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, Laine ML, Schaap K, Hepdenizli E, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2021;48(9):1250-9.
 27. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017;75(1):152-88.
 28. Killoy WJ. The clinical significance of local chemotherapies. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 2:22-9.
 29. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):7-23.

30. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):131-49.
31. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:199-238.
32. Ramesh A, Varghese SS, Doraiswamy JN, Malaiappan S. Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016;5(1):92-6.
33. Chin YT, Cheng GY, Shih YJ, Lin CY, Lin SJ, Lai HY, et al. Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1403(1):101-8.
34. Zare Javid A, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Haghghi-Zadeh MH, Dehghan P, Ravanbakhsh M. The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytother Res*. 2017;31(1):108-14.
35. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghghi-Zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2769-74.
36. Zhang Q, Xu S, Xu W, Zhou Y, Luan H, Wang D. Resveratrol decreases local inflammatory markers and systemic endotoxin in patients with aggressive periodontitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(25):e29393.
37. Nikniaz S, Vaziri F, Mansouri R. Impact of resveratrol supplementation on clinical parameters and inflammatory markers in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):177.
38. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49(3):517-32, v-vi.
39. Dannewitz B, Holtfreter B, Eickholz P. [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):931-40.
40. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-76.
41. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8-20.
42. Herrera D, Sanz M, Kebschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2022;49 Suppl 24:4-71.
43. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. 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*. 2018;45 Suppl 20:S162-S70.
44. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, Feres M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res*. 2020;34(suppl 1):e026.
 45. Bartold PM. Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):7-11.
 46. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(6):409-19.
 47. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:7-15.
 48. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*. 2003;32:11-23.
 49. Garaicoa-Pazmino C, Fretwurst T, Squarize CH, Berglundh T, Giannobile WV, Larsson L, Castilho RM. Characterization of macrophage polarization in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2019;46(8):830-9.
 50. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
 51. Sakalauskiene J, Giedrimiene D, Gleiznys D, Gleiznys A, Gleizniene R, Vitkauskiene A. Peripheral Blood Leukocytes Interleukin-1 Beta (IL-1beta) Cytokine Hyper-Reactivity in Chronic Periodontitis. *Med Sci Monit*. 2016;22:4323-9.
 52. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):57-80.
 53. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci*. 2019;11(3):30.
 54. Martinez-Aguilar VM, Carrillo-Avila BA, Sauri-Esquivel EA, Guzman-Marin E, Jimenez-Coello M, Escobar-Garcia DM, Pozos-Guillen A. Quantification of TNF-alpha in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7984891.
 55. Plemmenos G, Evangeliou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options. *Curr Med Chem*. 2021;28(15):3032-58.
 56. Toyman U, Tuter G, Kurtis B, Kivrak E, Bozkurt S, Yucel AA, Serdar M. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-beta in

- patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2015;50(1):44-51.
57. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1585-91.
 58. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int.* 2010;41(6):517-25.
 59. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
 60. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, et al. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20(3):225-31.
 61. Hagewald S, Bernimoulin JP, Kottgen E, Kage A. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2002;37(5):333-9.
 62. Sylenko HM, Skrypnikov PM, Sylenko YI, Pisarenko OA. Features of Development of Generalized Periodontitis in Persons with Secretory Immunoglobulin a Deficiency and Its Treatment (Literature Review). *Wiad Lek.* 2021;74(6):1510-4.
 63. Kakoei S, Hosseini B, Haghdoost AA, Sanjari M, Gholamhosseinian A, Afshar VF. Evaluation of Salivary Secretory Immunoglobulin A Levels in Diabetic Patients and Association with Oral and Dental Manifestations. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(4):e507-11.
 64. Mullarky E, Cantley LC. Diverting Glycolysis to Combat Oxidative Stress. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. *Innovative Medicine: Basic Research and Development.* Tokyo2015. p. 3-23.
 65. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014;24(10):R453-62.
 66. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):238-43.
 67. Tomofuji T, Irie K, Sanbe T, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, et al. Periodontitis and increase in circulating oxidative stress. *Japanese Dental Science Review.* 2009;45(1):46-51.
 68. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2005;40(5):378-84.
 69. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74.

70. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med.* 1991;91(3C):31S-8S.
71. Li N, Alam J, Venkatesan MI, Eiguren-Fernandez A, Schmitz D, Di Stefano E, et al. Nrf2 is a key transcription factor that regulates antioxidant defense in macrophages and epithelial cells: protecting against the proinflammatory and oxidizing effects of diesel exhaust chemicals. *J Immunol.* 2004;173(5):3467-81.
72. Baltacioglu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagun OS, Karabulut E, Akalin FA. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(2):317-26.
73. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1241-6.
74. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(2):255-64.
75. Pedersen A, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis.* 2018;24(8):1399-416.
76. Rosa L, Lepanto MS, Cutone A, Ianiro G, Pernarella S, Sangermano R, et al. Lactoferrin and oral pathologies: a therapeutic treatment. *Biochem Cell Biol.* 2021;99(1):81-90.
77. Courtois P. [Control of buccal peroxidases by a bacterial NADH-hypothiocyanite oxidoreductase]. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 1996;151(12):511-6.
78. Chojnowska S, Baran T, Wilinska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knas M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci.* 2018;63(1):185-91.
79. Haeckel R, Hanecke P. The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann Biol Clin (Paris).* 1993;51(10-11):903-10.
80. Yuan C, Ma Z, Tong P, Yu S, Li Y, Gallagher JE, et al. Peptidomic changes of saliva after non-surgical treatment of stage I/II generalized periodontitis. *Oral Dis.* 2022;28(6):1640-51.
81. Villiger M, Stoop R, Vetsch T, Hohenauer E, Pini M, Clarys P, et al. Evaluation and review of body fluids saliva, sweat and tear compared to biochemical hydration assessment markers within blood and urine. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):69-76.
82. Arora N, Avula H, Avula JK. The adjunctive use of systemic antioxidant therapy (lycopene) in nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a short-term evaluation. *Quintessence Int.* 2013;44(6):395-405.
83. Wozniewicz M, Nowaczyk PM, Kurhanska-Flisykowska A, Wyganowska-Swiatkowska M, Lasik-Kurdys M, Walkowiak J, Bajerska J. Consumption of cranberry functional beverage reduces gingival index and plaque index in patients with gingivitis. *Nutr Res.* 2018;58:36-45.

84. Singh N, Chander Narula S, Kumar Sharma R, Tewari S, Kumar Sehgal P. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2014;85(2):242-9.
85. Wasti J, Wasti A, Singh R. Efficacy of antioxidants therapy on progression of periodontal disease - A randomized control trial. *Indian J Dent Res*. 2021;32(2):187-91.
86. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig*. 2003;7(2):103-7.
87. Chapple IL, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SR, Whitehead TP. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*. 1997;34 (Pt 4):412-21.
88. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(2):167-72.
89. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(1):71-109.
90. Blanchard SB, Cox SE, Ebersole JL. Salivary IgA responses to *Porphyromonas gingivalis* in the cynomolgus monkey. 1. Total IgA and IgA antibody levels to *P. gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. 1991;6(6):341-9.
91. Guven O, De Visscher JG. Salivary IgA in periodontal disease. *J Periodontol*. 1982;53(5):334-5.
92. Harding J, Berry WC, Jr., Marsh C, Jolliff CR. Salivary antibodies in acute gingivitis. *J Periodontol*. 1980;51(2):63-9.
93. Lindstrom FD, Folke LE. Salivary IgA in periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 1973;31(1):31-4.
94. Sandholm L, Gronblad E. Salivary immunoglobulins in patients with juvenile periodontitis and their healthy siblings. *J Periodontol*. 1984;55(1):9-12.
95. Grahn E, Tenovou J, Lehtonen OP, Eerola E, Vilja P. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults. *Acta Odontol Scand*. 1988;46(2):67-74.
96. Chang E, Kobayashi R, Fujihashi K, Komiya M, Kurita-Ochiai T. Impaired salivary SIgA antibodies elicit oral dysbiosis and subsequent induction of alveolar bone loss. *Inflamm Res*. 2021;70(1):151-8.
97. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164-83.
98. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a salivary biomarker of bone loss in

- a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *J Periodontol.* 2009;80(1):106-13.
99. Gursoy UK, Kononen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvarinen K, Suominen-Taipale L, Knuuttila M. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009;36(11):922-7.
 100. Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1beta levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol.* 2011;82(9):1353-9.
 101. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):271-9.
 102. Frodge BD, Ebersole JL, Kryscio RJ, Thomas MV, Miller CS. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *J Periodontol.* 2008;79(10):1913-9.
 103. Aurer A, Jorgic-Srdjak K, Plancak D, Stavljenic-Rukavina A, Aurer-Kozelj J. Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll Antropol.* 2005;29(2):435-9.
 104. Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010;37(12):1068-74.
 105. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010;81(3):384-91.
 106. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 60-2.
 107. Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical treatment of periodontitis. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3 Suppl):76-86.
 108. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:55-71; discussion 90-1.
 109. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment. *Int J Esthet Dent.* 2014;9(2):251-67.
 110. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004;36:121-45.
 111. Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planing. *J Periodontol.* 2021;92(10):1370-8.
 112. Albeshri S, Greenstein G. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy for treatment of periodontitis: practical application of current knowledge. *Gen Dent.* 2022;70(5):12-9.

113. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 2:6-16.
114. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):203-17.
115. Shinwari MS, Tanwir F, Hyder PR, Bin Saeed MH. Host modulation therapeutics in periodontics: role as an adjunctive periodontal therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(9):676-84.
116. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40:144-63.
117. Gulati M, Anand V, Govila V, Jain N. Host modulation therapy: An indispensable part of perioceutics. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):282-8.
118. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001;25:77-88.
119. Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL, Rosing CK, Moreira MM, de Andrade GM, Carvalho Rde S. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2015;60(9):1203-14.
120. Chen E, Wang T, Tu Y, Sun Z, Ding Y, Gu Z, Xiao S. ROS-scavenging biomaterials for periodontitis. *J Mater Chem B*. 2023;11(3):482-99.
121. Mizutani K, Buranasin P, Mikami R, Takeda K, Kido D, Watanabe K, et al. Effects of Antioxidant in Adjunct with Periodontal Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8).
122. Santos-Buelga C, Gonzalez-Manzano S, Gonzalez-Paramas AM. Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? *Molecules*. 2021;26(18).
123. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112164.
124. Varela-Lopez A, Bullon P, Giampieri F, Quiles JL. Non-Nutrient, Naturally Occurring Phenolic Compounds with Antioxidant Activity for the Prevention and Treatment of Periodontal Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2015;4(3):447-81.
125. Hoseini A, Namazi G, Farrokhian A, Reiner Z, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Food Funct*. 2019;10(9):6042-51.
126. Brenjian S, Moini A, Yamini N, Kashani L, Faridmojtahedi M, Bahramrezaie M, et al. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(1):e13186.

127. Beijers RJ, Gosker HR, Sanders KJ, de Theije C, Kelders M, Clarke G, et al. Resveratrol and metabolic health in COPD: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2020;39(10):2989-97.
128. Hendouei F, Sanjari Moghaddam H, Mohammadi MR, Taslimi N, Rezaei F, Akhondzadeh S. Resveratrol as adjunctive therapy in treatment of irritability in children with autism: A double-blind and placebo-controlled randomized trial. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(2):324-34.
129. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109767.
130. Mongioi LM, La Vignera S, Cannarella R, Cimino L, Compagnone M, Condorelli RA, Calogero AE. The Role of Resveratrol Administration in Human Obesity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
131. Di Benedetto A, Posa F, De Maria S, Ravagnan G, Ballini A, Porro C, et al. Polydatin, Natural Precursor of Resveratrol, Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Int J Med Sci.* 2018;15(9):944-52.
132. O'Connor DJ, Wong RW, Rabie AB. Resveratrol inhibits periodontal pathogens in vitro. *Phytother Res.* 2011;25(11):1727-31.
133. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E1-8.
134. Zhen L, Fan DS, Zhang Y, Cao XM, Wang LM. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(2):221-8.
135. Wahab A, Gao K, Jia C, Zhang F, Tian G, Murtaza G, Chen J. Significance of Resveratrol in Clinical Management of Chronic Diseases. *Molecules.* 2017;22(8).
136. Ramirez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Munoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdu-Queralt A, Lamuela-Raventos RM. Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials. *Nutrients.* 2018;10(12).
137. Sharifi S, Moghaddam FA, Abedi A, Maleki Dizaj S, Ahmadian S, Abdolahinia ED, et al. Phytochemicals impact on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biofactors.* 2020;46(6):874-93.
138. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967;38(6):Suppl:610-6.
139. Nowicki D, Vogel RI, Melcer S, Deasy MJ. The gingival bleeding time index. *J Periodontol.* 1981;52(5):260-2.
140. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:72-7.
141. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric.* 2020;100(4):1392-404.

142. Merdol T. Standart yemek tarifeleri. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2003.
143. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/23225?SID=srch-srp-23225> [
144. Yang B, Chen Y, Shi J. Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine. *Chem Rev.* 2019;119(8):4881-985.
145. Orihuela-Campos RC, Tamaki N, Mukai R, Fukui M, Miki K, Terao J, Ito HO. Biological impacts of resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine on oxidative stress in human gingival fibroblasts. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(3):220-7.
146. Invernici MM, Salvador SL, Silva PHF, Soares MSM, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(10):1198-210.
147. Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000.* 2020;82(1):186-204.
148. Sufaru IG, Teslaru S, Pasarin L, Iovan G, Stoleriu S, Solomon SM. Host Response Modulation Therapy in the Diabetes Mellitus-Periodontitis Conjunction: A Narrative Review. *Pharmaceutics.* 2022;14(8).
149. Correa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RC, Cirano FR, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2017;52(2):201-9.
150. Cheng K, Wu Z, Gao B, Xu J. Analysis of influence of baicalin joint resveratrol retention enema on the TNF-alpha, SigA, IL-2, IFN-gamma of rats with respiratory syncytial virus infection. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(2):1305-9.
151. Hong JY, Lee JS, Choi SH, Shin HS, Park JC, Shin SI, Chung JH. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study for evaluating the effects of fixed-dose combinations of vitamin C, vitamin E, lysozyme, and carbazochrome on gingival inflammation in chronic periodontitis patients. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):40.
152. Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni S. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *J Periodontal Res.* 2020;55(1):61-7.
153. Babaei H, Forouzandeh F, Maghsoumi-Norouzabad L, Yousefimanesh HA, Ravanbakhsh M, Zare Javid A. Effects of Chicory Leaf Extract on Serum Oxidative Stress Markers, Lipid Profile and Periodontal Status in Patients With Chronic Periodontitis. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(6):479-86.
154. El-Sharkawy H, Elmeadawy S, Elshinnawi U, Anees M. Is dietary melatonin supplementation a viable adjunctive therapy for chronic periodontitis?-A randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2019;54(2):190-7.

155. Yue Y, Liu Q, Xu C, Loo WT, Wang M, Wen G, et al. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis. *Int J Biol Markers*. 2013;28(1):108-12.
156. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol*. 2018;87:115-24.
157. Munro CL, Grap MJ, Jablonski R, Boyle A. Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biol Res Nurs*. 2006;8(1):35-42.
158. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*. 2009;50:52-64.
159. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol*. 2000;27(7):453-65.
160. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Cespedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018;130(1):98-104.
161. Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. *Arch Oral Biol*. 1999;44(6):485-8.
162. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig*. 2008;12(4):345-52.
163. Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg*. 2019;17(4):309-17.
164. Colombo AP, Teles RP, Torres MC, Rosalem W, Mendes MC, Souto RM, Uzeda M. Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol*. 2005;76(5):778-84.
165. Lu H, He L, Jin D, Zhu Y, Meng H. Effect of adjunctive systemic antibiotics on microbial populations compared with scaling and root planing alone for the treatment of periodontitis: A pilot randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2022;93(4):570-83.
166. El-Sharkawy HM, Anees MM, Van Dyke TE. Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016;87(12):1418-26.
167. McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J, Laurell L. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a

- 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J Clin Periodontol.* 2006;33(2):141-50.
168. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):685-95.
169. Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:82-9; discussion 90-1.
170. Baghani Z, Basir Shabestari S, Karrabi M. Clinical attachment loss in the use of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in Stages II-IV Grade C molar-incisor periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(6):843-61.
171. Ryan ME. Clinical attachment level change as an outcome measure for therapies that slow the progression of periodontal disease. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(4 Suppl):162-71; discussion 72-4.
172. Chudzinska M, Rogowicz D, Wolowiec L, Banach J, Sielski S, Bujak R, et al. Resveratrol and cardiovascular system-the unfulfilled hopes. *Ir J Med Sci.* 2021;190(3):981-6.
173. Huyut Z, Sekeroglu MR, Balahoroglu R, Huyut MT. Characteristics of resveratrol and serotonin on antioxidant capacity and susceptibility to oxidation of red blood cells in stored human blood in a time-dependent manner. *J Int Med Res.* 2018;46(1):272-83.
174. Duyuran R, Çiçek H, Bincan B. RESVERATROLÜN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ. *Göbeklitepe Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;5(8):64-70.
175. Al-Ibraheem J, Zyara Y, Al-Quraine N, Abdulridha WM. Correlation between salivary immunoglobulin A and interleukin-1beta in smokers with dental caries. *F1000Res.* 2023;12:175.
176. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(11):1547-54.
177. Ben Lagha A, Andrian E, Grenier D. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol.* 2019;34(3):118-30.
178. Basu A, Masek E, Ebersole JL. Dietary Polyphenols and Periodontitis-A Mini-Review of Literature. *Molecules.* 2018;23(7).
179. Henskens YM, van den Keijbus PA, Veerman EC, Van der Weijden GA, Timmerman MF, Snoek CM, et al. Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystatins, albumin, amylase and IgA. *J Periodontal Res.* 1996;31(1):57-65.

180. Kejriwal S, Bhandary R, Thomas B, Kumari S. Estimation of levels of salivary mucin, amylase and total protein in gingivitis and chronic periodontitis patients. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):ZC56-60.
181. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38(5):434-41.
182. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, Zare Javid A. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology.* 2019;27(1):67-76.
183. Minagawa T, Okui T, Takahashi N, Nakajima T, Tabeta K, Murakami S, Yamazaki K. Resveratrol suppresses the inflammatory responses of human gingival epithelial cells in a SIRT1 independent manner. *J Periodontal Res.* 2015;50(5):586-93.
184. Rizzo A, Bevilacqua N, Guida L, Annunziata M, Romano Carratelli C, Paolillo R. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. *Cytokine.* 2012;60(1):197-204.
185. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, Fine N, Sheikh Z, Viniestra A, et al. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol.* 2018;89(5):586-95.
186. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2009;44(3):411-7.
187. Miller CS, King CP, Jr., Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(3):322-9.
188. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P, et al. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:411-28.
189. Gursoy UK, Kononen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvarinen K, Suominen AL, et al. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers.* 2011;30(6):299-305.
190. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RC, Pimentel SP, Cirano FR. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2013;84(10):e58-64.
191. Tamaki N, Cristina Orihuela-Campos R, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito HO. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant

- defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:222-9.
192. Farzanegan A, Shokuhian M, Jafari S, Shirazi FS, Shahidi M. Anti-histaminic Effects of Resveratrol and Silymarin on Human Gingival Fibroblasts. *Inflammation*. 2019;42(5):1622-9.
 193. Song X, Liu L, Peng S, Liu T, Chen Y, Jia R, et al. Resveratrol regulates intestinal barrier function in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *J Sci Food Agric*. 2022;102(3):1205-15.
 194. Mohideen K, Chandrasekaran K, Veeraraghavan H, Faizee SH, Dhungel S, Ghosh S. Meta-Analysis of Assessment of Total Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity in Patients with Periodontitis. *Dis Markers*. 2023;2023:9949047.
 195. Poljsak B, Fink R. The protective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:671539.
 196. Soufi FG, Sheervalilou R, Vardiani M, Khalili M, Alipour MR. Chronic resveratrol administration has beneficial effects in experimental model of type 2 diabetic rats. *Endocr Regul*. 2012;46(2):83-90.
 197. Nisha S, Bettahalli Shivamallu A, Prashant A, Shashikumar P, Ganganna A, Das D. Effect of non surgical periodontal therapy and vitamin C supplementation on total antioxidant capacity in patients with chronic generalised periodontitis - A randomised controlled trial. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023;13(4):511-6.
 198. Chopra A, Thomas BS, Sivaraman K, Prasad HK, Kamath SU. Green Tea Intake as an Adjunct to Mechanical Periodontal Therapy for the Management of Mild to Moderate Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(4):293-303.

8. EKLER

EK. 1. Etik Kurul Onay Belgesi

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler ve salya antioksidan ve iltihabi biyobelirteçleri üzerine etkileri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| | AÇIK ADRESİ | HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURULU 06100 Altındağ / ANKARA |
| | TELEFON | 0312 305 34 98 |
| | FAKS | 0312 310 05 80 |
| | E-POSTA | kliniketik@hacettepe.edu.tr |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Periodontoloji | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 4 | <input type="checkbox"/> | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | Diğer: Gıda takviye ürünleri ile yapılan klinik araştırma | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|--------------------------|-------------------------------------|------------|-------------------|--|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 23.12.2022 | 2.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 23.12.2022 | 2.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | 23.12.2022 | 2.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Türkan ELDEM

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler ve salya antioksidan ve iltihabi biyobelirteçleri üzerine etkileri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | | Açıklama |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | | SİGORTA | <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> | 23.12.2022 imza tarihli. |
| | BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | |
| | DİĞER: | <input type="checkbox"/> | |

| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 2023/01-02 (KA-22090) | Toplantı Tarihi: 17.01.2023 |
|-----------------|--|-----------------------------|
| | <p>Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Ezgi GÜLSOY'un uzmanlık tezi olan KA-22090 kayıt numaralı ve "Periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler ve salya antioksidan ve iltihabi biyobelirteçleri üzerine etkileri" başlıklı akademik amaçlı araştırma başvurusuna ait yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar; araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.</p> <p><i>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği ve Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu (Ek Madde 10) kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.</i></p> | |

| HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|--|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Türkan ELDEM |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | Araştırma ile ilişkisi | | Katılım | | İmzası: |
|---|--------------------------------------|--|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Prof. Dr. Türkan ELDEM Başkan | Farmasötik Biyoteknoloji | Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. M. Yıldırım SARA Başkan Yardımcısı | Tıbbi Farmakoloji | Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Erdem KARABULUT Bildirimlerden Sorumlu Üye | Biyoistatistik | Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi | E | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Nüket ÖRNEK BÜKEN | Tıp Tarihi ve Etik | Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Mehmet UĞUR | Biyofizik | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY | Ortopedi ve Travmatoloji | Memorial Ankara Hastanesi | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN | Periodontoloji | Hacettepe Üniv. Diş Hekimliği F. | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Nilgün KURUCU | Çocuk Sağlığı ve Hast. (Onkoloji) | Hacettepe Üniv. Kanser Enstitüsü | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Berk BURGU | Üroloji Çocuk Ürolojisi | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR | Farmakoloji | Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Av. Burcu DİLMEN | Avukat | Hacettepe Üniv. Hukuk Müşavirliği | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Tülay ATAÇ | Sivil Üye | Emekli | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Türkan ELDEM

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK. 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK SİSTEMİK RESVERATROL KULLANIMININ KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER VE SALYA ANTİOKSİDAN VE İLTİHABI BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Hekimin Beyanı

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yürütülen; **“Periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler ve salya antioksidan ve iltihabi biyobelirteçler üzerine etkileri”** isimli araştırmanın amacı, bir gıda takviyesi olan Resveratrol'un cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte kullanılmasının tedaviye etkisinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir. Eğer kabul ederseniz sizi de araştırmaya dahil etmek istiyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya toplam 64 kişi dahil edilecektir. Hastaların hangi tedavi yöntemini alacağı rastgele belirlenecektir. Size araştırmanın deneysel kısmı ile ilgili bilgi vermek istiyoruz. Diş eti hastalığına sahip ve genel sağlık durumu yerinde olan bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Bireyler iki gruba ayrıldıktan sonra bir grup sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi (SRP) alırken, diğer grup cerrahi olmayan periodontal tedaviye (SRP) ek olarak sistemik resveratrol verilerek tedavi edilecektir. Verilecek olan Resveratrol; herhangi bir ilaç değil, gıda takviye ürünüdür. Bu çalışmada kullanım amacımız sizin tedavinize ek olarak sistemik olarak destekleyici olması, inflamatuvar durumun azalmasına yardımcı olacağı ve dolayısıyla ağız içindeki tedavi sonuçlarını değerlendirdiğimiz parametrelerin daha iyi sonuçlar vereceği düşüncesidir. Bu hususta yapılan benzer çalışmalarda 4 haftalık resveratrol kullanımı sonucu bizim de değerlendireceğimiz benzer parametrelerde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu sebeple biz de 30 günlük kullanım sonucunda benzer iyileşme sonuçlarını hedeflemekteyiz. Size zaten rutin periodontal tedavi uygulanacağı için, ek olarak verilen takviyenin beklediğimiz etkilerini görmememiz durumunda hastalığınız ve tedavisi açısından herhangi bir risk bulunmamaktadır. Periodontal sağlığınız için gerekli görülen ileri

ya da alternatif tedaviler uygulanmaya devam edecektir. Tedavi sonrası rutin periodontal ölçümler yapılarak verileriniz takip formlarına kaydedilecektir. Bu takip formlarından elde edilen veriler diş eti sağlığınız ile ilgili değişimlerinizin değerlendirilmesi için karşılaştırılacaktır. Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır.

Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Araştırmacılar olarak kullanılacak olan materyalin her türlü istismarının önlenmesi için gereken dikkat ve özenin gösterileceğini taahhüt etmekteyiz. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya davet edilmenizden dolayı; diş eti hastalığınızın olması ve tedavi ihtiyacınızdır. Diş eti hastalığınızın tedavisi için araştırmamızda gerçekleştirdiğimiz tekniğin dışında sistemik antibiyotik veya lokal antimikrobiyal kullanılması, lazer uygulamaları veya fotodinamik tedaviler alternatif tedavi yöntemlerimizdir. Bu yöntemler de size uygulanacak tedavi yöntemleriyle benzerdir. Fakat bu tedaviler istenmeyen lokal ve genel yan etkilere neden olabilir ve bazıları pahalı yöntemlerdir. Araştırmada diş eti hastalığınızı tedavi etmek ve o bölgede uzun süreli tedavi sonuçları sağlamak en öncelikli klinik hedeflerimizdir. Ancak bu hedeften herhangi bir sapma olması durumunda sizi mutlaka detaylı olarak bilgilendireceğiz ve en uygun alternatif tedavi seçeneklerini uygulayacağız. Çalışmamız sizin ilk ağız içi muayeneniz yapıldıktan sonra 6 aylık bir sürede devam edecek, bu süreçte kontrollere gelmeniz istenecektir. Tedavinizin başarısız olması durumunda size herhangi bir tazminat verilmeyecektir fakat diş eti hastalığınızın tedavisinde kullanılmakta olan alternatif yöntemler (antibiyotik ve antiseptik kullanılması, cerrahi periodontal tedavi) ile oluşan o anki klinik koşullara göre tercih edilecek ve ilgili bölgeniz arzu edilen tedavi sonucuna ulaştırılmaya çalışılacaktır. Başarısızlık durumunda size en uygun alternatif tedaviler uygulanacaktır. Araştırma sırasında ihtiyaç olabilecek ulaşım, yemek gibi masraflarınız kendiniz tarafından karşılanacaktır. Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinirsek bunu sizinle paylaşıp sizi zamanında bilgilendireceğiz. Bu form sizin yasal haklarınızı ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermemektedir. Aynı şekilde bu form araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşımamaktadır.

Gönüllünün yer alma süreci:

Araştırmaya katılmak isterseniz ön değerlendirmenizi takiben klinik muayene, uygulamalar ve diş eti tedaviniz yapılacaktır. Ön muayenede kişisel bilgileriniz (cinsiyet, yaş ve kliniğe başvurma nedenleri) ve diş eti hastalığı ile ilgili bilgileriniz kaydedilecektir. Diş eti hastalığınız ile ilgili bilgiler toplanırken detaylı klinik değerlendirme yapılacaktır. Bu klinik değerlendirmeler; periodontal indeks ve tükürük örneği alınmasıdır. Bu işlemler uyuşturmaya gerek kalmadan yapılan ağrısız işlemlerdir. Tükürük örneği alınmasında 5 dk boyunca yutkunmadan bir kaba tükürmeniz istenecektir. Ölçümlerden sonra diş eti hastalığınızın tedavisi yapılacaktır. İlk olarak el aletleri kullanılarak diş taşlarınız temizlenecektir. Daha sonra gerekli olan dişlerinizde lokal anestezi altında kök yüzeyindeki diş taşları ve eklentiler diş yüzeyinden uzaklaştırılıp kök yüzeyi düzleştirilmesi (SRP) yapılacaktır. SRP bitiminden hemen sonra hastalar rastgele gruplara atanacaktır. Her iki grupta da SRP tedavisinden sonra herhangi bir ağrı kesici, gargara veya antibiyotik kullanmamanız önerilecektir. Şiddetli bir ağrı yaşadığınız durumda yalnızca parasetamol etken maddeli ağrı kesici kullanmanız gerekecektir. Çalışma süresi boyunca başka bir takviye edici gıda kullanmamanız gerekmektedir.

Rastgele dağılım sonucu dahil olduğunuz grup eğer SRP+Resveratrol (Test) grubu ise; aynı gün Resveratrol kapsülleri verilecektir.

Rastgele dağılım sonucu dahil olduğunuz grup eğer SRP grubu ise; tedaviye ek olarak herhangi bir şey verilmeyecektir.

250 mg'lık 30 kapsül içeren şişeden 2 adet (toplam 60 kapsül) Resveratrol takviyesi (VeNatura®) verilen test grubu hastalarından Resveratrol takviyelerini 1 ay (30 gün) boyunca günde 2 kere (250mg 2x1) günlük toplam 500 mg olacak şekilde oral olarak almaları istenecektir. Tedavi sonrası 1. ve 3. ayda yapılan kontrollerde muayene verileri ve tükürük örnekleri; 6. ayda da yalnızca muayene verileri elde edilecektir. Bu elde edilen veriler diş eti sağlığınız ile ilgili değişimlerinizin değerlendirilmesi için karşılaştırılacaktır. Analizler sadece yurt içinde yapılacak olup, sizden alınacak tükürük örnekleri araştırmadan sonra imha edilecektir.

İşlem sırasında / sonrasında doğabilecek riskler:

Klinik ölçümler ve tükürük örnekleri alımı sırasında oluşabilecek herhangi bir risk bulunmamaktadır. SRP yapılacak bölgeye lokal anestezi uygulaması sırasında sadece iğne giriş

esnasında batma benzeri bir rahatsızlık duyabilirsiniz, daha sonraki işlemlerde herhangi bir ağrı hissetmeyeceksiniz. SRP sonrasında zamanla azalacak derecede hassasiyet gibi rahatsızlıklar görülebilir. İşlem sonrasında geçici bir şişlik ve diş etinizde apse görülebilir. Resveratrolü size önerilen dozda (günde 500 mg) kullanmayıp, bu dozu aşmanız durumunda (günde 2–5 g) hafif bulantı ve ishal görülebilir.

Sorumluluklarınız:

Tedavi sonrası sizden; verilen kapsülleri belirtilen şekilde kullanmanız, besin tüketim formunu doldurmanız, size verilen oral hijyen talimatlarına uymanız ve kontrol randevularına düzenli olarak gelmeniz istenecektir. Önerilere uymamanız durumunda diş eti tedaviniz eksik kalacaktır. Bu süreçte ayırmanız gereken süreler yaklaşık olarak şu şekildedir: örnek alınan ilk muayene için 30 dk, 1.hafta kontrolü için 15 dk, periodontal tedavi (SRP) için 2-2,5 saat, tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aydaki kontrolleri için de 20’şer dakikadır. Çalışmadan bağımsız olarak size uygulanan periodontal tedavi ve takibi için de sizi rutin olarak bu sayıda ve benzer sürelerde görmekteyiz.

Randevulara gelmeme durumunda hekiminizi bilgilendirmeniz sizden istenecektir. Araştırmada görevli kişiler ve onlara 24 saat ulaşabileceğiniz Dt. Ezgi GÜLSOY’a ait no’lu telefon veya Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN’a ait no’lu telefon numaralarından, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir ters durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilirsiniz. Bilgilendirme yapmadan randevulara gelmemeniz durumunda çalışmaya katılımınız sona erdirilecektir.

Verilerin / bilgilerin saklanması ve paylaşımı:

Tüm tedavi süresince bilginiz dahilinde ağız içi muayene bilgileriniz alınacak ve değerlendirmeye dahil edilecektir. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlarınız gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimlerini bulunacaktır, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamanız durumunda söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Sonuçların yayınlanması:

Tedavi sonrası takiplerin değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkan sonuçların konuya özgü bir okuyucu kitlesine sahip bilimsel dergilerde yayınlanabilme olasılığı yüksektir. Yayın içerisinde size ait hiçbir kişisel bilgi yer almayacaktır.

Vazgeçme hakkı:

Bu araştırmaya katılımınız isteğinize bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Vazgeçmenizin ardından size ait veriler hemen imha edilecek ve bilgileriniz derhal silinecektir. Araştırmadan çekilmeye karar vererseniz lütfen bize bildirin. Sizden istenen kontrol seanslarına düzenli gelmemeniz, doktorunuzca yapılan ağız bakımı ve diğer önerilerine uymamanız ve sorumluluklarınızı yerine getirmemeniz durumunda, size tıbbi veya herhangi başka bir açıdan zarar vermeyecek şekilde araştırmaya katılımınız sona erdirilebilir.

Gönüllünün Beyanı

Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN, Prof. Dr. Erdem KARABULUT, Dr. Öğr. Üyesi Aylin AÇIKGÖZ PINAR, Araş. Gör. Dr. Esra BÜBER, Araş. Gör. Ezgi GÜLSOY tarafından gerçekleştirilecek olan **“Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Sistemik Resveratrol Kullanımının Klinik Periodontal Parametreler Ve Salya Antioksidan Ve İltihabi Biyobelirteçler Üzerine Etkileri”** araştırması hakkında bana bilgi verildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Ayrıca araştırmaya katıldığım için bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi

müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda;tel no'lu telefon numarası ile Dt. Ezgi GÜLSOY'a veya no'lu telefon numarası ile Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN'a Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Gönüllü ile görüşen hekim

Adı, soyadı, unvanı:

İmza:

Tarih:

EK. 3. Anamnez ve İndeks Formu

OLGU RAPOR FORMU

Hasta Dosya No:

Tarih:

Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Resveratrol Kontrol

Hasta grup numarası:

BASLANGIC

Sondlama Derinliği (PSD):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Klinik ataçman düzeyi (KAD):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Gingival İndeks (GI):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

DKZİ:

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Plak İndeksi (PI):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

TANI:

TOTAL TÜKRÜK MİKTARI:

TÜKRÜK AKIŞ HIZI:

Hasta Dosya No:

Tarih:

1. AY

Sondlama Derinliği (PSD):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Klinik ataçman düzeyi (KAD):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Gingival İndeks (GI):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

DKZİ:

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Plak İndeksi (PI):

| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

TOTAL TÜKÜRÜK MİKTARI:

TÜKÜRÜK AKIŞ HIZI:

Hasta Dosya No:

Tarih:

3. AY

Sondlama Derinliği (PSD):

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

Klinik ataçman düzeyi (KAD):

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

Gingival İndeks (GI):

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

DKZİ:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Plak İndeksi (PI):

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

TOTAL TÜKÜRÜK MİKTARI:

TÜKÜRÜK AKIŞ HIZI:

BESİN TÜKETİM FORMU

Besin tüketim kaydı-1. Gün

Dosya No:

Tarih:

| ÖĞÜNLER | BESİNİN ADI | TÜKETİLEN MİKTAR |
|---------|-------------|------------------|
| SABAHA | | |
| KUŞLUK | | |
| ÖĞLE | | |
| İKİNDİ | | |
| AKŞAM | | |
| GECE | | |

Besin tüketim kaydı-2. Gün

Dosya No:

Tarih:

| ÖĞÜNLER | BESİNİN ADI | TÜKETİLEN MİKTAR |
|---------|-------------|------------------|
| SABAH | | |
| KUŞLUK | | |
| ÖĞLE | | |
| İKİNDİ | | |
| AKŞAM | | |
| GECE | | |

Besin tüketim kaydı-3. Gün

Dosya No:

Tarih:

| ÖĞÜNLER | BESİNİN ADI | TÜKETİLEN MİKTAR |
|----------------|--------------------|-------------------------|
| SABAH | | |
| KUŞLUK | | |
| ÖĞLE | | |
| İKİNDİ | | |
| AKŞAM | | |
| GECE | | |

Besin tüketim kaydınızı **toplamda 3 gün, 1 günü hafta sonu** olacak şekilde yazınız.

Kaydın tutulması sırasında aşağıda yazılanlara dikkat etmeniz değerlendirme aşamasında daha doğru veriye ulaşılması için önem taşımaktadır.

- Su dışındaki tüm içeceklerin ve tüm yiyecekleri türleri ve miktarları ile yazmaya özen gösteriniz.
- Miktarların yazımı sırasında 1 tabak makarna vb. genel ifadeler yerine
 - pilav, makarna, kuru baklagil ve sebze yemekleri için yemek kaşığı,
 - 4 yemek kaşığı bulgur pilavı vb.
 - çorbalar için kepçe veya kase,
 - 2 kepçe sebze çorbası vb.
 - zeytin (siyah/yeşil) için adet
 - 4 adet yeşil zeytin, 2 adet siyah zeytin vb.
 - salata malzemeleri, meyveler (büyüklükleri ile birlikte, küçük boy, orta boy vb.) için adet,
 - 1 orta boy portakal, 2 yaprak marul, 1 küçük boy havuç ile yapılmış salata vb.
 - peynirler için,
 - 2 kibrit kutusu kadar beyaz peynir veya 1 kibrit kutusu kadar kaşar peyniri vb.
- **NOT:**
 - Tükettiğiniz besinleri evde veya dışarıda şeklinde yanına belirtiniz.
 - Evde kullanılan yağ çeşidini tuttuğunuz sayfaların en alt kısmına lütfen ekleyiniz.
 - Örneğin; yemeklerde ve kızartmalarda Ayçiçek yağı, salatalarda zeytinyağı, pilav/makarna da tereyağı vb. ayrıntılı belirtmeniz daha doğru analiz yapmamıza yardımcı olacaktır.

RESVERATROL TAKİP FORMU

Hasta Dosya No:

| | SABAH | AKŞAM |
|---------|-------|-------|
| 1. Gün | | |
| 2. Gün | | |
| 3. Gün | | |
| 4. Gün | | |
| 5. Gün | | |
| 6. Gün | | |
| 7. Gün | | |
| 8. Gün | | |
| 9. Gün | | |
| 10. Gün | | |
| 11. Gün | | |
| 12. Gün | | |
| 13. Gün | | |
| 14. Gün | | |
| 15. Gün | | |

| | SABAH | AKŞAM |
|---------|-------|-------|
| 16. Gün | | |
| 17. Gün | | |
| 18. Gün | | |
| 19. Gün | | |
| 20. Gün | | |
| 21. Gün | | |
| 22. Gün | | |
| 23. Gün | | |
| 24. Gün | | |
| 25. Gün | | |
| 26. Gün | | |
| 27. Gün | | |
| 28. Gün | | |
| 29. Gün | | |
| 30. Gün | | |

*** Her Resveratrol takviyesi aldığınız zamanı tabloda işaretleyiniz.**

EK. 4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.13.02-1045355
Konu : Klinik Araştırma [23-AKD-62]

14.03.2023

Sayın Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN
Hacettepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi: 27.02.2023 tarihli ve E-68869993-000-2205309 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

| | |
|------------------------------|--|
| Araştırmanın Adı: | Periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik resveratrol kullanımının klinik periodontal parametreler ve salya antioksidan ve iltihabi biyobelirteçleri üzerine etkileri |
| Prof. Dr. Tülay ŞAHİN | Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN |
| Koordinatör Merkez: | Hacettepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı |
| Onay Veren Etik Kurulun Adı: | Hacettepe Üniversitesi KAEK |

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: ZW56M0FySHY3M0FySHY3S3k0ZW56ZmxX

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@titek.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titek.gov.tr>

Keşif Adresi: titek@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

tarikh ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

| Dokümanın Adı | Tarih | Versiyon No |
|-------------------------------------|------------|-----------------------|
| Protokol | 23.12.2022 | 2.0 |
| Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | 23.12.2022 | 2.0 |
| Olgu Rapor Formu | 23.12.2022 | 2.0 |
| Bütçe | 23.12.2022 | - |
| Etik Kurul Kararı | 17.01.2023 | 2023/01-02 (KA-22090) |

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: ZW56M0FySHY3M0FySHY3S3k0ZW56ZmxX

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@titek.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titek.gov.tr>

Keş Adresi: titek@hs01.kep.tr



EK. 5. Tez Orjinallik Belgesi



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ezgi Gülsoy Marhan
 Ödev başlığı: Quick Submit
 Gönderi Başlığı: PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODO...
 Dosya adı: TEZZ_11_ARALIK_ezgi.docx
 Dosya boyutu: 46.38M
 Sayfa sayısı: 98
 Kelime sayısı: 21,248
 Karakter sayısı: 145,610
 Gönderim Tarihi: 12-Ara-2023 11:23ÖÖ (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2256642960



PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK SİSTEMİK RESVERATROL
KULLANIMININ KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER VE
SALYA ANTİOKSİDAN VE İLTİHABİ BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE
ETKİ

ORJİNALLİK RAPORU

| | | | |
|-------------------|---------------------|----------|------------------|
| % 9 | % 9 | % | % |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|----------|---|-------------|
| 1 | acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı | % 4 |
| 2 | nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı | % 1 |
| 3 | openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | % 1 |
| 4 | istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı | % 1 |
| 5 | www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 6 | openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 7 | dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 8 | docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı | |

9. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

| | |
|------|--------------------------------|
| A.1. | Adı soyadı: Ezgi GÜLSOY MARHAN |
| A.2. | Doğum tarihi ve yeri: |
| A.3. | Yabancı dil bilgisi: |
| A.4. | Görev yeri: |
| A.5. | E-posta adresi: |
| A.6. | Telefon: |

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

| | |
|------|---|
| B.1. | Mezun olduğu üniversiteyi / fakülteyi lütfen belirtiniz: : Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi |
| B.2. | Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2018 |
| B.3. | Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi |

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

| | | | |
|--------------|---|----------------|------------------------|
| C.1. | Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: | | |
| GÖREV DÖNEMİ | ÜNVAN | BÖLÜM | ÜNİVERSİTE |
| 2020- | Araştırma Görevlisi | Periodontoloji | Hacettepe Üniversitesi |

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.

| | |
|------|--|
| D.1. | İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: |
| D.2. | Varsa, araştırmacı olarak katılım sağlanan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: |
| D.3. | Varsa, izleyici (monitör) olarak katılım sağlanan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: |

| | |
|-------------|--|
| D.4. | Varsa, saha görevlisi olarak katılım sağlanan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: |
| D.5. | Varsa, araştırma eczacısı olarak katılım sağlanan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: |

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

| | |
|---------------|----------------------------|
| E.2. | Özgeçmiş Sahibi |
| E.2.1. | El yazısıyla adı soyadı: |
| E.2.2. | Tarih (gün/ay/yıl olarak): |
| E.2.3. | İmza: |