

# Fitokimyasallardan Polifenollerin Periodontal Duruma Etkisi

## Effects of Polyphenolic Compounds From Phytochemicals on Periodontium

Duygu Durmuş<sup>1</sup>, Çiğdem Coşkun Türer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Sakarya

<sup>2</sup> Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Zonguldak

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Duygu Durmuş**

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Mithatpaşa Mah. Adnan Menderes Cad. No:112/b Adapazarı/Sakarya

T: +90 505 297 53 16 E-mail: [duygudurmus@sakarya.edu.tr](mailto:duygudurmus@sakarya.edu.tr)

Orcid:

**Duygu Durmuş** <https://orcid.org/0000-0002-2022-2474>

**Çiğdem Coşkun Türer** <https://orcid.org/0000-0003-3856-4218>

Geliş Tarihi / Received : 22.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 19.11.2018

Durmuş D, Türer Ç. C. Fitokimyasallardan Polifenollerin Periodontal Duruma Etkisi  
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(3):138-145.

### Özet

Periodontitis, yüksek prevalans gösteren, dental plak mikroorganizmaları ve konak cevabı arasındaki ilişkinin sebep olduğu dişleri destekleyen dokuların yıkımı ve diş kayıpları ile sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Günümüze kadar periodontal hastalıkların tedavi edilebilirliği ya da periodonsiyumun sağlığını korumak amacıyla birçok geleneksel bitkisel tedavi üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve özellikle de güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı fenolik bileşikler içeren gıdalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Polifenoller çok reaktifler ve meyve, sebze ve tam tahıllı ürünlerde bol bulunur. Bu derlemenin amacı periodontal hastalıkların tedavisi için araştırılan bazı bitkisel ekstraktların gözden geçirilmesini sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler Periodontal hastalık, antioksidan, fenolik bileşikler

### Abstract

Periodontitis is a chronic inflammatory disease with high prevalence that occurs due to the interaction between dental plaque microorganisms and host defenses and results in destruction of supporting tissue of teeth and tooth loss. Until today there have been many studies about traditional herbal treatments to treat periodontal diseases or to keep periodontium healthy, and these studies focused especially on food that contains phenolic compounds. Polyphenols are reactive metabolites and are found in abundant in fruits, vegetables and wholegrain products. The aim of this review is to evaluate the effects of certain plant extracts on the treatment of periodontal diseases.

Key Words Periodontal diseases, antioxidant, phenolic compounds



Journal of BSHR  
2018;2(3):138-145

**DURMUŞ, TÜNER**  
Fitokimyasallardan Polifenollerin  
Periodontal Duruma Etkisi

## Küresel Durum

Periodontal hastalık, patojenik bakteriler ile konak immüno-inflamatuvar yanıt arasındaki karmaşık ilişkiden kaynaklanan dişleri destekleyen dokuların kronik inflamatuvar bir hastalığıdır<sup>1</sup>. Birincil eti-yolojik ajan, subgingival biyofilm içerisindeki ağırlıklı olarak gram-negatif anaerobik veya fakültatif bakterilerdir. Mikroorganizmalar başlatıcı ajanlar olmasına rağmen, hastalığın gelişmesi ve ilerleme-sinden daha çok immün yanıt sorumlu tutulmaktadır<sup>2</sup>. Hastalığın ilerlemesi, sitokinler, büyüme fak-törleri, reaktif oksijen türleri (ROT), matriks metalloproteinazlar ve bunların inhibitörleri ve düzenle-yicileri gibi proinflamatuvar mediyatörlerden oluşan etkileşimli moleküler yol ağlarını içermektedir<sup>3</sup>. Periodontal hastalıkların tedavi edilmesindeki temel prensip, bakteriyel dental plağın mekanik eliminasyonu ve bu plağın oluşumunu kolaylaştıran faktörlerin uzaklaştırılmasıdır. Mikroorganiz-maların dokuya penetre olabilmeleri ya da periodontal enstrumanların her bölgeye ulaşamaması sebebiyle mekanik periodontal tedavi her zaman başarı ile sonuçlanamayabilir. Buradaki periodon-tal patojenler hastalığın tekrarlanmasında bir risk faktörü olarak görülmektedir<sup>4</sup>. Ek olarak genetik çevresel ve kazanılmış faktörler, bu patojenlere karşı oluşturulan konak cevabını modifiye etmek-tedir. Bu durum her hastada konak cevabının hastalığın yıkım şiddetinin ve ilerleme hızının farklı olmasına neden olmaktadır<sup>5</sup>.

Periodontitis subgingival biyofilm tarafından başlatılmaktadır ve sonrasında doku yıkımı bu organiz-malara karşı gelişen anormal konak cevabı ile devam ettirilmektedir<sup>6-7</sup>. Periodontitis fenotipi, nö-trofilik polimorfonükleer lökositlerden fazla salınan serbest oksijen radikallerini ve nötrofil elastazı gibi proteolitik enzimlerin fazla salınımını içeren hiperinflamasyon ile karakterizedir<sup>8,9</sup>. Günümüzde periodontitis patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı gösteren kanıtlar bulunmaktadır<sup>10</sup>. Oksi-datif stres ilk olarak Sies tarafından öncesinde sağlıklı durumda olan hücre ve dokularda, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki fizyolojik dengenin bozulması olarak tanımlanmıştır<sup>11</sup>. Lipit pe-roksidasyonu ve hücre membranının yıkımının başlatılması yoluyla ROT'un direk periodontal doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir<sup>11-13</sup>.

Her gün hücre başına 1-3 milyon reaktif ürün üretildiği tahmin edilmektedir bu durum göz önüne alındığında antioksidan savunma sistemlerin sağlıklı durumun sürdürülebilmesi için olan önemi daha iyi anlaşılmaktadır<sup>14</sup>. Bu nedenle, oksidatif stresin periodontitisin güçlü bir özelliği olduğu ve bu nedenle doku hasarı mekanizmalarının ve potansiyel olarak yeni terapötik stratejilerin ortaya çıkarılmasında antioksidan savunma sistemlerinin önemli hale geldiği görülmektedir.

Günümüzde periodontal hastalıkların patogenezinde konak faktörü daha fazla ön plana çıkmakta-dır. Bu nedenle tedavi stratejileri arasına konak modülasyonu da eklenmiştir<sup>15-17</sup>. Konak modülas-yonu periodontopatojenler ile konak yanıtının ilişkisi sonucu oluşan doku harabiyetini modifiye etmek ya da en aza indirmek amacıyla antiinflamatuvar mediyatörler lehine geliştirilen bir tedavi planlamasıdır<sup>17,18</sup>. Konak modülatör olarak non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar, bifosfonatlar ve tetrasiklin türevleri gibi farmakolojik ajanların kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Di-ğerlerinin yan etkilerinden dolayı bugüne kadar periodontal hastalıkların tedavisinde günümüzde kullanılan tek sistemik medikasyon sub-antimikrobiyal doz doksisisiklidir<sup>19</sup>. Periodontal hastalıklar hem bakteriyel enfeksiyonlarla hem de konak faktörleri ile ilişkili olduğundan; antibakteriyel teda-vilerin kullanılması enfekte dokuların iyileştirilmesi ve konak modülasyonu amacı için uygun bir yöntem olarak görülmektedir. Sistemik antibiyotik uygulanarak yapılan konvansiyonel tedavilerdeki en önemli problemler, gerekli olmamasına rağmen tüm vücuda dağılması ve aynı zamanda toksisite

problemlerine yol açmasıdır<sup>20</sup>.

Bitkisel ilaçların bir çok terapötik faydalara sahip olduğu düşünülmektedir. Dünya nüfusunun %80'i temel sağlık bakımı için bitkisel ilaçları kullanmaktadır<sup>21</sup>. Bitkisel ürünler, geniş biyolojik etkinlik, daha yüksek güvenlik seviyesi ve daha düşük maliyet nedeniyle konvansiyonel ilaçlara göre daha fazla tercih edilmektedir. İlave olarak, konvansiyonel ilaçların çeşitli yan etkilere neden olduğu bilinmektedir ve devamlı antibiyotik kullanımına bağlı olarak ilaçlara karşı direnç gelişmiştir. Bu nedenle, hastalıklara karşı bitkisel ilaçların kullanımı giderek artmaktadır<sup>22</sup>.

Hastalık süresi boyunca periodontal tedavi hem cerrahi hem de cerrahi olmayan bir prosedürü içerir. Çeşitli antimikrobiyal ve kemoterapik maddeler periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve test edilmiştir. Multifaktöriyel etiyojisi ve kompleks hastalık süreci nedeniyle periodontitisin tedavisinde hala zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, bitkisel ilaçların, antimikrobiyal, antioksidan, antiseptik, antiinflamatuvar ve antikollajenaz gibi etkilerinden yararlanılmaya çalışılmaktadır<sup>23</sup>.

### **Polifenol Bileşikler**

Meyve, sebze ve tahıllar gibi bitkisel kaynaklı besinlerde bulunan tek başlarına besin değeri taşımayan biyoaktif bitki bileşenleri fitokimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda, hastalıkların bazı besinlerle doğal yollardan önlenmesi ve bu hastalıkların tedavisindeki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaların olumlu sonuçlanmasıyla; araştırmalar özellikle fitokimyasallar üzerine yoğunlaşmıştır<sup>24-27</sup>.

Polifenoller meyvelerde daha çok olmak koşuluyla hemen hemen tüm meyve ve sebzelerde değişen oranlarda bulunmaktadır. Fenol oksidaz enzimi nedeniyle bu aktif fitobesinler enzimatik renk esmerleşmesine neden olarak, sebzelerin renkleri üzerinde etkilidirler.

Antioksidan etkinliklerini serbest radikalleri bağlayarak ya da yapılarındaki demiri indirgeyerek göstermektedirler. Yapılan çalışmalarda günlük diyetle tüketilen 1 gr polifenolik bileşiklerin vitamin C tüketimine göre 10 kat daha fazla antioksidatif etkinlik gösterdiği belirtilmiştir<sup>28</sup>.

Polifenoller, hidroksil grupları olan aromatik halkalar içeren çeşitli fenol gruplarının varlığı ile karakterize fitokimyasallardır<sup>29</sup>. 6 ana gruba ve alt gruplarına ayrılmaktadır<sup>30</sup> (Tablo1).



Journal of BSHR  
2018;2(3):138-145

**DURMUŞ, TÜNER**  
Fitokimyasallardan Polifenollerin  
Periodontal Duruma Etkisi

Polifenoller		Buldukları Gıda Kaynakları
Fenolik Asitler	Ellajik asit	Ceviz, Çilek, Yaban mersini, nar, üzüm
	Gallik asit	Çay, mango, çilek, soya, Zeytin, Zeytin yağı
	Kaffeik asit	Yaban mersini, Kivi, Erik, kiraz, elma
Flavonoidler	Flavonlar	Bütün bitkilerde
	Flavonoller (Kuersetin, kaemferol, kuersatagetin)	Soğan, sarımsak, brokoli, lahan, pırasa, kakao, Elma, Üzümü meyveler, Zeytin yağı
	Flavanoller (Kuersetin, kaemferol, kuersatagetin)	Yeşil çay, şeftali, elma, şarap
	Flavanonlar	Portakal, Greyfurt, limon, mandalina, Zeytin, Zeytin Yağı
	İsoflavonlar	Soya ve çeşitli baklagiller
Antosiyaninler	Çilek, Renkli meyveler, siyah üzüm, Şarap, Pempe zeytin	
Lignan Bileşikleri	Keten tohumu (en zengin),	
Koumarinler	Çilek, Yaban Mersini, Kayısı, Kiraz, tarçın, Meyan kökü	
Tanenler	Isırgan, çay, üzümü meyveler, Zeytin,	
Stilbenler	Üzüm zarı, kırmızı şarap, Çerezler (badem, ceviz vb.) ve bazı orman meyveleri	

### **Birtakım Fenolik Bileşikler**

#### **Yeşil Çay**

Yeşil çay taze çay yapraklarının kurutulması ile üretilir. Kateşinler olarak adlandırılan karakteristik polifenolik bileşikler içerir. Oksitlenmemiş ve fermente edilmemiş bir üründür ve önemli bir antioksidan kaynağıdır<sup>31</sup>. Birçok sağlıkla ilgili avantajı, içerdiği polifenoller sayesinde. Aynı zamanda karetonoidler, tokoferol (vitamin E türevi) ve vitamin C gibi antioksidanları ve antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak görev yapan çinko, selenyum ve mangan gibi mineralleri de içermektedir. Yeşil çay kateşinlerinin vitamin C ve vitamin E'den birkaç kat fazla antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Yeşil çay içeren diğ macunlarının periodontal lezyonlarda inflamatuvar infiltratı azaltmada ve gingival oksidatif stresi önlemede etkili olduğu bildirilmiştir<sup>33</sup>.

Yapılan çalışmalarda günlük yeşil çay tüketim miktarı ve periodontal cep sondlama derinliği, sondlamada kanama ve klinik ataçman kaybı gibi periodontal parametreler arasındaki ilişki incelenmiş ve yeşil çay tüketimi ile periodontal sağlık arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur<sup>34</sup>. Ayrıca başka çalışmalarda kollojenaz aktivitesini ihhabe ettiği ve önemli bir periodontopatojen olan Porforomonas gingivalis konsantrasyonunu azalttığı tespit edilmiştir<sup>35,36</sup>. Yeşil çay bileşenleri, oksidatif stresi azaltarak periodontal hastalıklarda tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir<sup>33-37</sup>.

#### **Üzüm Çekirdeği**

Üzüm çekirdeği ekstresi veya Vitis vinifera yüksek seviyelerde prosiyanidin içerir<sup>38,39</sup>. Proantosiyaniidiner, kardiyoprotektif, antioksidan ve hipolipidemik etkileri nedeniyle biyoaktif bileşikler olarak kabul edilen bir çeşit fenolik yapılarıdır<sup>39-42</sup>. Ayrıca antiinflamatuvar, antiartritrik ve antitümör özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir<sup>43</sup>. İn vitro yapılan bir çalışmada üzüm çekirdeğinin antioksidan özelliği olduğu gözlenmiştir. Ayrıca P. Gingivalis ve Fusubakterium nukleatum'a karşı etkili olduğu



bildirilmiştir<sup>44</sup>. Proantosiyanidin, hücre içi ve hücre dışı kollajenazı inhibe ederek kollajen yıkımını azaltabilir ve bu nedenle periodontitisin ilerlemesini önleme potansiyeline sahip olabilir<sup>45,46</sup>.

### **Sumak**

*Rhus coriaria* ya da sumak, tanenler, flavonoidler, biyoflavonoidler, rezinler ve esansiyel yağlar içerir<sup>47</sup>. Antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri nedeniyle bitkisel medikaman olarak geniş çapta kullanım alanı olan iyi bilinen bir baharattır<sup>48</sup>. Sumak ekstratlarının invitro çalışmalarda lipid peroksidasyonu önleyerek antioksidatif etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>49,50</sup>. Deneysel periodontitisle ilgili bir çalışmada ise oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı, kemik kaybını önlediği belirtilmiştir<sup>51</sup>. Periodontal hastalıklarda gingival inflamasyonun azalması ve yara iyileşmesi üzerine pozitif etkileri bulunmuştur. Uygulandığı bölgede antimikrobiyal ve antikoagülan etkinliğini içerdiği bol miktarda tanenden kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>52,53</sup>. Ek olarak içerdiği tannik asit nedeniyle periodontopatojen olan *Porphyromonas gingivalis*, *Bakteroides intermedia* ve *Treponema denticola*'nın proteolitik aktivitesini baskıladığı rapor edilmiştir<sup>54</sup>.

### **Zerdeçal**

Hindistan, tıbbi amaçlar için bitkileri kullanma konusunda zengin bir tarihe sahiptir. *Curcuma longa* ya da zerdeçal, geleneksel Hint tıbbında kullanılan yaygın bir antiseptiktir ve birçok kronik inflamatuvar hastalığın tedavisinde tıbbi amaçlı kullanılmıştır<sup>55-58</sup>. Zerdeçalın esas sarı biyoaktif bileşeni olan curcuminin, geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip olduğu gösterilmiştir<sup>59</sup>.

Literatür raporları, curcumin'in antiinflamatuvar ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ve bunun subgingival ajan olarak kullanıma potansiyeli olabileceğini ortaya koymuştur<sup>59,60</sup>. Serbest radikallere karşı güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir<sup>61</sup>. Yapılan çalışmalar zerdeçal içeren gargaraların da klorheksidin içeren gargaralar kadar gingivitis önlemede ve mekanik plak kontrolü sağlamada etkili bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir<sup>62,63</sup>. Curcuminin toll like reseptörlerinin aktivitesini baskılaması yoluyla, periodontitiste yıkımın durdurulmasında ya da sınırlandırılmasında tedavi amacıyla kullanıma potansiyeli olabileceğini düşündürmüştür. Periodontal hastalıklarda lokal uygulanan curcuminin antiinflamatuvar olarak etki gösterdiği, fibroblastik hücre sayısını arttırdığı ve mikrobiyal parametrelerde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir<sup>64-66</sup>.

### **Kakao**

Kakao birtakım fenolik bileşiklerden oluşur. Bu bileşiklerden dolayı kakaonun antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojenik ve antimikrobiyal amaç ile kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır<sup>67,68</sup>. Ayrıca, kakaonun kardiyovasküler, immün sistem, nöral sistem ve cilt üzerinde de yararlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>69-72</sup>. Farklı çalışmalarda kakaonun antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri değerlendirilerek, kakaonun periodontal duruma olumlu etkisi kanıtlanmıştır. Kakaodan zenginleştirilmiş diyetin oksidatif stresi azaltarak periodontitisin sınırlandırılabilceği gösterilmiştir<sup>73</sup>. Yine kakao ve bitter çikolata tüketiminin, sitokin sekresyonunun düzenlenmesi aracılığıyla periodontal hastalık riskinin azaltılabileceği öne sürülmektedir<sup>67</sup>.

### **Propolis**

Propolis, bal arılarının canlı bitkilerden topladığı ve kovanlarının yapımında kullandığı yapışkan reçineli bir materyaldir<sup>74</sup>. Tanenler, flavonoidler ve uçucu yağlar gibi propolisin bazı bileşenleri, farmakolojik özellikler ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, bakteri hücre duvarı ve lipopolisakkarit gibi spesifik



Journal of BSHR  
2018;2(3):138-145

**DURMUŞ, TÜNER**  
Fitokimyasallardan Polifenollerin  
Periodontal Duruma Etkisi



Journal of BSHR  
2018;2(3):138-145

**DURMUŞ, TÜZER**  
Fitokimyasallardan Polifenollerin  
Periodontal Duruma Etkisi

yapılar üzerinde etki gösterir ve oral biyofilmin protein içeriğini azaltır<sup>75,76</sup>.

Propolis, antibakteriyel, antiinflamatuvar, immunomodülatör, antioksidan, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engelleyici ve yara iyileşmesini hızlandırıcı ve rejeneratif etkileriyle dikkat çekmektedir<sup>77-82</sup>. Antiarthritis, antidiyabetik, antitümör gibi özellikleriyle de kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de çalışmalara konu olmuştur<sup>83-85</sup>. Periodontolojide etken mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir<sup>86</sup>. İn vitro periodontal ligament fibroblastlarının proliferasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir<sup>87</sup>. Propolisin, deneysel periodontitis modelinde alveoler kemik yıkımını azalttığı ve periodontitisi sınırladığı bildirilmiştir<sup>88</sup>. Diyabet ve periodontitisle ilgili başka bir klinik çalışmada ise propolis kullanılan grupta cep derinliğinde azalmanın ve ataçman kazancının daha fazla olduğu belirtilmiştir<sup>89</sup>.

### **Sarımsak**

Sarımsak (*Allium sativum*) bitkisel medikaman olarak uzun zamandır birbirinden farklı tıbbi durumlarda kullanılmıştır. Etkinliğini yapısındaki organosülfür ve fenolik bileşikler üzerinden göstermektedir. Fenolik bileşiklerin çoğunluğunu kafeik asit ve kuersetinin oluşturduğu tespit edilmiştir<sup>90</sup>. Kardiyovasküler hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda sarımsağın koroner kalp hastalıkları riskini azalttığı ve kolesterol seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir<sup>91,92</sup>. Diyabetik hastalarda barsaktan glukoz emilimini azaltarak antidiyabetik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır<sup>93</sup>. Sarımsağın antikanserojenik, antitümör ve immün sistemi güçlendirici etkileri de mevcuttur<sup>94</sup>.

İçerdiği polifenoller, organosülfür bileşikleri ve selenyumun güçlü antioksidatif özeliği vardır. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında sarımsağın antioksidan enzimlerin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir<sup>95,96</sup>. Ayrıca periodontal hastalıklarla ilgili yapılan bir çalışmada etken mikroorganizma olan *P. gingivalis* 'etkili olduğu belirtilmiştir<sup>97</sup>.

### **Sonuç**

Özetle, günümüzde antibiyotik kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkiler, ya da antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle, bitkisel ekstratlar üzerine çalışmalara odaklanılmıştır. Özellikle fenolik bileşikleri içeren bitkisel gıdaların tüketimi periodontal sağlığın korunmasına yardımcı olabilir. Periodontal hastalık ile ilgili yapılan birçok deneysel çalışma umut verici olsa da hem bu çalışmalar daha fazla veriler ile desteklenmeli hem de insanlar üzerinde çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



Journal of BSHR  
2018;2(3):138-145

**DURMUŞ, TÜZER**  
Fitokimyasallardan Polifenollerin  
Periodontal Duruma Etkisi

- Offenbacher S, Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*, 1996; 1(1), 821-78.
- Leppilähti J M, Ahonen M M, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto V J, Mäntylä P, Oral rinse MMP 8 point of care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral diseases*, 2011; 17(1), 115-22.
- Birkedal-Hansen H, Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1993; 64(5s), 474-84.
- Haffajee A D, Socransky S S, Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 1994; 5(1), 78-11.
- Salvi G E, Lang N P, Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 2005; 32, 108-29.
- Page R C, Kornman K S, The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997; 14(1), 9-11.
- Madianos P N, Bobetsis Y A, Kinane D F, Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005; 32, 57-71.
- Gustafsson A, Åsman B, Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fe receptor stimulation. *Journal of clinical periodontology*, 1996; 23(1), 38-44.
- Figueredo C M S, Gustafsson A, Åsman B, Bergström K, Increased release of elastase from in vitro activated peripheral neutrophils in patients with adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 1999; 26(4), 206-11.
- Chapple I L, Matthews J B, The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 2007; 43(1), 160-232.
- Sies H, Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 1997; 82(2), 291-95.
- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran C R, Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*, 2005; 10(2), 255-64.
- Tsai CC, Chen H S, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC, Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 2005; 40(5), 378-84.
- Ames B N, Shigenaga M K, Hagen T M, Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993; 90(17), 7915-22.
- Lamster I B, Novak M J, Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1992; 3(1): 31-60.
- Löe H, Theilade E, Jensen S B, Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontology*, 1965; 36(3): 177-87.
- Baltacıoğlu E, Kehribar M A, Yuva P, Alver A, Atagün Ö S, Karabulut E, Akalin F A, Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 2014; 85(2): 317-26.
- Elavarasu S, Sekar S, Murugan T, Host modulation by therapeutic agents. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2012; 4(Suppl 2): 256.
- Newman M G, Takei H, Klokkevold P R, Carranza F A, Carranza's Clinical Periodontology., in Carranza's Clinical Periodontology. 2015, W.B.: Philadelphia. p. 525-6
- Steinberg D, Friedman M, Sustained release drug delivery devices for treatment of dental diseases. *Drug delivery devices: Fundamentals and applications*. New York: Marcel Dekker, 1998; 491-515.
- Robinson M M, Zhang X, The world medicines situation 2011, traditional medicines: Global situation, issues and challenges. Geneva: World Health Organization, 2011; 1-4.
- Tambekar D H, Dahikar S B, Lahare M D, Antibacterial potentials of some herbal preparations available in India. *Res J Med Med Sci*, 2009; 4: 224-7.
- Ramesh A, Varghese S S, Doraiswamy J N, Malaipappan S, Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *Journal of interventional ethnopharmacology*, 2016; 5(1): 92.
- Steinmetz K A, Potter J D, Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *Journal of the American dietetic association*, 1996; 96(10): 1027-39.
- Hasler C M, Functional foods: benefits, concerns and challenges—a position paper from the American Council on Science and Health. *The Journal of nutrition*, 2002; 132(12): 3772-81.
- Dillard C J, German J B, Phytochemicals: nutraceuticals and human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000; 80(12): 1744-56.
- Biesalski H K, Nutraceuticals: the link between nutrition and medicine. In *Nutraceuticals in health and disease prevention*, 2001; pp. 17-42. CRC Press.
- Scalbert A, Johnson I T, Saltmarsh M, Polyphenols: antioxidants and beyond-. *The American journal of clinical nutrition*, 2005; 81(1): 215-17.
- Boudet A M, Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochemistry*, 2007; 68(22-24): 2722-35.
- Shahidi F, Naczek M, Griffiths W, Food phenolics: Sources, chemistry, effects, applications. *Trends in Food Science and Technology*, 1996; 7(7): 243.
- Yang C S, Landau J M, Effects of tea consumption on nutrition and health. *The Journal of nutrition*, 2000; 130(10): 2409-12.
- Rice-evans C A, Miller N J, Bolwell P G, Bramley, P M, Pridham J B, The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free radical research*, 1995; 22(4): 375-83.
- Manuyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, et al., Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Archives of oral biology*, 2011; 56(1): 48-53
- Kushiya M, Shimazaki Y, Murakami M, Yamashita Y, Relationship between intake of green tea and periodontal disease. *Journal of periodontology*, 2009; 80(3), 372-377.
- Makimura M, Hirasawa M, Kobayashi K, Indo J, Sakanaka S, Taguchi T, Otake S, Inhibitory effect of tea catechins on collagenase activity. *Journal of periodontology*, 1993; 64(7): 630-36.
- Sakanaka S, Aizawa M, Kim M, Yamamoto T, Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, *Porphyromonas gingivalis*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1996; 60(5): 745-49.
- Narotzki B, Reznick AZ, Aizenbud D, Levy Y, Green tea: a promising natural product in oral health. *Archives of oral biology*, 2012; 57(5), 429-435.
- Terral J F, Tabard E, Bouby L, Ivorra S, Pastor T, Figueiral I, et al., Evolution and history of grapevine (*Vitis vinifera*) under domestication: new morphometric perspectives to understand seed domestication syndrome and reveal origins of ancient European cultivars. *Annals of botany*, 2009; 105(3): 443-55.
- Bladé C, Arola L, Salvadó M J, Hypolipidemic effects of proanthocyanidins and their underlying biochemical and molecular mechanisms. *Molecular nutrition & food research*, 2010; 54(1): 37-59.
- Fraga C G, Oteiza P I, Dietary flavonoids: role of (-)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 51(4): 813-23.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Révész C, Jiménez L, Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2005; 45(4): 287-306.
- Vitseva O, Varghese S, Chakrabarti S, Folts J D, Freedman J E, Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2005; 46(4): 445-51.
- Shi J, Yu J, Pohorly J E, Kakuda Y, Polyphenolics in grape seeds—biochemistry and functionality. *Journal of medicinal food*, 2003; 6(4): 291-99.
- Furiga A, Lonvaud-Funel A, Badet C, In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. *Food Chemistry*, 2009; 113(4): 1037-40.
- Perumalla A V S, Hettiarachchy N S, Green tea and grape seed extracts—Potential applications in food safety and quality. *Food Research International*, 2011; 44(4): 827-39.
- Wu C D, Grape products and oral health. *The Journal of nutrition*, 2009; 139(9): 1818-23.
- Morgan A G, McAdam W A, *Glycyrrhiza glabra*. (Monograph). *Altern Med Rev*, 2005; 10: 230-7.
- Rayne S, Mazza G, Biological activities of extracts from sumac (*Rhus spp.*): a review. *Plant foods for human nutrition*, 2007; 62(4): 165-75.
- Bursal E, Köksal E, Evaluation of reducing power and radical scavenging activities of water and ethanol extracts from sumac (*Rhus coriaria L.*). *Food Research International*, 2011; 44(7): 2217-21.
- Candan F, Sökmen A, Effects of *Rhus coriaria L.* (Anacardiaceae) on lipid peroxidation and free radical scavenging activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2004; 18(1): 84-86.
- Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen H H, Köksal E, Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 2015; 23(1): 33-41.
- Ünver A, Özcan M M, Fatty acid composition of seed and pericarp of sumach (*Rhus coriaria L.*) grown wild in different regions of Turkey. *Journal of food, agriculture & environment*, 2010; 8(1): 31-33.
- Shabbir A, *Rhus coriaria* linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: a review. *J Anim Plant Sci*, 2012; 22(2): 505-12.
- Homer K A, Manji F, Beighton D, Inhibition of peptidase and glycosidase activities of *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Treponema denticola* by plant extracts. *Journal of clinical periodontology*, 1992; 19(5): 305-10.
- Srivastava R, Puri V, Srimal R C, Dhawan B N, Effect of curcumin on platelet aggregation and vascular prostacyclin synthesis. *Arzneimittel-Forschung*, 1986; 36(4): 715-17.
- Mehta K, Pantazis P, McQueen T, Aggarwal B B, Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines. *Anti-cancer drugs*, 1997; 8(5): 470-81.
- Doodhar S D, Sethi R, Srimal R C, Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian journal of medical research*, 2013; 138(1).
- Reddy A C P, Lokes B R, Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food and chemical toxicology*, 1994; 32(3): 279-83.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee R K, Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science-Bangalore*, 2004; 87: 44-53.
- Behal R, Mali A M, Gilda S S, Paradkar A R, Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. Jo-



- urnal of Indian society of Periodontology, 2011; 15(1): 35.
61. Ramirez-Boscá A, Soler A, Gutierrez M A C, Alvarez J L, Almagro E Q, Anti-oxidant curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *Age*, 1995; 18(4): 167-69.
  62. Muglikar S, Patil K C, Shivswami S, Hegde R, Efficacy of curcumin in the treatment of chronic gingivitis: a pilot study. *Oral health & preventive dentistry*, 2013; 11(1): 1.
  63. Gottumukkala S N, Koneru S, Mannem S, Mandalapu N, Effectiveness of sub gingival irrigation of an indigenous 1% curcumin solution on clinical and microbiological parameters in chronic periodontitis patients: A pilot randomized clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*, 2013; 4(2): 186.
  64. Gu Y, Lee H M, Napolitano N, Clemens M, Zhang Y, Sorsa T, et. al., M, 4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation. *Mediators of inflammation*, 2013.
  65. Okahashi N, Inaba H, Nakagawa I, Yamamura T, Kuboniwa M, Nakayama K, et. al., A, Porphyromonas gingivalis induces receptor activator of NF- B ligand expression in osteoblasts through the activator protein 1 pathway. *Infection and immunity*, 2004; 72(3): 1706-14.
  66. Chen D, Nie M, Fan M W, Bian Z, Anti-inflammatory activity of curcumin in macrophages stimulated by lipopolysaccharides from Porphyromonas gingivalis. *Pharmacology*, 2008; 82(4): 264-69.
  67. Mao T K, Van de Water J, Keen C L, Schmitz H H, Gershwin M E, Effect of cocoa flavanols and their related oligomers on the secretion of interleukin-5 in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Medicinal Food*, 2002; 5(1): 17-22.
  68. Martin M A, Goya L, Ramos S, Potential for preventive effects of cocoa and cocoa polyphenols in cancer. *Food and chemical toxicology*, 2013; 56: 336-51.
  69. Fernández-Murga L, Tarín J J, García-Perez M A, Cano A, The impact of chocolate on cardiovascular health. *Maturitas*, 2011; 69(4): 312-21.
  70. Sokolov A N, Pavlova M A, Klosterhalfen S, Enck P, Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013; 37(10): 2445-53.
  71. Pérez-Cano F J, Massot-Cladera M, Franch À, Castellote C, Castell M, The effects of cocoa on the immune system. *Frontiers in pharmacology*, 2013; 4: 71.
  72. Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W, Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *The Journal of nutrition*, 2006; 136(6): 1565-69.
  73. Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Endo Y, Tamaki N, et. al., Preventive effects of a cocoa enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *Journal of periodontology*, 2009; 80(11): 1799-1808.
  74. Stepanovi S, Anti N, Daki I, Švabi Vlahovi M, In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiological Research*, 2003; 158(4): 353-57.
  75. Lu L C, Chen Y W, Chou C C, Antibacterial activity of propolis against Staphylococcus aureus. *International Journal of Food Microbiology*, 2005; 102(2): 213-20.
  76. Uzel A, Öncü Ö, Çoğulu D, Gençay Ö, Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological research*, 2005; 160(2): 189-95.
  77. Silva J C, Rodrigues S, Feás X, Estevinho L M, Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 2012; 50(5): 1790-95.
  78. Chirumbolo S, Propolis as anti-inflammatory and anti-allergic compounds: which role for flavonoids?. *International immunopharmacology*, 2011; 11(9): 1386.
  79. Sforzin J M, Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 2007; 113(1): 1-14.
  80. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H, A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *Journal of periodontology*, 2008; 79(6): 1089-94.
  81. Ang E S, Pavlos N J, Chai L Y, Qi M, Cheng T S, Steer J H, et. al., Caffeic acid phenethyl ester, an active component of honeybee propolis attenuates osteoclastogenesis and bone resorption via the suppression of RANKL induced NF B and NFAT activity. *Journal of cellular physiology*, 2009; 221(3): 642-49.
  82. Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H, Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2009; 9(1): 4.
  83. Park E H, Kahng J H, Suppressing effects of propolis in rat adjuvant arthritis. *Archives of Pharmacological Research*, 1999; 22(6): 554.
  84. Murata K, Yatsunami K, Fukuda E, Onodera S, Mizukami O, Hoshino G, Kamei T, Antihyperglycemic effects of propolis mixed with mulberry leaf extract on patients with type 2 diabetes. *Alternative therapies in health and medicine*, 2004; 10(3): 78-79.
  85. Heo M Y, Sohn S J, Au W W, Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2001; 488(2): 135-50.
  86. Santos F A, Bastos E M A, Uzeda M, Carvalho M A R, Farias L M, et. al., Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *Journal of ethnopharmacology*, 2002; 80(1): 1-7.
  87. Gjertsen A W, Stothz K A, Neiva K G, Pileggi R, Effect of propolis on proliferation and apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2011; 112(6): 843-48.
  88. Aral C A, Kesim S, Greenwell H, Kara M, Çetin A, Yakan B, Alveolar bone protective and hypoglycemic effects of systemic propolis treatment in experimental periodontitis and diabetes mellitus. *Journal of medicinal food*, 2015; 18(2): 195-201.
  89. El Sharkawy H M, Anees M M, Van Dyke T E, Propolis improves periodontal status and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*, 2016; 87(12): 1418-26.
  90. Alarcón-Flores M I, Romero-González R, Vidal J L M, Frenich A G, Determination of phenolic compounds in artichoke, garlic and spinach by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography coupled to Tandem Mass Spectrometry. *Food analytical methods*, 2014; 7(10): 2095-06.
  91. Sobenin I A, Pryanishnikov V V, Kunnova L M, Rabinovich Y A, Martirosyan D M, Orekhov A N, The effects of time-released garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids in health and disease*, 2010; 9(1): 119.
  92. Erol A, ALPSOY H C, Sanmsak (Allium sativum) ve geleneksel tedavide kullanımı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2007; 31: 145-49.
  93. Hosseini A, Hosseinzadeh H, A review on the effects of Allium sativum (Garlic) in metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 2015; 38(11): 1147-57.
  94. Takezaki T, Gao C M, Ding J H, Liu T K, Li M S, Tajima K, Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China; with special reference to allium vegetables. *Journal of epidemiology*, 1999; 9(5): 297-305.
  95. Padiya R, Khatua T N, Bagul P K, Kuncha M, Banerjee S K, Garlic improves insulin sensitivity and associated metabolic syndromes in fructose fed rats. *Nutrition & metabolism*, 2011; 8(1): 53.
  96. İşgör Y, İşcan M, Öztürk H, Durak I, Effects of water soluble garlic extract on human leukemia HL60 cell lines. *Türk J. Biochem*, 2008; 33(3): 78-84.
  97. Shetty S, Thomas B, Shetty V, Bhandary R, Shetty R M, An in-vitro evaluation of the efficacy of garlic extract as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: A microbiological study. *Ayu*, 2013; 34(4): 445.