



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇANDA EKSİZYON İLE OLUŞTURULAN
YARA MODELİNDE PROPOLİS POMAD VE
MUPİROSİN POMAD'IN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Dr. Emre ÇAYCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇANDA EKŞİZYON İLE OLUŞTURULAN
YARA MODELİNDE PROPOLİS POMAD VE
MUPİROSİN POMAD'IN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Dr. Emre ÇAYCI

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK
Eş Danışman: Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
Deri ve Derinin Yapısı.....	1
Epidermis.....	1
Dermis.....	2
Hipodermis.....	3
Yara Tanımı ve Çeşitleri.....	3
Akut Yaralar.....	3
Kronik Yaralar.....	4
Yara İyileşmesi.....	4
Hemostaz ve Enflamasyon Evresi.....	5
Proliferasyon Evresi.....	6
Matürasyon ve Remodelasyon Evresi.....	7
Yara İyileşme Tipleri.....	8
Primer İyileşme.....	8
Sekonder İyileşme.....	9
Tersiyer İyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme).....	9
Propolis.....	9
Propolis Nedir?	9
Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı.....	10

Biyolojik Etkinliğe Sahip Fenolik Bileşikler.....	11
Propolisin Biyolojik Aktiviteleri.....	13
Antimikrobiyal Etki.....	13
Antitümöral Etki.....	14
İmmünmodülatör ve Antiinflamatuvar Etki.....	14
Antioksidan Etki.....	15
Propolisin İstenmeyen Etkileri.....	15
Propolisin İçeriği ve Kalite Kontrolü.....	15
Gereç ve Yöntem.....	16
Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	16
Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar.....	18
Materyal Temini.....	18
Propolis Pomadın Hazırlanması.....	19
Deney Gruplarının Oluşturulması.....	20
Ratlarda Yara Oluşturulması.....	20
Deney ve Kontrol Gruplarında Yarada Pomad Uygulanması.....	21
Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	23
Histopatolojik Değerlendirme.....	23
İstatistiksel Değerlendirme.....	24
Bulgular.....	25
Histopatolojik Bulgular.....	25
İstatistiksel Bulgular.....	34
Tartışma ve Sonuç.....	37

Kaynaklar.....	42
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	54

ÖZET

SIÇANDA EKSİZYON İLE OLUŞTURULAN YARA MODELİNDE PROPOLİS POMAD VE MUPIROSİN POMAD'IN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Yara, canlı bir dokunun fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir travma sonrası, anatomik ve fonksiyonel sürekliliğinin bozulmasıdır. Vücut yaralanmayı takiben karmaşık ve etkileşimli bir yapılanma sürecine girmektedir. Yapılan araştırma ve çalışmalar yara iyileşme sürecini özümseme ve bu süreci kısaltmaya yöneliktir. Günümüzde yara yeri bakımında geleneksel veya günümüz teknolojisi ile üretilen çeşitli topikal ajanlar kullanılmasına rağmen halen tek bir ajan konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

Bu çalışmada daha önce çeşitli çalışmalarda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilen propolisin domuz yağı ile pomadı yapılarak ve rutin tedavi seçeneklerinden biri olan mupirosin pomad ile de karşılaştırılarak yara iyileşmesi sürecine etkisi incelendi. Çalışmada 18 adet Sprague-Dawley dişi ratlar kullanıldı. Her birinin sırt kısmına 2 adet 2 cm çaplı tam kat cilt eksize edilerek yara oluşturuldu. Sonrasında ratlar 3 gruba ayrılarak kontrol grubuna mupirosin pomad, diğer iki grubun birine domuz yağı ve diğerine domuz yağı ile hazırlanmış propolis pomadla 3 hafta boyunca, günlük açık pansuman uygulandı. Ratlar 3. hafta sonunda sakrifiye edilip makroskobik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Sonuç olarak çalışmada; 3 deney grubunun da genel olarak yara iyileşmesinde iyi olduğu, 14. günde yaraların kapanmaya başladığı ve 21. günde de büyük oranda kapandığı tespit edilmiştir. Ancak propolis ve domuz yağı içeren uygulamaların mupirosinden birkaç gün önce yara kapanmasını sağladığı gözlenmiştir. İstatistik olarak da yara iyileşmesinde önemli parametreler olan kapiller yoğunluk ve epitelizasyon açısından da yara iyileşmesinde genel olarak propolisin en iyi olduğu, bunu domuz yağı ve

mupirosinin takip ettiği tespit edildi. Yara iyileşmesinde, alternatif olarak propolis ve domuz yağının da kaliteli ticari preparatlarının üretilmesi ve kullanıma sunulmasının iyi olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Propolis, domuz yağı, axonge, yara iyileşmesi.

SUMMARY

The Effects Of Propolis Pomad And Mupirocine Pomad On Wound Healing in The Wound Model Created By Excision in The Rat

Wound is the disruption of anatomical and functional continuity of a living tissue after physical, chemical and biological trauma. The body undergoes a complex and interactive restructuring process following injury. Research and studies are aimed at assimilating the wound healing process and shortening this process. Although various topical agents are used in wound care today, which are produced both traditionally or using high technology, there is still no consensus on a single agent.

In this study, the effect of propolis on the wound healing process, which has been shown to have positive effects on wound healing in various studies, was investigated by making ointment with lard and comparing it with mupirocin pomade, which is one of the routine treatment options. 18 Sprague-Dawley female rats were used in the study. A wound was created by excising 2 full-thickness skins with a diameter of 2 cm on the back of each. Afterwards, the rats were divided into 3 groups, and mupirocin ointment was applied to the control group, and daily open dressing was applied for 3 weeks with lard and propolis ointment prepared with lard in one of the other two groups. Rats were sacrificed at the end of the 3rd week, and macroscopic and histopathological examinations were performed.

As a result; It was determined that all 3 experimental groups were good in wound healing in general, the wounds started to close on the 14th day and were largely closed on the 21st day. However, it has been observed that applications containing propolis and lard provide wound closure a few days earlier compared to mupirocin. In terms of capillary density and epithelialization, which are statistically important parameters in wound healing, it was determined that propolis was the best in wound healing, followed by lard

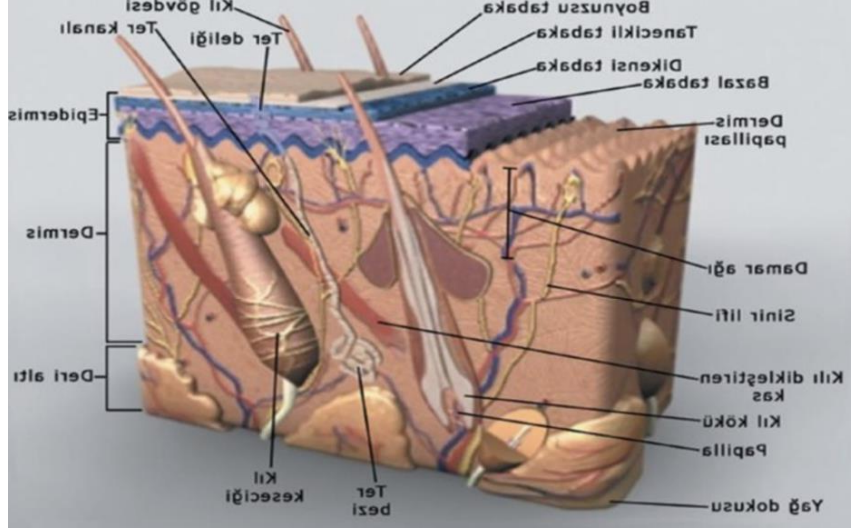
and mupirocin. It was concluded that it would be good to produce and use quality commercial preparations of propolis and lard as an alternative in wound healing.

Keywords: Propolis, lard, axonge, wound healing.

GİRİŞ

I. Deri ve Derinin Yapısı

Vücudumuzda iskelet sisteminden sonra gelen en geniş organ deridir. Duyu sinirlerinin çoğu deride sonlandığı için dokunma, ağrı, basınç gibi duyuları alır, vücut ısısını düzenler, salgı üretir, vücudu travmalardan ve mikroorganizmalardan koruyarak vücudun ilk savunma bariyerini oluşturur (1). İnsan vücudunda 1,2-2,2 metrekarelik bir yüzey alanı oluşturur. Deri birbirine sıkı şekilde bağlı olan epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından oluşur (2)



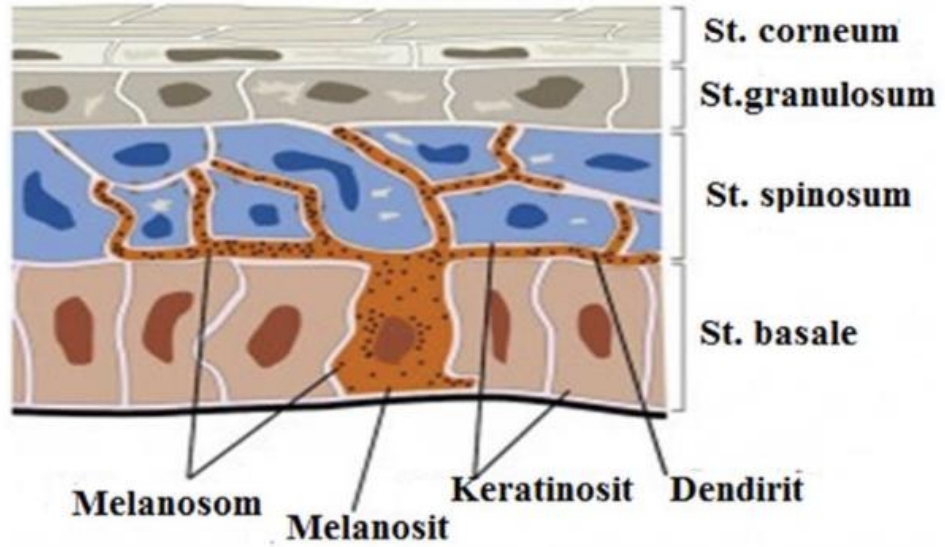
Şekil 1. Derinin yapısı (2).

I. A. Epidermis

Çoğunluğu keratinositlerden oluşan, derinin en dış katmanıdır. Bu katmanda vasküler yapı bulunmaz. İçerdiği su miktarına göre kalınlığı değişir. Derinin %95 i keratinositlerden oluşur ve bu keratinositlerin kaynağı bazal tabakadır. Yara iyileşmesinde epidermal iyileşmeden primer sorumlu hücreler keratinositlerdir (3). Epidermiste bulunan diğer hücreler melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleridir.

Dermise komşu olan bazal tabakada keratinositler bölünerek üst katmanlara gönderilir. Alt katmanlarda canlı olan keratinositler en üst

katmanda ölümler ve dökülerek deriden atılırlar. Bu süreç keratinizasyon döngüsü-turnover olarak isimlendirilir. Sağlıklı bir insanda bu süreç 28 gün sürer. Epidermis dermisten yukarı doğru 5 tabakadan oluşur. Bu tabakalar; stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum bazale tabakalarıdır.



Şekil 2. Epiderminin katmanları (4).

I. B. Dermis

Dermiste hücreler arası bağ doku ve fibroblastlar ile bunların arasında damar, sinir, yağ ve ter bezleri, lenfatik yapılar, tırnak ve kıl folikülleri bulunur. Epidermise göre daha az miktarda hücre ve daha çok miktarda lif bulunur. Yara iyileşmesinde hücreler arası haberleşmede gerekli olan FGF, VEGF, TGF gibi büyüme faktörlerini salgılayan fibroblastlar dermisenin ana hücreleridir (4). Dermisenin ekstrasellüler matriks dokusundan sorumludurlar. Matriksin yapısı elastin, kolajen ve retiküler liflerden oluşur. Dermiste vücudun savunma sisteminin elemanları olan mast hücreleri ve makrofajlar da bulunmaktadır. Bu tabakada Merkel ve Meissner cisimcikleri, Pacinian cisimcikleri (basınç duyusu) ve Ruffini cisimcikleri (mekanik duyu) gibi duyu reseptörleri bulunur. Derinin gerginliğini bu tabakada bulunan kolajen, elastikiyetini ise elastin sağlar. Bunlar dermisenin fibriler bağ dokusudur. Diğer bağ doku elemanları;

glikoproteinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar (GAG), hyaluronik asit ve sudur. Glikozaminoglikanlar proteoglikanlara proteinlerin bağlanmasıyla oluşur. Dermisteki proteinler; keratin sülfat, kondroitin sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat ve heparindir. Hücrelerin migrasyonunu, birbirine tutunmasını ve hücreler arası iletişimi bu proteinler düzenler (5).

Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF): Makrofajlar ve nötrofillerin kemotaksisini uyarır. Düz kas hücreleri ve fibroblastların kemotaksisini ve proliferasyonunu uyararak kollajenaz aktivitesini artırır (6)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF): Yara iyileşmesi sürecinde endotelial hücre çoğalması ve migrasyonunu uyarır ve anjiyogenezi sağlar (7).

Endotelial Büyüme Faktörü (EGF): Epidermisteki keratinositlerin hücre döngüsünün ilerlemesini ve farklılaşmalarını sağlar (8,9).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF): Endotelial hücre göçü, çoğalması ve neovaskülarizasyonun uyarılmasını sağlar (10).

I. C. Hipodermis

Subkütanöz tabaka da denir, derinin en alt katmanıdır. Kalınlığı vücuttaki lokalizasyonuna göre değişir. Gevşek bağ dokusu ve yağ hücrelerinden oluşur. Sinir ve damar yapılarından zengindir. Vücudu travmalardan koruma, ısı kaybını önleme gibi görevleri vardır (2).

II. Yara Tanımı ve Çeşitleri

Yara, travmatik veya cerrahi sebeplerle dokunun fonksiyonel ve anatomik yapısının bozulmasıdır. Doku hasarı sonrası vücut, kompleks ve koordine şekilde ilerleyen, ardışık onarım sürecine girerek iyileşmeyi sağlar (11). Yaralar temel olarak akut ve kronik yara şeklinde ikiye ayrılır.

II. A. Akut Yaralar

Yaralanmanın geçici bir sebebe bağlı olduğu ve makul bir sürede iyileşen yaralardır (12). Açık ve kapalı olmak üzere ikiye ayrılır.

Açık Yaralar

Yaralanmaya neden olan etkene ve yaralanma şekline göre sınıflandırılırlar. Abrazyon, laserasyon, insizyon, penetrasyon yaraları, ateşli silah yaralanmaları, yanıklar açık yaralara örnek gösterilebilir.

Kapalı Yaralar

Dış bakıda yaranın derinliği ve ciddiyeti net şekilde görülemediği için açık yaralardan daha tehlikeli ve travma etkisi daha büyüktür. Üç temel başlıkta ele alınır.

Kontüzyon: Cilt altı dokuda künt travma sonrası hasar oluşmasıdır.

Ekimoz: Travma sonrası cilt altında oluşan kanamanın metabolize olmasıyla gelişen renk değişikliğidir.

Hematom: Travma sonrası damar hasarına bağlı cilt altı dokuda kan birikimidir.

Ezilme: Dokulara yüksek miktarda bir gücün kısa sürede veya daha düşük miktarda gücün uzun sürede uygulandığı durumlarda oluşur.

II. B. Kronik Yaralar

Geç iyileşen, iyileşmeyen veya nüks eden yaralardır. Çoğunlukla inflamatuvar evrede uzama vardır. Kronik yaralarda katabolik ve anabolik fazlardaki denge bozulmuştur ve katabolizma ön plandadır (13).

Yaranın iyileşmeye eğilim göstermemesi ile kronik yara tanısı konur. Bir yaranın iyileşmemesinde etyolojiden bağımsız olarak iki sebep vardır. Perfüzyon bozukluğu sonucu doku oksijenasyonunun azalması ve bu durumun zeminini oluşturduğu yara yeri enfeksiyonudur (14).

III. Yara İyileşmesi

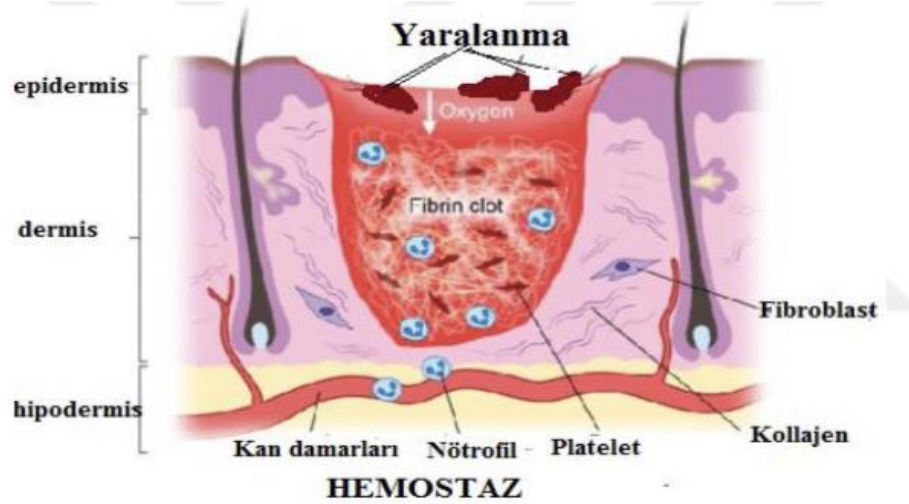
Fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler ve inflamatuvar hücreler gibi birçok hücre grubunun görev aldığı, birçok enzimin ve büyüme

faktörünün gerektiği ve sinyal yollarının birbiriyle ilişkilendirildiği kompleks bir süreçtir (15). Dokularda oluşan yaraların iyileşme mekanizmalarında farklılıklar olmasına rağmen, hepsinde ortak olan bazı özellikler mevcuttur. Yara iyileşmesinde dokunun bozulan yapısı skar adı verilen afonksiyone bir fibrotik doku ile tamir edilir (16,17). Yara iyileşme süreci, birbiriyle iç içe geçmiş hemostaz-enflamasyon, proliferasyon, matürasyon-remodelasyon olarak üç evreye ayrılır.

III. A. Hemostaz ve Enflamasyon Evresi

Bu evrede (1-3 gün); damar yaralanması nedeniyle oluşan kanamaya sekonder refleks vazokonstriksiyon meydana gelir (18). Pıhtılaşma reaksiyonu yaralanmanın hemen ardından başlar (5). Yaralanma alanına gelen trombositlerden ve hasar gören hücrelerden açığa çıkan pıhtılaşma faktörleri bir dizi reaksiyonu tetikler, trombositler birbirine ve damar duvarından açığa çıkan kollajen liflere tutunur, trombosit tıkaçı oluşarak hemostaz sağlanır. Pıhtının içeriği; fibrin, fibronektin, trombin gibi kan proteinleri ve trombosit, eritrosit, lökosit gibi kan hücrelerinden oluşur. Pıhtının içeriğindeki bu yapılar büyüme faktörleri ve sitokinleri salgırlar (5,19). Trombositler kollajene temas ettikten sonra, kollajen yapısındaki hidroksiprolin ve prolin aminoasitleri trombositleri aktifler, aktive trombositler de trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), serotonin, fibronektin, trombosit faktör IV, trombosit aktive edici faktör (PAF), tromboksan A2, adenozendifosfat, fibrinojen, VonWillebrand faktör ve trombozpondin gibi faktörler ile interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinler salgırlar (20,21). Enflamasyon süreci, yara bölgesine hücre kemotaksisi, büyüme hormonları ve sitokinlerin lokal olarak açığa çıkması ve hücre göçünün aktivasyonu ile başlar. İlk 24 saatte yara bölgesinde nötrofil hakimiyeti olur. Nötrofillerin buradaki ana görevi, proteaz enzimi salgılayarak travma sonrası hasarlanan hücre artıklarını yara sahasından temizlemek ve bakteri fagositozu yapmaktır (22–24). 24-48 saat sonra yarada hakimiyeti makrofajlar alır. Makrofajların buradaki görevleri,

antimikrobiyal etki, fagositoz, anjiogenez, matriks üretimi ve hücre çoğalması. Yara onarımı için gerekli tek inflamatuvar hücre tipi makrofajlardır. Yara iyileşmesinde, kemotaktik faktörler, proteazlar, araşidonik asit metabolitleri, kompleman bileşenleri, reaktif oksijen metabolitleri, büyüme destekleyici faktörler, koagülasyon faktörleri ve sitokinler sagılarak önemli bir görev üstlenirler (25).

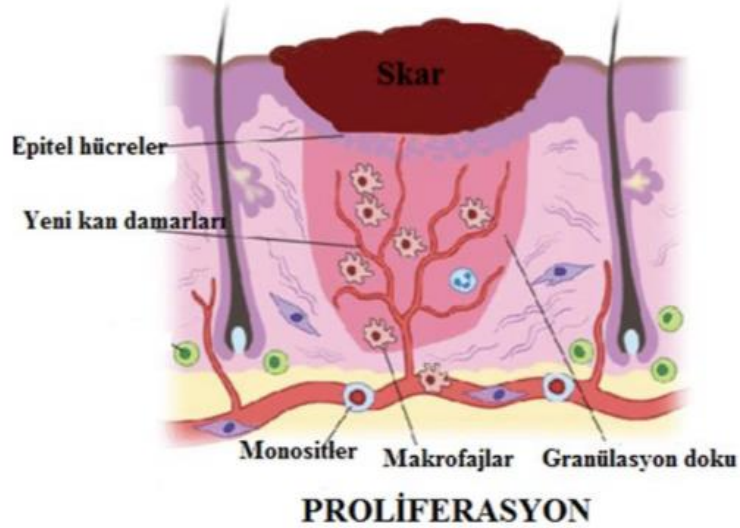


Şekil 3. Yara iyileşmesi. Hemostaz-enflamasyon fazı (5).

III. B. Proliferasyon Evresi

Bu evrede fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiogenez ve epitelizasyon olur. Buradaki en önemli hücreler fibroblastlardır (26). Fibroblastların bu evredeki ana görevleri, bağ dokusunun ana bileşenlerinden olan kollajen, retikülin, elastin sentezi yaparak ve proteoglikan üreterek yara tamirini sağlamaktır (5). Trombositlerden ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler fibroblast proliferasyonunu sağlar. Fibroblastlar da ekstrasellüler matriks proteinlerini (tip III prokolajen, proteoglikan tip I ve hyaluronik asit gibi.) sentezler (12). 2. haftada fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşürler, miyofibroblastlar yara kontraksiyonundan sorumludur (27). Miyofibroblastlar yara dudaklarını birbirine çekerek yara alanını azaltmaya çalışırlar (28). Granülasyon dokusu yara iyileşme sürecinin 3. ve 5. günleri arasında oluşmaya başlar (29). Granülasyon dokusunun oluşmasıyla birlikte yara kontraksiyonu olur (5). Yara kontraksiyonu, yaranın kapanması için yara dudaklarının birbirine doğru ilerlemesidir (30). Anjiogenezden sonra yara

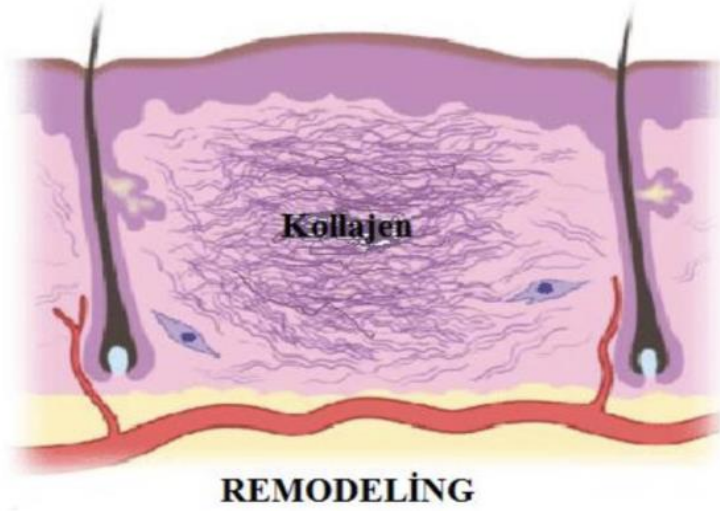
alanında kan akımı artar ve inflamatuvar hücreler birbirleriyle etkileşime girerek endotelial bazal membrandan geçerler. Bu sayede fibroblastlar yaraya geçer ve kollajen sentezler ve granülasyon dokusunu oluşturur (31). Sentezlenen bu kollajen deriye elastikiyet ve direnç kazandırır (32).



Şekil 4. Yara iyileşmesi. Proliferasyon fazı (5).

III. C. Matürasyon ve Remodelasyon Evresi

Bu evre iyileşme sürecinin 3. haftasında başlar ve haftalar hatta aylar sürebilir (33). **İnflamasyon** evresindeki hücreler ortamdaki ayrılmaya başlar, büyüme faktörü salınımı da azalır ve ortamdaki kollajen miktarı yaralanmadan sonraki 3. haftanın sonunda en yüksek düzeye ulaşır (34,35). Kollajen moleküller arası çapraz kovalent bağ miktarı artar. Yara iyileşmeye yaklaştıkça metabolik gereksinim azaldığı için yeni oluşan kapiller ağ gerilemeye başlar. Kollajen lifler çapraz bağlarla skar dokusu içine sabitlenir (36). Yaralanma sonrası erken evrede oluşan tip III kollajenin yerini tip I kollajen alır ve granülasyon dokusunun yerini skar dokusu almaya başlar. Yaranın gerilim direnci artarak sağlıklı dokunun sahip olduğu direncin %80'ine kadar ulaşabilir (35).



Şekil 5. Yara iyileşmesi. Matürasyon ve remodelasyon fazı (5).

IV. Yara İyileşme Tipleri

Yara iyileşmesi primer iyileşme, sekonder iyileşme ve tersiyer iyileşme olmak üzere temel olarak 3 grupta incelenebilir.

IV. A. Primer İyileşme

En hızlı yara kapanması olan iyileşme tipidir. Düzgün kesikle oluşturmuş temiz yaranın, yara dudakları birleştirilerek onarılır. En az komplikasyon ve en az skar dokusu gelişen yara iyileşmesi tipidir (37). Yara dudakları fiziksel olarak yapışkan bant, doku yapıştırıcısı, sütur veya stapler (zımba) ile birleştirilir ve geriye sadece iki yara dudağı arasında tamamlanması gereken küçük bir defekt kalır (28). Sonuçta onarım için gerekli olan granülasyon dokusu miktarı azalır ve iyileşme daha hızlı olur. Keratinositler ve yeni oluşan damarlar arası mesafe kısaldığı için migrasyon kolaylaşır ve bakteriyel kontaminasyon riski de en aza indirgenmiş olur. Yara dudakları arasındaki küçük defekt fibrin ile dolar. 24-48 saat içinde epitelizasyon oluşur ve fibrin yapının üzeri epitelle örtülür. Yara gerilim direnci düşük ve vaskülarizasyon yüksek olan yaralar en iyi şekilde iyileşir. Cerrahi insizyonlar, kağıt ile olan laserasyonlar ve küçük cilt kesileri primer iyileşmeyle onarılır (38).

IV. B. Sekonder İyileşme

Yara dudaklarının birleştirilemediği ve yara dudakları arasındaki defektin dolması için granülasyon dokusunun oluşması gereken yaralardaki iyileşme şeklidir (28). Defekt üzerindeki granülasyon dokusu 2-3 hafta sonra yara dudakları ile aynı seviyeye geldikten sonra üzeri epitelle kaplanır (20). Bu iyileşme tipinde yara dudakları arasındaki mesafenin azalmasında yara kontraksiyonunun rolü daha büyüktür (28). Gerilme kuvvetini epitelizasyon oluşturduğu için gerilim kuvveti daha düşük ve travmaya dayanıklılığı daha azdır (39). Fiziksel tedavi gereksinimi olan yaraların çoğu bu şekilde iyileşir (35). Cerrahi sonrası enfekte olan yaralarda, iyileşmesi geciken yaralarda ve hayvan ısırıklarında bu iyileşme şekli uygulanabilir.

IV. Tersiyer İyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme)

Sekonder iyileşme için takip edilen yaranın primer onarıma uygun hale geldiğinde yara dudaklarının sütüre edilerek onarılmasıdır. Bu iyileşme tipindeki gerilme kuvveti primer iyileşmedekine eşittir (40).

V. Propolis

V. A. Propolis Nedir?

Propolis (bee glue) bal arılarının çoğunlukla kayın, kavak, huş, at kestanesi ve kozalaklı ağaçların tomurcuklarından ve çatlaklarından topladığı reçinemsî materyaldir. Arılar bu topladıkları maddeyi bal mumu ve tükruk enzimleriyle (β -glikozidaz) biyokimyasal değişikliğe uğratarak propolisin son şeklini oluşturur (41).

Propolis eski çağlardan bu yana insanlar tarafından ilgi görmüş ve kullanılmıştır. Antik Mısır döneminde propolis siyah mum olarak adlandırılmış ve çürümeyi engellediği için mumyalama işlemlerinde kullanılmıştır. İnkalar propolisi ateş düşürücü olarak kullanmışlar. Eski Yunan yazıtlarında propolisin enfekte yaralar ve diş çürüğü tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Romalılar döneminde ise yara üzerine konulan merhem karışımında propolis kullanılmıştır (42–44). 17. yüzyılda Londra farmakopesinde resmi olarak ilaç olduğu kabul edilmiştir (44). 1960'lı yıllarda propolisin değişken bir yapıya

sahip olmadığı düşünölmüş ancak ilerleyen yıllarda Popravko ve Ghisalberti farklı coğrafi bölgelerden toplanan propolislerin analizini yaparak yapılarının değişiklik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (45). İlk kimyasal analizler Avrupa'nın farklı yerlerinden getirilen propolisler ile yapılmış ve analiz sonucunda kavak ağacının tomurcuklarının bileşenleri olan flavonoid aglikonlar, fenolik asit ve esterleri tespit edilmiştir, birçok analiz sonucunda propolisin ana kaynağının kavak ağacı olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen dönemde tropikal bölgelerden propolisler getirilip analizleri yapılmış ve Avrupa propolislerinden farklı yapıda oldukları görölmüş. Bu çalışmaların ışığında 21. yüzyılda farklı bölgelerin propolislerinin analiz edildiği çalışmalar yapılmıştır (46).

V. B. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı

Propolisin rengi kaynağına ve bekleyiş süresine göre değişir. Sarıya yakın yeşilden, kırmızı, koyu kahverengi ve siyaha kadar değişen renk skalası mevcuttur. Propolis soğuk ortamda sert ve kırılğan, sıcak ortamda yumuşak ve yapışkan yapıdadır. Propolisin kimyasal yapısı coğrafi yapı, mevsim, iklim şartları ve rakıma bağlı olarak değişir (41).

Propolisin yapısı genellikle %45-50 reçine, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden oluşur. Propolisin kovanda bulununan çatlakların üzeri kapatılıp kovan içerisinin nem ve ısı değerinin düzenlenmesi, kovandan atılmasının zor olduğu, büyük olan kovan dışı canlıların (fare ve benzeri öldürölen canlıların) mumyalanıp kokuşmasının önlenmesi, kovanın bakteri, mantar, virüs gibi mikroorganizmalara karşı kovanın savunulması gibi etkileri bulunur (41).

Propolisin yapısında fenolik bileşikler (flavonoidler ve fenolik asitler), sinamik alkol, benzoik asit ve türevleri, sinamik asit ve türevleri, monotermen, diterpen, triterpen ve sesquiterpenler ile bunların alkol ve benzaldehit türevleri, diğer fenolik asit ve türevleri, ketonlar, alkoller, heteroaromatik bileşikler, mineraller, alifatik hidrokarbonlar, steroid hidrokarbonlar ve aminoasitler gibi 300'den fazla bileşik vardır. Lipitlerden en çok yağ asitleri mevcuttur. Bunlara

ek olarak uzun zincirli alkoller, steroller, hidrokarbonlar gibi sabunlaşma özelliği olmayan maddeler de içerir. Propolis yapısında bulunan bazı yağ asitleri; araşidonik, stearik, ekosapentanoik, oleik, nervolik, lineleik ve linolenik asit (47).

Propolisin içeriğinde sukroz, ksiloz, glukoz, galaktoz, furuktoz, maltoz gibi şekerler, Na, Ba, K, Ca, Zn, Mg, Al, Fe, Mn, Ni, Ag, Mo gibi moleküller, C, E, B1, B2, B6 vitaminleri glikoz-6-fosfataz, süksinik dehidrogenaz, asit fosfataz ve adenozin trifosfataz gibi enzimler bulunur (47,48).

Propolis lipofilik yapıdadır. Bu yüzden etanol, metanol, kloroform, aseton, diklorometan, dimetil sülfoksit (DMSO), eter ve gliserin (gliserol) gibi organik çözücülerde yüksek düzeyde, suda ise daha düşük düzeyde çözünür (47–50).



Şekil 6. Farklı renk ve kıvamdaki propolisler (41).

V. C. Biyolojik Etkinliğe Sahip Fenolik Bileşikler

Propolisin biyolojik etkilerin çoğu içerisinde bulunan fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşikler de flavanoidler ve fenolik asit ve esterleri olarak iki alt gruba ayrılır. Flavanoidler de alt gruplara ayrılmasına rağmen içerdiği başlıca faydalı etkileri bulunan bireysel fenolik bileşikler galangin, kuersetin, rutin, kaempferol, mirisetin, naringin, naringenin,

pinokembrin, hesperidin, apigenin, genkvanin, krisin, luteolin ve epigallokateşindir. Fenolik asit ve esterleri de alt gruplara ayrılmakla birlikte içerdiği başlıca faydalı bireysel fenolik bileşikler kumarik asit, kafeik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), ferulik asit ve gallik asittir.

Biyolojik etkiler ve bunu sağlayan fenolik bileşikler aşağıda belirtilmiştir.

Antibakteriyel: ferulik asit ve gallik asit (51), galangin, pinosembrin, naringenin, kalkon ve rutin (52), kaemferol ve kuersetin (53), CAPE (54), p-kumarik asit (55).

Antiviral: Kateşin ve rutin (52), CAPE (55), naringenin (56), kuersetin (57).

Antifungal: Galangin (52), kateşin (58), pinosembrin (59).

Antiinflamatuvar: Apigenin, Kaemferol (60), pinosembrin (61), ferulik asit (62), kuersetin (63).

Antioksidan: Kuersetin (63), kafeik asit, ferulik asit (64), CAPE (55), pinosembrin (65), luteolin (57), kaemferol (66).

Antitümöral: CAPE, kafeik asit (67), epigallokateşin, kateşin (68), luteolin (69), kalkon (63), sinamik asit (70), gallik asit (71), ferulik asit (72), kuersetin (73), apigenin (74)

Antidiyaretik: Kaemferol, apigenin, naringenin ve kuersetin (60).

Gastroprotektif ve Antiülser: Sinamik asit, kuersetin, kafeik asit, kumarik asit ve kaemferol (75), kalkon, naringenin (76), kateşin (77), rutin (60).

Nöroprotektif: Pinosembrin (65), ferulik asit (62), epigallokateşingallate (73)

İmmunmodulatör: Naringenin (78), CAPE (79)

Antispazmodik: Apigenin, kuersetin, kateşin (60), kaemferol (66).

Nörotropik: Kateşin, m-kumarik asit, klorojenik asit (81).

Antiallerjik: Kaemferol, luteolin, kuersetin (82).

Şelatör: Rutin, epikateşin, kuersetin (83).

Kardiyoprotektif: Luteolin, apigenin (63), kaemferol (66), kuersetin (73), ferulik asit (62).

Hepatoprotektif: Rutin (83), kuersetin (60), ferulik asit (62).

Sedatif: Apigenin (63).

Analjezik: Rutin, epikateşin (63).

Radyoprotektif: Ferulik asit (62).

Antidiyabetik: Ferulik asit (62), kateşin, kuersetin (73), kaemferol (66).

Östrojenik: Daidzein, genistein (84).

Anti-ageing: Ferulik asit (62).

V. D. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri

Propolisin biyolojik aktivitesi içinde bulundurduğu fenolik bileşikler sayesinde ve içerdiği bileşiklere göre biyolojik etki değişir (85). Propolis içeriği toplandığı bölgeye, kaynağına, mevsime ve iklim şartlarına göre değiştiği için günümüzde propolisin elde edildiği bölgeye göre biyolojik etkileri araştırmalara konu olmaktadır (43,86,87).

V. D. a. Antimikrobiyal Etki

Çok eski tarihlerden bu yana yaralar ve enfeksiyolarda kullanılan propolisin son zamanlarda antibakteriyal, antifungal, antiparaziter ve antiviral etkinlikleri yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur (88). Antik Mısır döneminde ölümler propolis ile mummyalanarak bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalardan koruyup, yıllarca deformasyona uğramadan muhafaza edilebilmişlerdir(89).

Propolis gram pozitiflere karşı güçlü etkiye sahipken, gram negatiflere karşı etkisi daha zayıftır, bu antibakteriyal etki de fenolik bileşikler sayesinde

(90). Ayrıca propolis antibakteriyallerle kombine kullanıldığında sinerjistik etkiye sahiptir (89,90). Propolis bakteri sitoplazmik membran bütünlüğünü ve geçirgenliğini bozarak ve bakterinin protein sentezi yapmasını engelleyerek antibakteriyal etki gösterir (90). Propolisin MRSA ve VRE enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (91–93).

Propolis antifungallerle de sinerjistik etki gösterir (90). Propolisin antifungal etki gösterdiği bazı mantarlar; *microsporum*, *candida albicans*, *candida famata*, *candida glabularata*, *candida pelliculosa*, *candida parapsilosis*, *pichia ohmeri*, *trichosporon spp.*, *dermatophytes*, *rhodotorula spp.* ve *fusarium* (90,94–96). *In vitro* antiviral etkinlik araştırmalarında HSV tip 1 (DNA sentezini engelleyerek), influenza tip A, adenovirüs tip 2, poliovirüs, HSV tip 2, HIV ve vesicular stomatitis virüslerinde etkinliği gösterilmiştir (90,97–99).

Propolisin antiparaziter etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda *Trypanosoma cruzi*, *T. evansi*, *Eimeria perforans*, *E. magna*, *E. media*, *Giardia lamblia*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium berghei* ve *Ascaris suum*'a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (90,98,100,101).

V. D. b. Antitümöral Etki

Yapılan araştırmalarda propolisin tümöral hücrelerde kaspaz bağımlı apoptotik yolu aktifleyerek ve TNF salınımını uyararak apoptozu uyardığı gösterilmiştir (102). Ağız içi tümörlerde yapılan çalışmalarda (bukkal mukoza, oral submukoza, gingiva ve dil tümörlerinde) etkinliği gösterilmiş ve oral tümörlerde kemoterapötik olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (103). CAPE sitokrom C salınımını artırarak apoptozu uyarır. Serviks kanserinde tümöral hücrelerde DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek apoptoza sebep olur (102). Yapılan çalışmalarda propolisin kemoterapötik ilaçların yan etkilerini azalttığı, immünsitümülan etki gösterdiği, tümöral hücrelerde anjiogenezi ve metastazı engellediği gösterilmiştir (104–106).

V. D. c. İmmünmodülatör ve Antiinflamatuvar Etki

İmmünmodülatör etki çoğunlukla makrofaj, T lenfosit ve nötrofillerin aktive edilip fagositozun artırılması ve antikor üretiminin uyarılmasıyla olur

(55,107). Propolis hem makrofajları aktifleyerek nonspesifik bağışıklığı düzenler, hem de proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturur (108).

V. D. d. Antioksidan Etki

Propolis yapısında fenolik bileşikler olması sebebiyle en güçlü doğal antioksidanlardan biridir (90). Bu antioksidan aktivite içerdığı fenolik bileşik miktarıyla doğru orantılıdır (109). Yapılan bir çalışmada propolisin antioksidan etkisinin E ve C vitaminlerinin antioksidan etkisinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (110).

V. E. Propolisin İstenmeyen Etkileri

Atopik yapısı olan insanlarda allerjik reaksiyona bağılı vücudun değışik bölgelerinde kaşıntı, kızarıklık, ağrı, ısı artışı, döküntü, bül ve öksürük gibi semptomlara sebep olabilir (55,98). Bazı propolislerin kullanımının DNA hasarı yaptığı gösterilmiştir (111). İçeriğinde apigenin, kaemferol, kuersetin ve naringenin bileşiklerini fazla miktarda içeren propolisler oral kullanımlarında kabızlığa sebep olabilirler (60).

V. F. Propolisin içeriğı ve kalite kontrolü

Propolisin sağılık üzerine faydalı etkileri içerdığı fenolik bileşiklerden kaynaklandığı için çalışmalarda ve tedavide kullanılacak propolislerin bu fenolik bileşikleri belirli bir miktarda içermesi gerekir. Fenolik bileşikler bakımından başlıca iki analiz yöntemi vardır. Bunlardan bir tanesi toplam fenolik bileşik ve toplam flavanoid miktarlarının belirlenmesidir ki bu yöntemlerde tağışış kolaylıkla mümkündür ve bu nedenle sonuçlar tartışmalı da olabilmektedir. Diğer yöntem ise bireysel olarak faydalı bileşiklerin nitel ve nicel olarak belirlenmesidir ve tağışış yapmak zordur ve yapılırsa hemen ortaya çıkartılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 06.07.2021 tarih ve 2021 – 09/05 karar numaralı izni ile yapıldı.

Ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, toplam 18 adet, 3 aylık dişi Sprague-Dawley rat üzerinde gerçekleştirildi. Hayvan materyali olan ratların birbirlerine zarar vermemeleri için ayrı ayrı standart kafeslerde (polietilen) tutuldu ve ad libitum olarak pellet sıçan yemi ile beslendi. Ratlar için ideal olan %60 rölatif nem oranına ve 20-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırılarak merkezi havalandırma ile hava sirkülasyonu sağlandı. Doğal gece/gündüz döngüsü olan 12 saat gece/12 saat gündüz uygulaması yapıldı.

I. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid, trans-3,4-dihydroxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 180,16, CAS no: 331-39-5, Sigma-Aldrich, C0625, %≥98.

2. (-)-Epigallocatechin gallate ((-)-cis-2-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-benzopyran-3,5,7-triol 3-gallate, (-)-cis-3,3',4',5,5',7'-Hexahydroxy-flavane-3-gallate, EGCG, Teavigo). Molekül ağırlığı: 458,37; CAS Number: 989-51-5, Santa-cruz, sc-200802, %≥98.

3. trans-Isoferulic acid (trans-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl) acrylic acid, trans-3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 194,1; CAS Number: 25522-33-2; Fluka, 05407, %≥98.

4. Ferulic acid (3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid, caffeic acid 3-methyl ether, coniferic acid). Molekül ağırlığı: 194,18, CAS no: 537-98-4, Fluka, 52229, %99.

5. trans-Cinnamic acid (trans-3-phenylacrylic acid, trans-cinnamate, trans-3-phenylacrylate). Molekül ağırlığı: 148,16, CAS no: 140-10-3, Sigma-Aldrich, C80857, %≥99.

6. CAPE (2-phenylethyl caffeate). Molekül ağırlığı: 284,31, CAS no: 104594-70-9, Sigma-Aldrich, C8221, %≥97.
7. Gallic acid (3.4.5-trihydroxybenzoic acid). Molekül ağırlığı: 170,12, CAS no: 149-91-47, Sigma, G7384,
8. Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone, naringenin chalcone). Molekül ağırlığı: 270,24, CAS no 520-36-5, Fluka, 42251, %≥95.
9. Chrysin (5,7-Dihydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 254,24; CAS Number: 480- 40-0, Aldrich, C80105, % 97.
10. Galangin (3.5.7-trihydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 270,24, CAS no: 548-83-4, Sigma-Aldrich, %95, 282200.
11. Quercetin hydrate (3 3' 4' 5 7-pentahydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 302,24, CAS no: 849061-97-8, Sigma-Aldrich, 337951, %≥95.
12. Caempherol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone).Molekül ağırlığı: 286,24, CAS no: 520-18-3, Fluka, 96353, % ≥99.
13. (±)-Naringenin (4',5,7-trihydroxyflavanone). Molekül ağırlığı: 272,25, CAS no: 67604-48-2, Fluka, 52186, %≥95.
- 14.Pinocembrin (S-5,7-dihydroxyflavanone, dihydrochrysin, galangin flavanone). Molekül ağırlığı: 256,25, CAS no: 480-39-7, Fluka, P5239, %≥95.
15. Methyl syringate (Methyl 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoate). Molekül ağırlığı: 212,2, CAS no: 884-35-5, Santa Cruz Biotechnology.
16. Caffeic acid dimethyl ether (3,4-Dimethoxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 208,21, CAS no: 2316-26-9, Santa Cruz Biotechnology.
17. Chalcone (trans). (Benzylideneacetophenone). Molekül ağırlığı: 208,26, CAS no: 614-47-1, Santa Cruz Biotechnology,
18. Mupirosin (Balaban %2, Vem İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti)
19. Axonge (Galenik Farma)
20. Etil alkol (%99.9, The Merck)

21. Sevofluran (Sevorane%100, AbbVie Tıb. İlaç. San. ve Tic. Ltd. Şti.)
22. Hazır Hematoksilen-Eozin boyası
23. %37-40 formaldehit
24. Sodyum fosfat monobazik
25. Sodyum fosfat dibazik
26. Dereceli alkoller (60°, 70°, 80°, 90°)
27. Absolut alkol 100°
28. Ksilol (50-60° 'de eriyebilirlik)
29. Lityum Karbonat
30. Hidroklorik asit
31. Entellan

II. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Propolis analizinde, HPLC-DAD (Shimadzu Corporation, LC-20 AD/SPD-M20A, Tokyo, Japan), distile su cihazı (ELGA® LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK), kahve değirmeni (Delonghi® Kg49, Treviso, Italy), karıştırıcı (ES-20/60Orbital Shaker-Incubator, Latvia), Vortex® (V1 Plus, Boeco, Germany), ultrasonik banyo (Bandelin® Sonorex RK100, Berlin, Germany), hassas terazi (Acculab, Vic-123 Sartorius Group, North Carolina, USA) kullanıldı. Sisteme bağlı bilgisayar (HP Compaq dx 2200, Windows® XP professional) ve yazıcı (HP LaserJet, P1102) kullanıldı.

Patolojik analizlerde, doku takip cihazı, doku gömme cihazı, mikrotom, su banyosu ve etüv kullanıldı.

III. Materyal Temini

Çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden temin edilen karışım halde ham propolis kullanıldı. Propolis numunesinin bireysel fenolik bileşik analizleri Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı Laboratuvarında Oruç ve arkadaşlarının belirttiği metoda göre gerçekleştirildi (112).

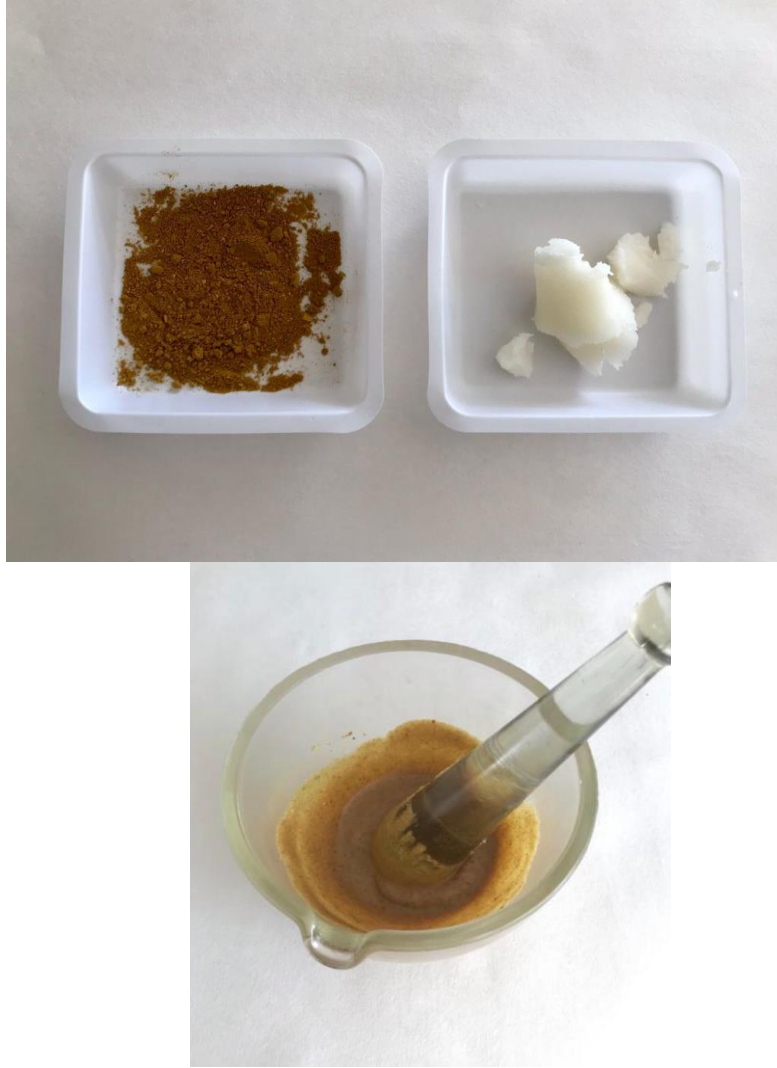
Çalışmada kullanılan propolis örneğinin fenolik bileşik içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan propolisin fenolik bileşik içeriği.

Tespit Edilen Fenolik Bileşikler	Miktarları (µg/g)*
Gallik asit	21,78
Epigalokateşin gallat	80,87
Rutin trihidrat	481,39
Kafeik asit	600,53
p-Kumarik asit	105,78
<i>trans</i> -Ferulik asit	541,98
<i>trans</i> -İsoferulik asit	535,26
3-4-Dimetoksisinamik asit	344,08
Kuarsetin	161,96
<i>trans</i> -Sinamik asit	132,93
Naringenin	202,08
Apigenin	232,57
Kaemferol	80,70
Krisin	1160,30
Pinokembrin	5678,22
Galangin	1676,17
Kafeik asit fenetil ester	10410,36
<i>trans</i> -Kalkon	1152,65

IV. Propolis Pomadın Hazırlanması

Ham propolis -20 °C'de donduruldu, sonrasında küçük parçalara bölündü ve kahve değirmeni ile öğütülerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen propolis cam havanda ezilerek 1:9 (w/w) oranında axonge ile 7homojen ve pürüzsüz bir kıvam elde edilene kadar karıştırıldı (Şekil 7).



Şekil 7. Propolis pomadın hazırlanışı.

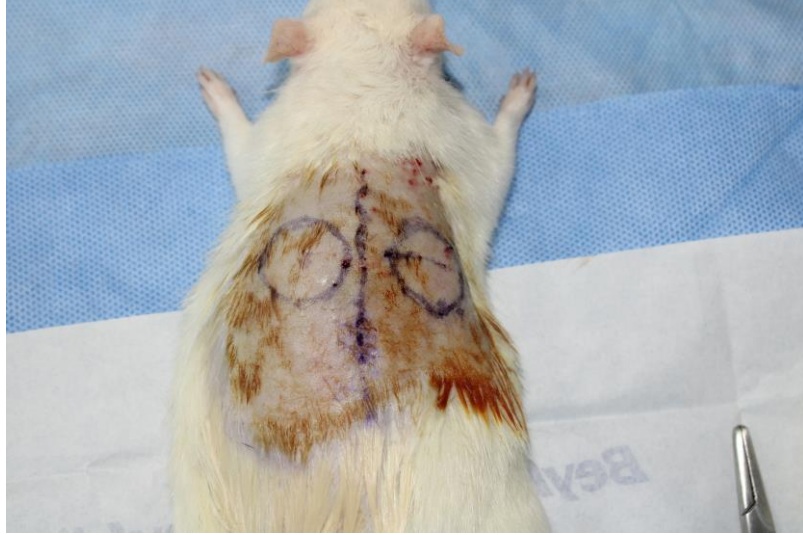
V. Deney Gruplarının Oluşturulması

250-300 g ağırlığındaki 18 adet Sprague-Dawley dişi ratların dahil olduğu çalışmamızda bütün gruplarda yara oluşturulmuştur. Mupirosin pomad uygulanan 6 rat (kontrol grubu), domuz yağı uygulanan 6 rat (I. grup), domuz yağı ile hazırlanmış propolis pomad uygulanan 6 rat (II. grup) olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

VI. Ratlarda Yara Oluşturulması

Sevofluran inhaler olarak uygulanarak genel anestezi altında ratlar pron pozisyonunda yatırılarak sırt bölgesindeki tüyler traş edildi. %10'luk povidin-iyot ile cerrahi alan sterilizasyonu sağlandı. Sırt orta hattı vertikal

olarak cerrahi marker ile çizildi, ve orta hattın 0.5'er cm uzaklıkta orta hattın sağ ve soluna 2 cm çapında tam kat cilt eksize edilerek açık yara modeli oluşturuldu.



Şekil 8. %10 povidin-iyot ile cerrahi alan sterilizasyonu.



Şekil 9. Rat sırtında eksizyonla oluşturulan tam kat yaralar.

VII. Deney ve Kontrol Gruplarında Yarada Pomad Uygulanması

Yara oluşumunu takiben pomadlar tüm yara yüzeyini kapatacak şekilde uygulandı. Her gün yara yeri serum fizyolojik ve gazlı bezle temizlenip pomadlar sürülerek pansuman tekrarlandı. Postoperatif olarak ratlara ağrıyı

engellemek için Carprofen (TOPKİM-Topkapı İlaç Premiks San. ve Tic. A.Ş.) 5mg/kg ağrı kesici 1 hafta boyunca uygulandı.

Operasyondan hemen sonra başlayıp sakrifiye edildikleri 21. güne kadar her gün yaralara ince bir tabaka halinde pomadlar sürüldü. Yara bölgeleri örtülmeden takip edildi.



Şekil 10. Mupirosin pomad ile yapılmış açık pansuman.



Şekil 11. Axonge ile yapılmış açık pansuman.



Şekil 12. Propolis pomad ile yapılmış açık pansuman.

VIII. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

VIII. A. Histopatolojik Değerlendirme

Yara bölgelerinden alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemeleri Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Dokular punch biyopsi sonrası oda sıcaklığında 24 saat % 10 formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra uygun boyut ve şekle göre takip kasetlerine yerleştirilerek doku takip cihazında dereceli alkol serilerinden geçirilip parafin bloklara gömme işlemi yapıldı.

Dokular parafin bloklar içerisine gömüldükten sonra 5 µm kalınlığında kesilip deparafinize edilerek lamlara alınıp hematoksilin-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda muayene edildi. İmmunohistokimya boyanması için de polilizin kaplı lamlara alınıp kesitler gece boyunca oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

Hazırlanan doku örnekleri kapiller yoğunluk, ödem, nekrozis, polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL), fibroblast proliferasyonu (fibrozis), epitelizasyon, kollajen yönünden x200 büyütmede incelenerek değerlendirme yapıldı.

Her bir kesit semikantitatif olarak ışık mikroskobunda değerlendirilip derecelendirildi. Derecelendirme sistemi, yok 0 (-), hafif 1 (+), orta 2 (++), şiddetli 3 (+++) ve çok şiddetli 4 (++++) olarak puanlama yapılarak ortalama bulgular kaydedildi (113–116). Aşağıdaki tablo x e göre değerlendirme yapıldı (113,117).

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirme kriterleri.

Kriter	Kapiller yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyonu	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen	Epitelizasyon
0 'yok'	Kapiller yok	Yok, teşhis edilemez.	Perivasküler sıvı yok.	Tamamen iyileşmiş	0, PMNL yok	Aktif fibroblast proliferasyonu yok	Yok
1 'hafif'	0-5 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Nadiren (<%25)	Nadiren (<%25)	Epidermis ve dermişin tamamen yeniden modellenmesi (remodeling)	0-5 PMNL	İnce granülasyon dokusu	Hücreler yara yatağına göç halinde
2 'orta'	5-10 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Orta (%25 - %50)	Orta (%25 - %50)	Erozif, orta epidermal ve dermal organizasyon	5-10 PMNL	Granülasyon dokusu	Kısmi stratum korneum
3 'şiddetli'	10-20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yoğun, şiddetli (%50 - %75)	Yoğun, şiddetli (%50 - %75)	Nekrotik, az epidermal ve dermal organizasyon	10-20 PMNL	Kalın granülasyon dokusu	Hipertrofik
4 'çok şiddetli'	>20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yaygın (%75 - %100)	Yaygın (%75 - %100)	Doku sağlıksız ve enfekte	>20 PMNL	Çok kalın granülasyon dokusu	Tamamlanmamış epitel

VIII. B. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk Testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermediği için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Farklılığı anlamlı çıktığı durumlarda gruplar ikiyeşerli olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

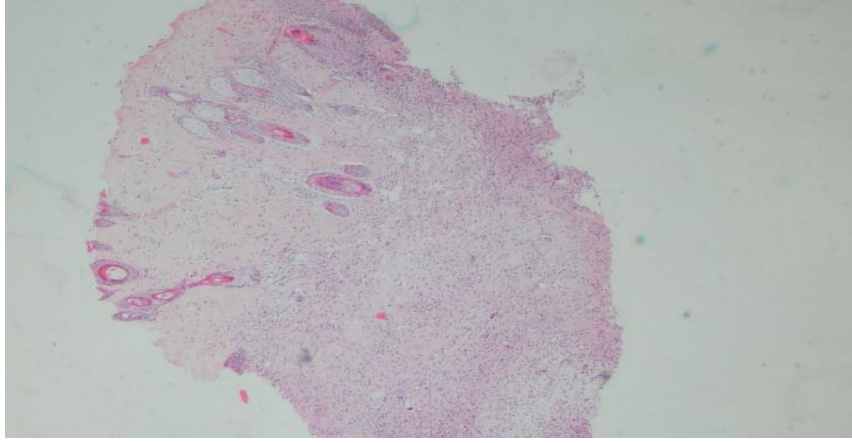
I. Histopatolojik Bulgular

Çalışmada 7., 14. ve 21. günlerde alınan doku örneklerine ait histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 3, 4, 5'de gösterilmiştir.

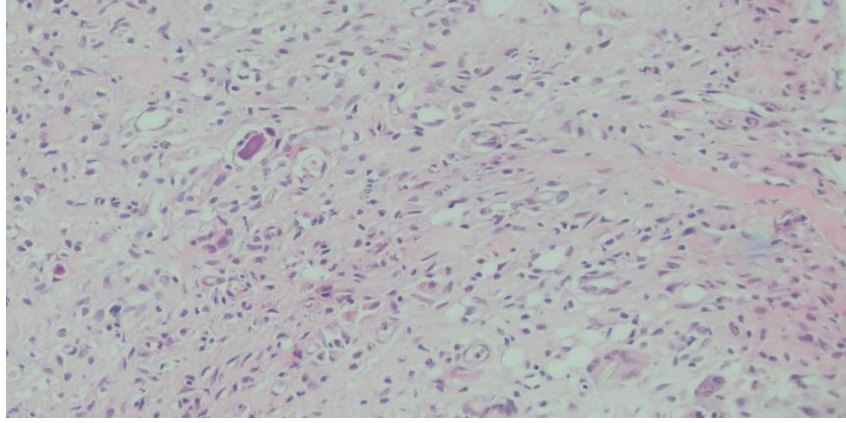
Tüm gruplar 7. güne göre değerlendirildiğinde kapiller yoğunluğun en fazla propolis grubunda şiddetli (2,83), axonge grubunda orta derecede (2) ve mupirosin grubunda ise en az kapiller yoğunluğa sahip olduğu (1,83) gözlemlendi. PMNL infiltrasyon açısından değerlendirildiğinde axonge ve propolis grubunda inflamasyonun orta şiddette (sırasıyla 2,3 ve 2) olduğu gözlenirken mupirosin grubunda hafif-orta şiddette olduğu dikkati çekti. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumu değerlendirildiğinde tüm gruplarda (ortalama 2) orta derecede olduğu dikkati çekti. Epitelizasyon bakımından değerlendirilen gruplarda axonge grubundaki epitelizasyonun (1,66), mupirosin ve propolis grubuna göre (sırasıyla 1 ve 0,83) daha yüksek olduğu dikkati çekti (Tablo 3).

Tablo 3. 7. gün (1. hafta) histopatolojik değerlendirme sonuçları.

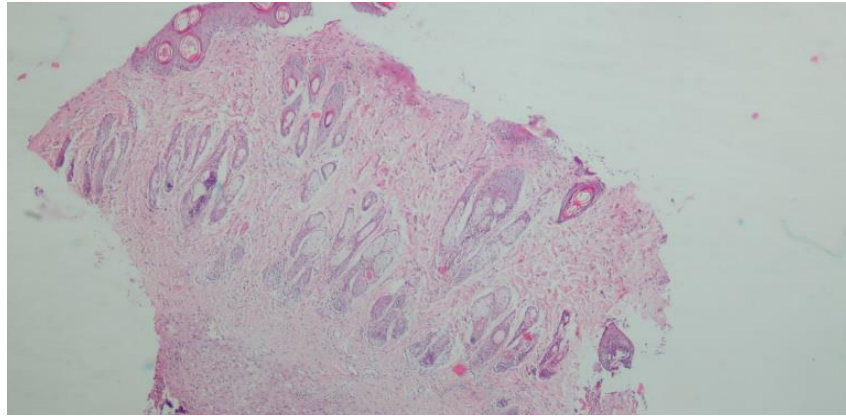
7. Gün Biyopsi	Kapillar yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyon	Fibroblast proliferasyon, kollajen	Epitelizasyon
Propolis-1	4	0	0	1	2	2	0
Propolis-2	3	0	0	0	2	2	1
Propolis-3	2	0	0	0	2	2	1
Propolis-4	3	0	0	0	2	2	1
Propolis-5	3	0	0	0	2	2	1
Propolis-6	2	0	0	0	2	2	1
Mupirosin-1	1	0	0	0	1	2	1
Mupirosin-2	1	0	0	0	2	2	1
Mupirosin-3	2	0	1	0	2	2	1
Mupirosin-4	1	0	0	0	1	2	1
Mupirosin-5	3	0	0	0	2	2	1
Mupirosin-6	3	0	0	0	2	2	1
Axonge-1	1	0	0	0	3	3	1
Axonge-2	2	0	0	0	3	2	1
Axonge-3	2	0	0	1	4	1	4
Axonge-4	1	0	0	0	1	3	1
Axonge-5	4	0	0	0	2	3	2
Axonge-6	2	0	0	0	1	2	1



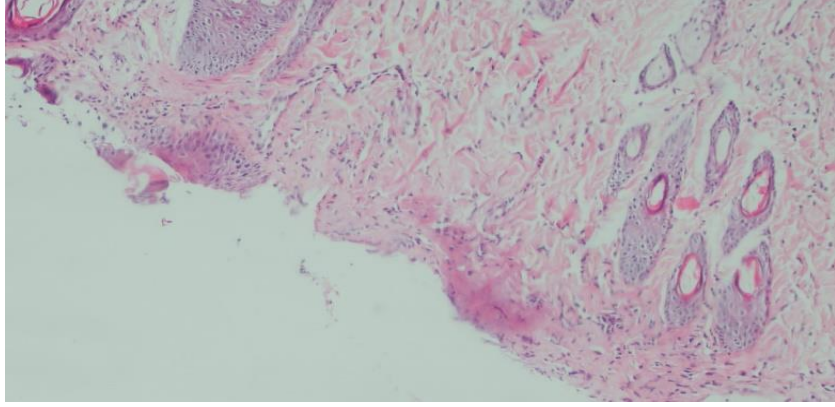
Şekil 13. Axonge 7. gün epitel tabakasında ülserasyon ve PMN infiltrasyonu, H&E,4X.



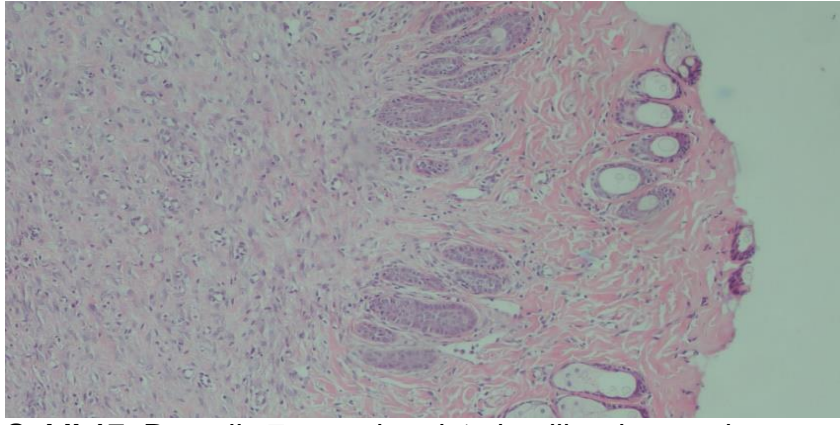
Şekil 14. Axonge 7. gün dermişte kapiller oluşumu, H&E 20X.



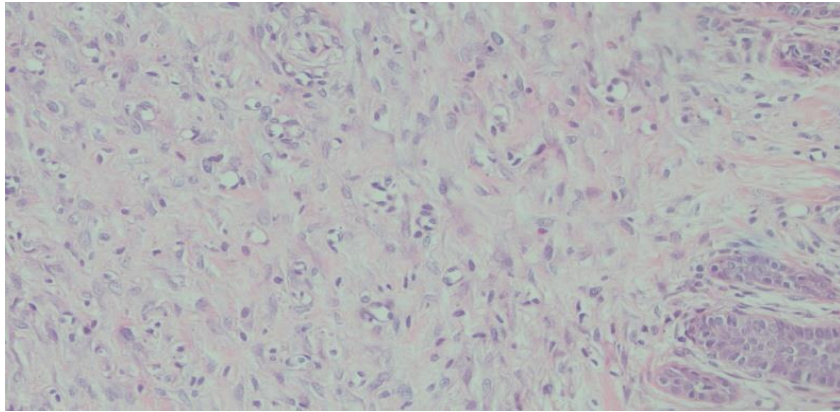
Şekil 15. Propolis 7. gün epidermiste nekroz ve ülsere alan, H&E, 4x.



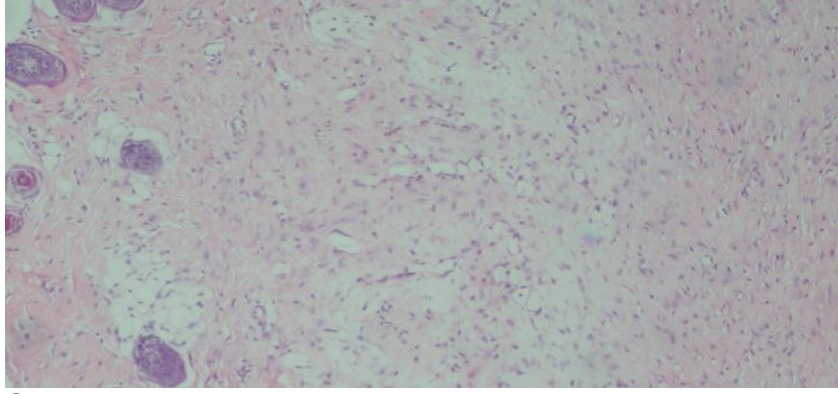
Şekil 16. Propolis 7. gün epidermiste nekroz ve ülser alan, H&E, 10x.



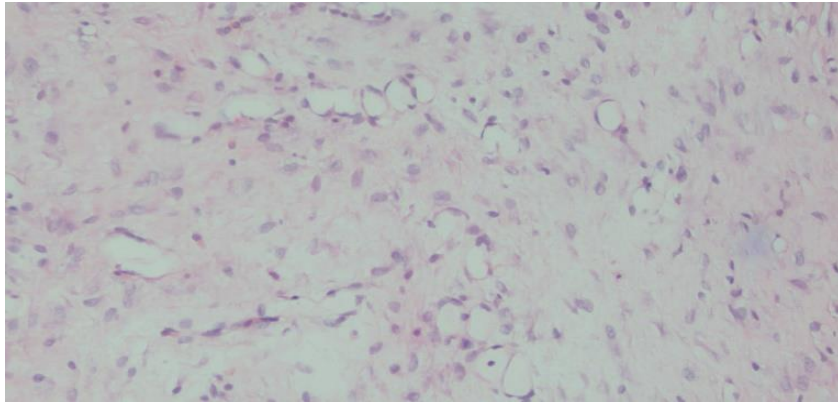
Şekil 17. Propolis 7. gün dermişte kapiller damar oluşumu, H&E, 10x.



Şekil 18. Propolis 7.gün dermiste kapiller damar oluşumu, H&E, 20x.



Şekil 19. Mupirosin 7. gün dermiste yeni kapiller oluşumları, H&E, 10x.

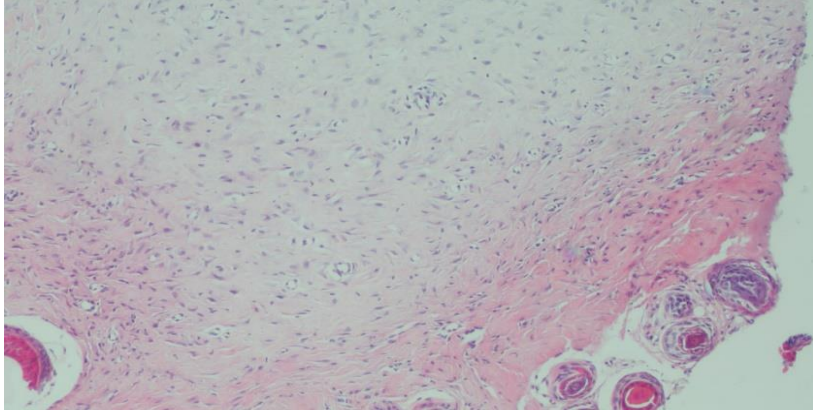


Şekil 20. Mupirosin 7. gün dermiste yeni kapiller oluşumu, H&E, 20x.

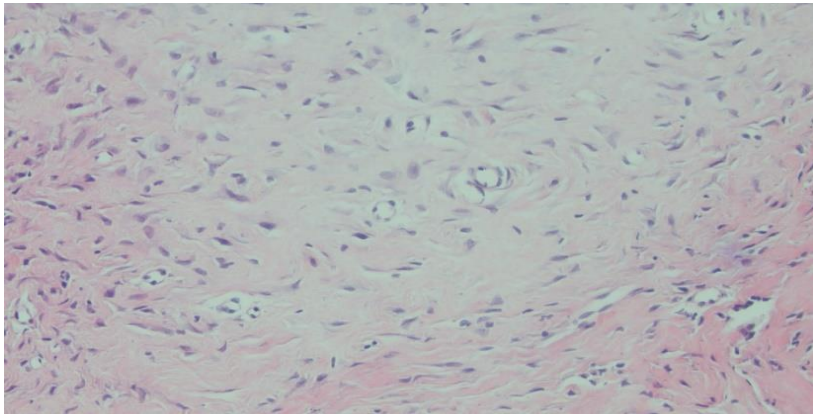
Gruplar 14. günde kapiller yoğunluk açısından değerlendirildiğinde propolis grubunun ve mupirosin grubunun birbirine yakın hafif-orta şiddette olduğu (sırasıyla 1,83 ve 1,66) gözlenirken, axonge grubunda hafif şiddette olduğu (1) dikkati çekti. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumu bakımından propolis grubun şiddetli olduğu (3,33) gözlenirken, mupirosin ve axonge grubunda orta şiddette olduğu (2,83) dikkati çekti. Epitelizasyon bakımından propolis grubun orta şiddette olduğu (2,33) gözlenirken, mupirosin ve axonge grubuna göre (sırasıyla 1,5 ve 1) epitelizasyonun daha iyi olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. 14. gün (2. hafta) histopatolojik değerlendirme sonuçları.

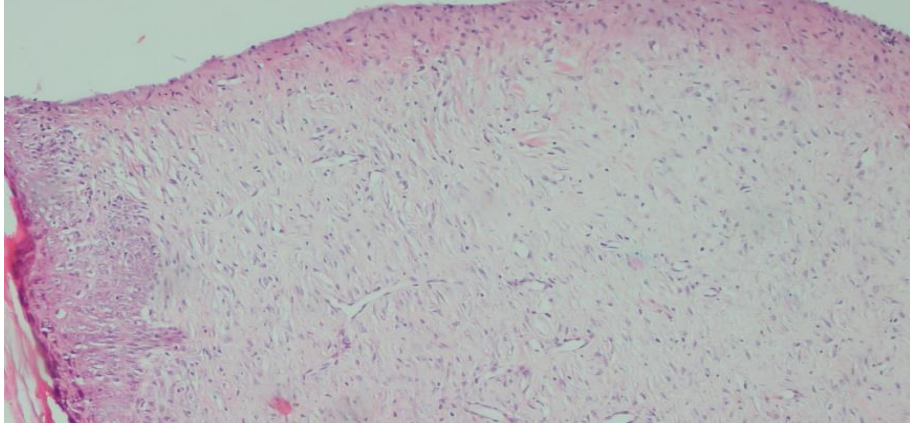
14. Gün Biyopsi	Kapillar yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyon	Fibroblast proliferasyon kollajen	Epitelizasyon
Propolis-1	2	0	0	0	0	4	3
Propolis-2	2	0	0	0	0	4	2
Propolis-3	1	0	0	0	0	3	3
Propolis-4	2	0	0	0	0	3	2
Propolis-5	2	0	0	0	0	3	2
Propolis-6	2	0	0	0	0	3	2
Mupirosin-1	1	0	0	0	0	3	2
Mupirosin-2	2	0	0	0	0	3	2
Mupirosin-3	2	0	0	0	0	2	2
Mupirosin-4	3	0	0	0	0	3	1
Mupirosin-5	1	0	0	0	0	3	1
Mupirosin-6	1	0	1	0	0	3	1
Axonge-1	1	0	0	0	0	4	1
Axonge-2	1	0	0	0	0	3	1
Axonge-3	1	0	0	0	0	3	1
Axonge-4	1	0	1	0	0	2	1
Axonge-5	1	0	0	0	0	2	1
Axonge-6	1	0	0	0	0	3	1



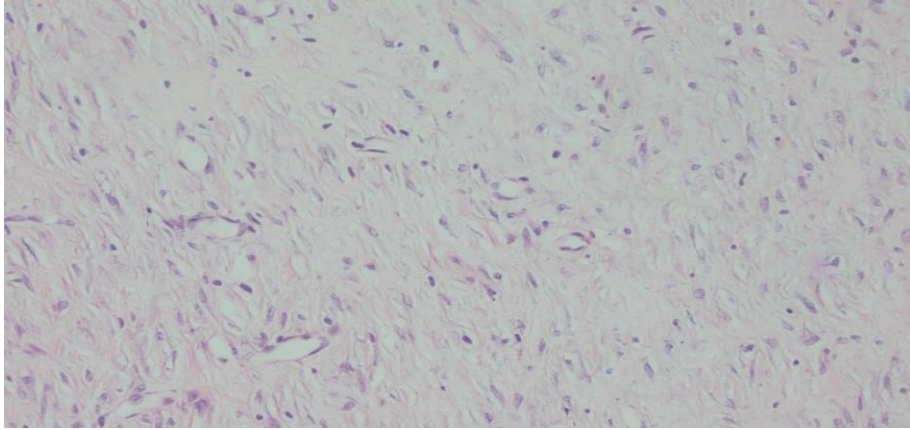
Şekil 21. Axonge 14. gün dermiste fibroblast proliferasyonu ve zayıf epitelizasyon, H&E, 10x.



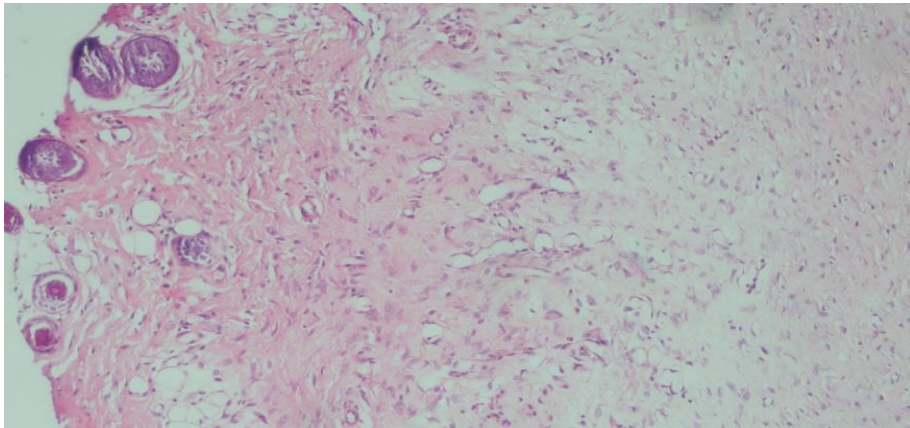
Şekil 22. Axonge 14.gün fibroblast proliferasyonu, H&E, 20x.



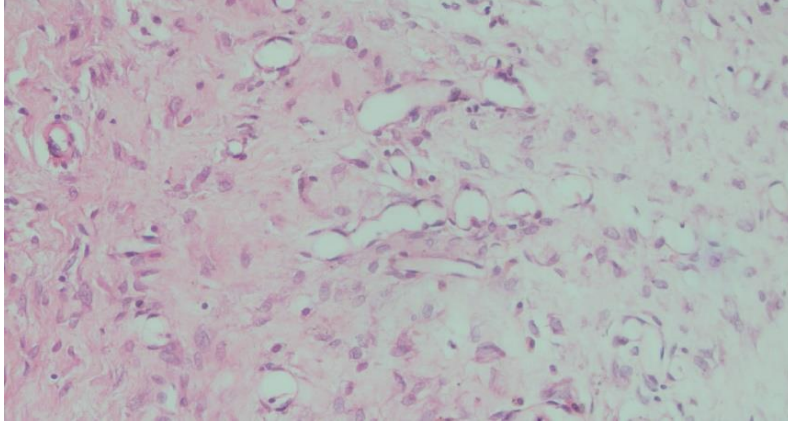
Şekil 23. Propolis 14 gün kapiller yarıklanma ve fibroblast proliferasyonu, epitelizasyon oluşumu, H&E, 10x.



Şekil 24. Propolis, 14.gün kapiller yarıklanma ve fibroblast proliferasyonu, H&E, 20x.



Şekil 25. Mupirosin 14.gün dermiste kapiller damarlarda artış, H&E, 10x.

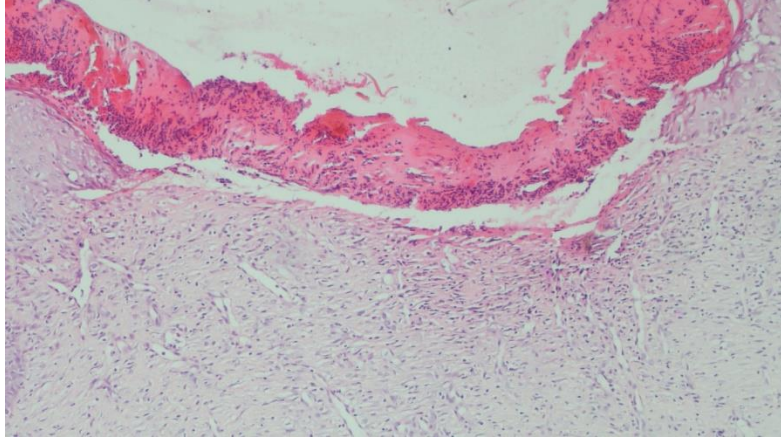


Şekil 26. Mupirosin 14. gün dermiste kapiller yarıklanma, H&E, 20x.

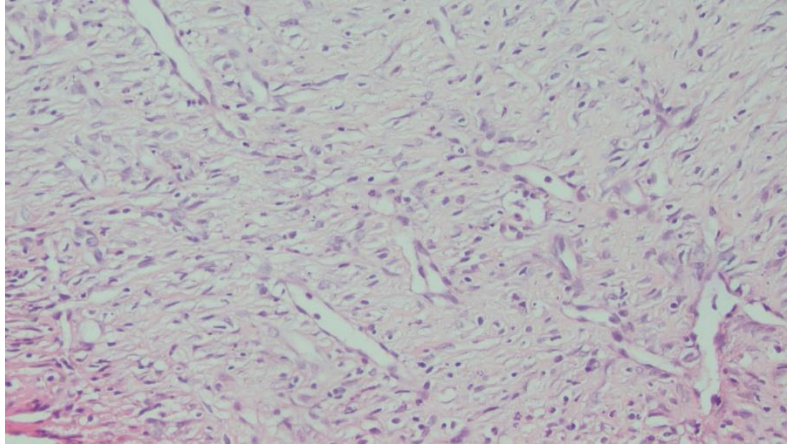
Gruplar 21. Günde değerlendirildiğinde kapiller yoğunluğun propolis ve axonge grubunda (sırasıyla 1,66 ve 1,5) mupirosin grubuna göre daha yüksek olduğu (0.66) gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunun her 3 grupta da iyi şekillendiği (3,5) görüldü. Bununla birlikte epitelizasyonun da bütün gruplarda iyi olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. 21. gün (3. hafta) histopatolojik değerlendirme sonuçları.

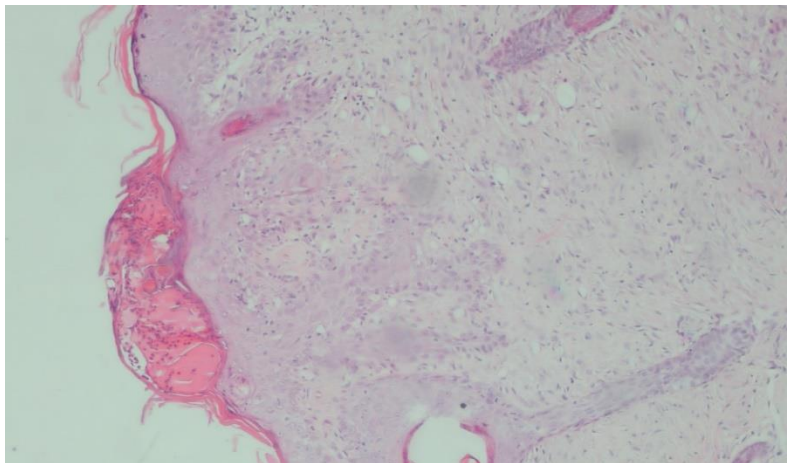
21. Gün Biyopsi	Kapillar yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyon	Fibroblast proliferasyon kollajen	Epitelizasyon
Propolis-1	2	0	1	0	1	3	4
Propolis-2	1	0	0	0	0	3	4
Propolis-3	2	0	0	0	0	3	4
Propolis-4	2	0	0	0	0	4	4
Propolis-5	1	0	0	0	0	4	4
Propolis-6	2	0	1	0	0	4	4
Mupirosin-1	1	0	0	0	0	4	4
Mupirosin-2	1	0	0	0	0	4	4
Mupirosin-3	0	0	0	0	0	4	4
Mupirosin-4	0	0	0	0	0	3	4
Mupirosin-5	1	0	0	0	0	3	4
Mupirosin-6	1	0	0	0	0	3	4
Axonge-1	1	0	2	0	0	4	4
Axonge-2	1	0	0	0	0	4	4
Axonge-3	1	0	0	0	0	4	4
Axonge-4	2	0	0	0	0	3	3
Axonge-5	2	0	0	0	0	3	4
Axonge-6	2	0	0	0	0	3	3



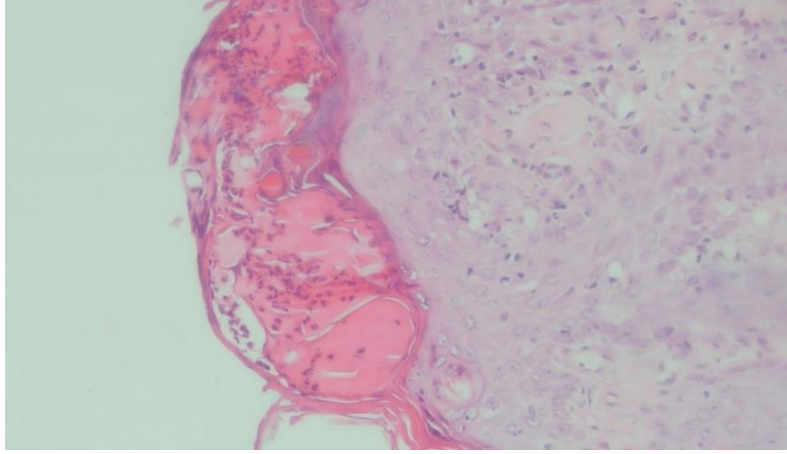
Şekil 27. Axonge 21.gün kabuk altı epitel oluşumu ve kapiller oluşumlar, H&E, 20x.



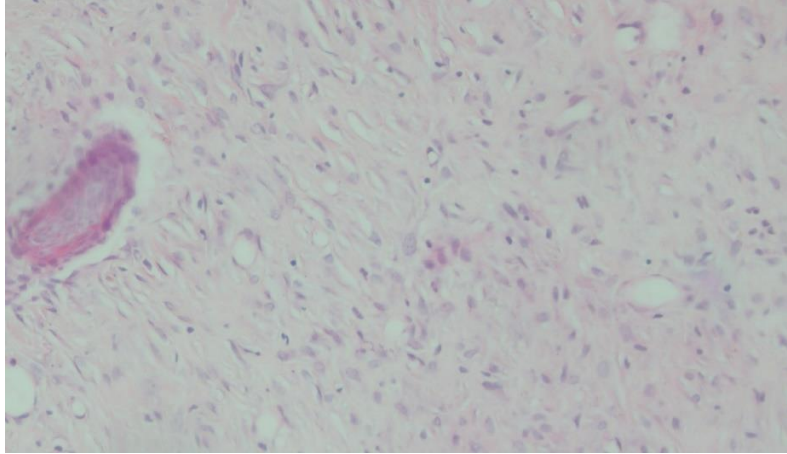
Şekil 28. Axonge 21. gün dermiste kapiller oluşumlar, H&E, 20x.



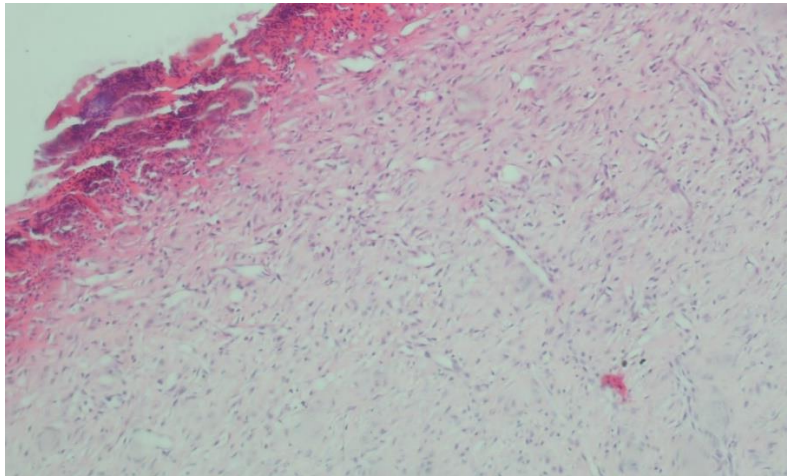
Şekil 29. Propolis 21. gün kabuk altı iyileşme, tam epitelizasyon, H&E, 10x.



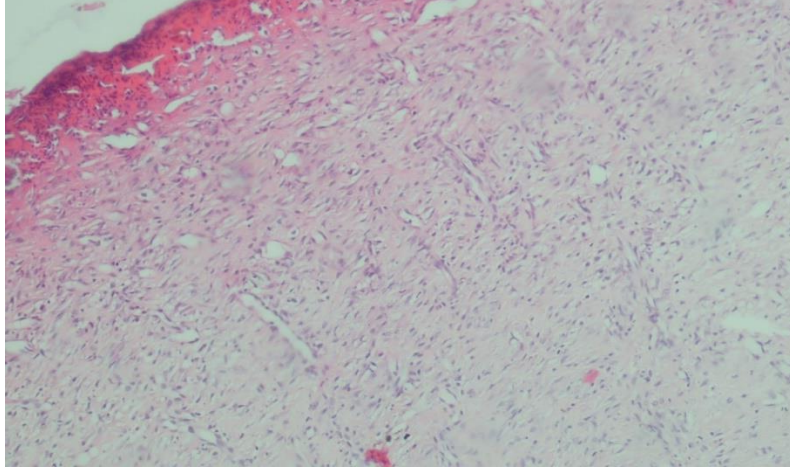
Şekil 30. Propolis 21. gün kabuk altı iyileşme, tam epitelizasyon, H&E, 20X.



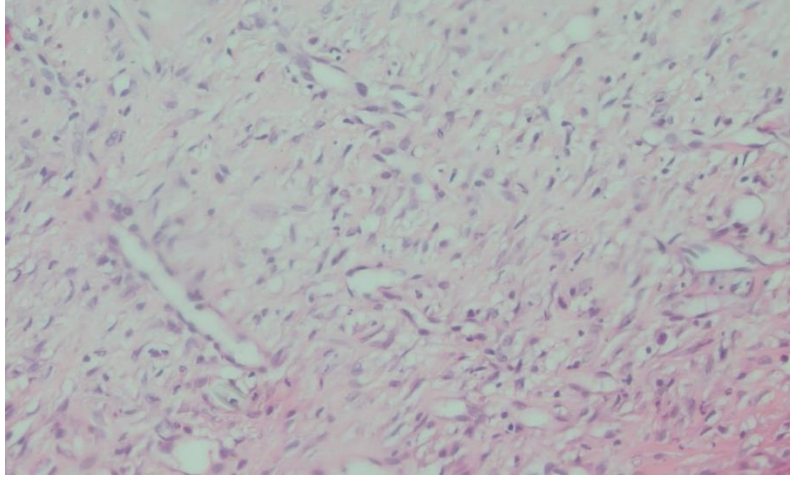
Şekil 31. Propolis 21. gün dermişte kollajen artışı, H&E, 20X.



Şekil 32. Mupirosin 21. gün kabuk altı iyileşme, H&E, 10X.



Şekil 33. Mupirosin 21. gün kabuk altı iyileşme, H&E, 10X.



Şekil 34. Mupirosin 21. gün dermiste kapiller oluşumlar, H&E, 20X.

II. İstatistiksel Bulgular

İstatistiki olarak 7. günde kapiller yoğunluk ($P=0,161$), konjesyon ($P=0,1000$), ödem ($P=0,368$), nekroz ($P=0,588$), polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL) ($P=0,407$), fibroblast proliferasyonu (fibrozis) ($P=0,301$) ve epitelizasyon ($P=0,105$) yani $P<0.05$ olduğu için bir farklılık olmadığı görüldü.

İstatistiki olarak 14. günde konjesyon ($P=0,1000$), ödem ($P=0,588$), nekroz ($P=1,000$), PMNL ($P=0,100$) ve fibroblast proliferasyonu (fibrozis) ($P=0,243$) olduğu için istatistiki olarak bir fark olmamakla birlikte kapiller yoğunluk ($P=0,028$) ve epitelizasyonda ($P=0,003$) istatistiki olarak bir fark tespit edildi ($P<0.05$ olduğu için). Bu farkın propolis ile domuz yağı arasında

olduğu; propolisli grupta kapiller yoğunluk (P=0,015) ve epitelizasyonun (P=0,002) 14. günde daha iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca 21. günde konjesyon (P=0,1000), ödem (P=0,363), nekroz (P=1,000), PMNL (P=0,368), fibroblast proliferasyonu (fibrozis) (P=1,000) ve fibroblast proliferasyonu (P=0,119) için istatistiki olarak bir fark olmadığı, ancak kapiller yoğunlukta (P=0,024) istatistiki olarak bir fark bulundu. Bu farkın propolis ile mupirosin arasında olduğu (P=0,026) ve propolisli grupta kapiller yoğunluğunun 21. günde istatistiki olarak daha iyi olduğu anlaşılmaktadır.

Haftalar arasında yapılan değerlendirilmede, 14. ve 21. günler arasında kapiller yoğunlukta (P=0,045) istatistiki olarak bir fark olduğu, bu farkın domuz yağı ile mupirosin arasında (P=0,026) olduğu ve domuz yağında kapiller yoğunluğunun daha iyi olduğu görülmektedir. Epitelizasyon açısından da 7. ve 14. günler (P=0,003), 14. ve 21. günler (P=0,024) ile 7. ve 21. günler (P=0,011) arasında istatistiki olarak bir fark bulunmaktadır. Burada 7. ve 14. günler arasındaki fark propolis ve domuz yağı arasındadır (P=0,002) ve propoliste daha iyidir. Ayrıca, 14. ve 21. günler arasındaki fark domuz yağı ve propolis arasındadır (P=0,026) ve domuz yağında epitelizasyon daha iyidir. Son olarak, 7. ve 21. günler arasındaki fark propolis ve domuz yağı arasındadır (P=0,041) ve propoliste daha iyidir.

Tablo 6. 7. Gün (1. Hafta) histopatolojik değerlendirmenin minimum, maksimum ve ortanca (median) değerleri.

Grup	n	Kapiller yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL	Fibroblast	Epitelizasyon
		Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca	Min-mak Ortanca
Propolis	6	2 - 4	0 - 0	0 - 0	0 - 1	2 - 2	2 - 2	0 - 1
		3	0	0	0	2	2	1
Mupirosin	6	1 - 3	0 - 0	0 - 1	0 - 0	1 - 2	2 - 2	1 - 1
		1,5	0	0	0	2	2	1
Domuz yağı	6	1 - 4	0 - 0	0 - 0	0 - 1	1 - 4	1 - 3	1 - 4
		2	0	0	0	2,5	2,5	1
Toplam	18	1 - 4	0 - 0	0 - 1	0 - 1	1 - 4	1 - 3	0 - 4
		2	0	0	0	2	2	1

Tablo 7. 14. Gün (2. Hafta) histopatolojik değerlendirmenin minimum, maksimum ve ortanca (median) değerleri.

Grup	n	Kapiller yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL	Fibroblast	Epitelizasyon
		<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>
		<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>
Propolis	6	1 - 2	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	3 - 4	2 - 3
		2	0	0	0	0	3	2
Mupirosin	6	1 - 3	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	2 - 3	1 - 2
		1,5	0	0	0	0	3	1,5
Domuz yağı	6	1 - 1	0 - 0	0 - 1	0 - 0	0 - 0	2 - 4	1 - 1
		1	0	0	0	0	3	1
Toplam	18	1 - 3	0 - 0	0 - 1	0 - 0	0 - 0	2 - 4	1 - 3
		1	0	0	0	0	3	1,5

Tablo 8. 21. Gün (3. Hafta) histopatolojik değerlendirmenin minimum, maksimum ve ortanca (median) değerleri.

Grup	n	Kapiller yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL	Fibroblast	Epitelizasyon
		<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>	<u>Min-mak</u>
		<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortanca</u>
Propolis	6	1 - 2	0 - 0	0 - 1	0 - 0	0 - 1	3 - 4	4 - 4
		2	0	0	0	0	3,5	4
Mupirosin	6	0 - 1	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	3 - 4	4 - 4
		1	0	0	0	0	3,5	4
Domuz yağı	6	1 - 2	0 - 0	0 - 2	0 - 0	0 - 0	3 - 4	3 - 4
		1,5	0	0	0	0	3,5	4
Toplam	18	0 - 2	0 - 0	0 - 2	0 - 0	0 - 1	3 - 4	3 - 4
		1	0	0	0	0	3,5	4

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara iyileşmesi birbirini takip eden hemostaz-enflamasyon, proliferasyon ve matürasyon-remodelasyon olmak üzere 3 temel süreç içerisinde gerçekleşir. Bu süreçlerin herhangi birinde oluşan bir aksaklık yara iyileşme sürecinde negatif etki yaratarak iyileşmenin sekteye uğramasına sebep olur.

Domuz yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir in vitro çalışmada domuz yağının kontrol grubuna göre %40 daha hızlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (118). Diyabetik ayak ülserlerine domuz yağı uygulanan başka bir çalışmada da anjiyogenezin uyarılması, hücre çoğalması, iyileşmeyen diyabetik yaralar üzerinde gözlemlenen iyileştirici etkiler gibi güçlü aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (119).

Günümüzde yara iyileşmesine yardımcı pek çok bitkisel veya doğal materyal kullanılmaktadır. Propolis bunlardan birisidir. Birçok araştırmacı çeşitli propolis türlerinin bileşimleri ve bu bileşiklerin kimyasal, biyolojik etkilerini, tıbbi özelliklerini araştırmışlardır. Propolisin iyileştirici özellikleri üzerine ilk hayvan çalışmaları 1990'larda Bulgaristan, Brezilya ve ABD'den bilim adamları tarafından yapılmıştır. Propolisi cilt yaraları, yanıklar ve ekspoze diş pulpası üzerine topikal olarak uygulamışlar ve daha sonra bu bileşiğin iyileştirici etkisini histolojik olarak incelemişler. Çalışma sonrasında propolisin hasarlı dokuların normal reorganizasyonunu hızlandırdığı gözlemlenmiştir (120,121). Ratlarda korneal epitel yara iyileşmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, %1 su ile ekstrakte edilmiş propolis uygulaması sonrası epitelyal defektin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu görülmüştür (122). Başka bir çalışmada propolis merhem sıçan cildi yarasında test edilmiştir. Bu merhemini sadece yara alanını standart preparattan (aynı ürün, ancak propolissiz) daha etkili bir şekilde azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu önemli ölçüde hızlandırdığı görülmüştür (123).

Diyabette propolisin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. En sık olarak, daha önce streptozosin (STZ) kullanılarak diyabetik olması indüklenen sıçanlar veya fareler üzerinde gerçekleştirilir. Bu tipteki en eski çalışmalardan birinde, tek, topikal propolis uygulamasından sonra yara morfometrisi ve hücresel içeriğin yanı sıra miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesine bakılmıştır. Sonuçlar, propolisin, diyabetik ratların tam kalınlıktaki cilt yaralarında nötrofil infiltrasyonunu, makrofaj aktivasyonu ve MPO aktivitesini azaltırken, reepitelizasyonu hızlandırdığı için anti-inflamatuar yollar yoluyla potansiyel olarak yara iyileşme sürecini normalleştirebileceğini göstermiştir (124). Bazı araştırmacılar diyabetik yaraların tedavisi için propolis ve C vitamini emdirilmiş selüloz bazlı yara örtülerinin umut verici olduğu ortaya koymuşlardır. Çünkü diyabetik farelerin yaralarına uygulanmaları bakteri sayısını önemli ölçüde (%50'den fazla) azaltıp, yara kapanmasını ve yeterli iyileşmenin histolojik belirteçlerini de önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermişlerdir (125). Hem sağlıklı hem de diyabetik ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda propolis ile zenginleştirilmiş pansumanların hazırlanmasında selüloz dışında başka bileşikler de kullanılmıştır. Örneğin, kırmızı ve yeşil Brezilya propolisinin hidroalkolik ekstraktları ile ıslatılmış kollajen bazlı pansuman örtülerinin, inflamasyon şiddetini azaltarak ve reepitelizasyon ve tip I kollajen birikimini hızlandırarak ratlarda yanık iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (126). Aynı hayvan modeli üzerinde %5 vazelin bazlı propolis merhem kullanılarak yapılan çalışmada da lezyonun debridmanını arttırmada, iltihabı azaltmada ve doku onarımını ve kollajen liflerinin üretimini hızlandırmada etkili olduğu gösterilerek benzer sonuçlar çıkarılmıştır (127). Endonezyalı bilim adamları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik rat modelinde, oral mukozanın travmatik ülserlerine uygulanan propolis ekstrakt jelinin matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu azaltıp ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu arttırarak iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (128).

Ratlardan daha büyük hayvan modellerinde de propolis çalışılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, köpeklerin cilt yaralarına uygulanan propolis pomadı, beş haftalık iyileşme takibi sırasında yara yüzey alanını önemli ölçüde

azalttığı ve reepitelizasyon ve yara kontraksiyonu süreçlerini hızlandırdığı görülmüştür (129).

Propolisin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir klinik çalışmada 2. derece yanık hastalarında gümüş sülfadiazin ve propolis karşılatırılmış ve inflamasyonu azaltma ve sikatrizan etki açısından propolis daha etkili olduğu görülmüştür (130). Propolis tedavisi, yara yatağındaki belirli GAG'lerin içeriğini değiştirdiği ve birikimlerini hızlandırarak yanık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Yaralara propolis uygulamasının kollajen ekspresyonunda önemli artışa neden olduğu ve bunun sonucunda yara iyileşmesini destekleyen uygun bir ortam oluşturduğu ortaya çıkmıştır (131). Diyabetik ayak yaralarında propolis kullanılarak yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanımına bakılmaksızın yara alanının küçülmesini hızlandırdığı görülmüş. Ayrıca bu hastaların yara sıvılarında daha az bakteri ve daha az MMP-9 olduğu görülmüştür (132). Propolis, tekrarlayan aftöz stomatit (RAS) ve tekrarlayan aftöz ülserlerin (RAU) tedavisinde de test edilmiştir. RAS durumunda lezyonların iyileşme süresini ve semptomların geçişine kadar geçen süreyi önemli ölçüde kısalttığı görülmüştür (133). Su bazlı propolis gargara ile tedavi edilen radyoterapiye bağlı oral mukoziti olan onkolojik hastalar, haftada bir kez yapılan beş takibin tümünde daha düşük dereceli mukozit göstermiştir (134).

Bu çalışmada, daha önce çeşitli çalışmalarda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilen propolisin domuz yağı ile pomadı yapılarak, sadece domuz yağı kullanarak ve rutin tedavi seçeneklerinden biri olan mupirosin pomad ile de karşılaştırılarak yara iyileşmesi sürecine etkisi incelenmiştir. Makroskopik olarak çalışmanın ikinci haftasına doğru yaralar kapanmaya başlamış ve 21. günde hemen hemen tüm yaralar büyük oranda kapanmıştır. Genellikle, yara kapanmalarında propolis ve domuz yağı kullanılan gruplarda kapanmanın daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Bu sonucu istatistik sonuçları da desteklemektedir. Tablo 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 incelendiğinde, detayları da bulgular bölümünde belirtildiği üzere, istatistiki olarak 7. günde kapiller yoğunluk, konjesyon, ödem, nekroz, polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL), fibroblast proliferasyonu (fibrozis) ve epitelizasyonda gruplar arasında bir

farklılık olmadığı görüldü ($P < 0.05$). Ancak, 14. günde gruplar arasında konjesyon, ödem, nekroz, PMNL ve fibroblast proliferasyonu (fibrozis) bakımından istatistiki bir fark olmamakla birlikte kapiller yoğunluk ($P = 0,028$) ve epitelizasyonda ($P = 0,003$) istatistiki olarak bir fark tespit edildi. Bu farkın propolis ile domuz yağı arasında olduğu; propolisli grupta kapiller yoğunluk ($P = 0,015$) ve epitelizasyonun ($P = 0,002$) 14. günde daha iyi olduğu görülmektedir. Ayrıca 21. günde konjesyon, gruplar arasında ödem, nekroz, PMNL, fibroblast proliferasyonu (fibrozis) ve fibroblast proliferasyonu için istatistiki olarak bir fark olmadığı, bununla birlikte kapiller yoğunlukta ($P = 0,024$) istatistiki olarak bir fark bulundu. Bu farkın propolis ile mupirosin arasında olduğu ($P = 0,026$) ve propolisli grupta kapiller yoğunluğun 21. günde istatistiki olarak daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Haftalar arasında ve değerlendirme kriterlerine göre yapılan istatistiksel çalışmada, 14. ve 21. günler arasında kapiller yoğunlukta istatistiki olarak bir fark olduğu, bu farkın domuz yağı ile mupirosin arasında ($P = 0,026$) olduğu ve domuz yağında kapiller yoğunluğun daha iyi olduğu tespit edildi. Epitelizasyon açısından da 7. ve 14. günler, 14. ve 21. günler ile 7. ve 21. günler arasında istatistiki olarak bir fark bulunmaktadır. Burada 7. ve 14. günler arasındaki fark propolis ve domuz yağı arasındadır ($P = 0,002$) ve propoliste epitalizasyon daha iyidir. Ayrıca 14. ve 21. günler arasındaki fark domuz yağı ve propolis arasındadır ($P = 0,026$) ve domuz yağında epitelizasyon daha iyidir. Son olarak, 7. ve 21. günler arasındaki epitelizasyondaki fark propolis ve domuz yağı arasındadır ($P = 0,041$) ve propoliste daha iyidir.

Sonuç olarak değerlendirdiğimizde domuz yağlı propolis, domuz yağı ve mupirosinin genel olarak yara iyileşmesinde iyi olduğu, 14. günde yaraların büyük oranda kapanmaya başladığı ve 21. günde de büyük oranda kapandığı tespit edilmiştir. Ancak propolis ve domuz yağı içeren uygulamaların mupirosinden birkaç gün önce yara kapanmasına neden olduğu gözlenmiştir. İstatistiki olarak da yara iyileşmesinde önemli parametreler olan kapiller yoğunluk ve epitelizasyon açısından da yara iyileşmesinde genel olarak propolisin en iyi olduğu, bunu domuz yağı ve mupirosinin takip ettiği tespit edildi. Yara iyileşmesinde yapılacak klinik çalışmalardan sonra, alternatif

olarak propolis ve domuz yağının da kaliteli ticari preparatlarının üretilmesi ve kullanıma sunulmasının iyi olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Macri L, Silverstein D, Clark RAF. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. Vol. 59, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. 1366–81.
2. Kierszenbaum AL. Patolojiye giriş. In: Demir R, editor. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. 300–7.
3. Hom DB. Wound healing in relation to scarring. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 1998;6:111–24.
4. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]*. 2006 Jun;117(SUPPLEMENT):1e-S-32e-S. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200606001-00029>.
5. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC, Lerman OZ, et al. Cellular Dysfunction in the Diabetic Fibroblast Impairment in Migration, Vascular Endothelial Growth Factor Production, and Response to Hypoxia [Internet]. Vol. 162, *American Journal of Pathology*. 2003. Available from: <http://aretha>.
6. Kalay Z. Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi. Ankara; 2011.
7. Demir A, Seventekin N, Emel EÜ, Meslek A, Okulu Y, Tekstil EÜ, et al. Chitin, Chitosan and General application Areas. *Electronic Journal of Textile Technologies [Internet]*. 2009;3(2):92–103. Available from: www.teknolojikarastirmalar.com.
8. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF Receptor—an Essential Regulator of Multiple Epidermal Functions. *European Journal of Dermatology*. 2000;10(7):505–10.
9. Safari M, Ghahari L, Hossein Zadeh Zoroufchi B. Effects of Epidermal Growth Factor, Platelet Derived Growth Factor and Growth Hormone on Cultured Rat Keratinocytes Cells in vitro. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2014;17(7):931–6.
10. Claus P, Werner S, Timmer M, Grothe C. Expression of the fibroblast growth factor-2 isoforms and the FGF receptor 1-4 transcripts in the rat model system of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2004 Apr 29;360(3):117–20.
11. Kaltalıoğlu K. Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü'nün Yara Dokusu Oksidatif Olayları Üzerine Etkisi. [Ankara]; 2012.
12. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. Vol. 37, *The Journal of International Medical Research*. 2009.

13. Goldman R. Growth Factors and Chronic Wound Healing: Past, Present, and Future. *Advances in Skin & Wound Care* [Internet]. 2004;17(1):24–35. Available from: <https://journals.lww.com/aswcjournal>.
14. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, Polito F, Fiumara T, Marini H, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacological Research*. 2008; 57(2):159–69.
15. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Vol. 23, *Diabetic Medicine*. 2006. 594–608.
16. Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, Hauser J, Rossbach O, Kramer A, et al. An Innovative Topical Drug Formulation for Wound Healing and Infection Treatment: In vitro and in vivo Investigations of a Povidone-Iodine Liposome Hydrogel [Internet]. Vol. 201, *Pharmacology and Treatment Dermatology*. 2000. Available from: www.karger.comwww.karger.com/journals/drm.
17. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Vol. 453, *Nature*. Nature Publishing Group; 2008. 314–21.
18. Nguyen DT, Orgill DP, Murphy GF. The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration. In: *Biomaterials for Treating Skin Loss*. Elsevier; 2009. 25–57.
19. Karasu A, Bahtiyar B. Yara ve Yara İyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2008;14(1):36–43.
20. Arslan MK. Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. In: Kurt N, editor. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. 2003. 9–33.
21. Chin GA, Diegelmann RF, Schultz GS. Cellular and Molecular Regulation of Wound Healing. In: Falabella AF, Kirsner RS, editors. *Wound Healing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. 17–37.
22. Gurtner GC, Wong VW. Wound Healing: Normal and Abnormal. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 15–22.
23. Monaco JL, Lawrence WT. Acute Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003; 30(1):1–12.
24. Leahy PJ, Lawrence WT. Biologic Enhancement of Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*. 2007; 34(4):659–71.
25. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001; 31(1):81–110.
26. Kurt N. *Akut Ve Kronik Yara Bakımı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 34–35.

27. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. In: Townsend MC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Elsevier; 2004. 183–208.
28. Myers BA. Wound Management: Principles and Practice. 1st ed. New Jersey: Pearson/Prentice Hall; 2004. 9–36.
29. Enoch S, Leaper DJ. Basic Science of Wound Healing. Surgery (Oxford). 2008; 26(2):31–7.
30. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. Journal of Dental Research. 2010; 89(3):219–29.
31. Verderio EAM, Johnson T, Griffin M. Tissue transglutaminase in normal and abnormal wound healing: Review article. In: Amino Acids. Springer Wien; 2004. 387–404.
32. Diegelmann RF, Evans MC. Wound Healing: an Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. Vol. 9, Frontiers in Bioscience. 2004.
33. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clinics in Dermatology. 2007; 25(1):9–18.
34. Ramasastry SS. Acute Wounds. Clinics in Plastic Surgery. 2005; 32(2):195–208.
35. Yussof SJM, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. Vol. 45, Indian Journal of Plastic Surgery. 2012. 220–8.
36. Shetty V, Bertolami C. Wound Healing. In: Peterson LJ, editor. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd ed. Philadelphia: J.P. Lippincott Company; 2004.
37. Arslan MK. Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. In: Kurt N, editor. Akut ve Kronik Yara Bakımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 9–33.
38. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery [Internet]. 2005;13:242–7. Available from: <https://journals.lww.com/co-otolaryngology>.
39. Nguyen DT, Orgill DP, Murphy GF. The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration. In: Biomaterials for Treating Skin Loss: A volume in Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Elsevier Ltd; 2009. 25–57.
40. O'Dwyer L. Wound Closure Options. In: Wound Management in Small Animal. Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2007. 71–97.
41. Oruç HH, Sorucu A, Aydın L. Propolisin Sağlık Açısından Önemi, Kalitesinin Belirlenmesi ve Türkiye Açısından İrdelenmesi. Uludağ Arıcılık Dergisi. 2014;14(1):35–43.

42. Crane E. *The World History of Beekeeping and Honey Hunting*. New York: Routledge Taylor and Francis Group; 1999. 483–551.
43. Wagh VD, Borkar RD. Indian Propolis: a Potential Natural Antimicrobial and Antifungal Agent. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(4):12–7.
44. Toreti VC, Sato HH, Pastore GM, Park YK. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. Vol. 2013, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013.
45. Bankova V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 100(1–2):114–7.
46. Bankova V. Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 2009 1;1(2):23–8.
47. Walker P, Crane E. Constituents of Propolis. *Apidologie*. 1987;18:327–34.
48. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. Vol. 19, *Molecules*. MDPI AG; 2014. 19610–32.
49. Wagh VD. Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. Vol. 2013, *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013.
50. Çakıroğlu TN. *Çeşitli Çözücülerde Türk Propolisinin Çözünürlüğünün İncelenmesi*. [Trabzon]; 2010.
51. Borges A, Ferreira C, Saavedra MJ, Simões M. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial Drug Resistance*. 2013 1;19(4):256–65.
52. Cushnie T, Lamb AJ. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005;26(5):343–56.
53. Xu H-X, Lee SF. Activity of Plant Flavonoids Against Antibiotic-Resistant Bacteria.
54. Velazquez C, Navarro M, Acosta A, Angulo A, Dominguez Z, Robles R, et al. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology*. 2007; 103(5):1747–56.
55. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. Vol. 15, *Phytotherapy Research*. 2001. 561–71.
56. Chao CL, Weng CS, Chang NC, Lin JS, Kao S te, Ho FM. Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia. *Nutrition Research*. 2010; 30(12):858–64.

57. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 1;74(4):418–25.
58. Hirasawa M, Takada K. Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(2):225–9.
59. Quiroga EN, Sampietro DA, Soberón JR, Sgariglia MA, Vattuone MA. Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles. *Journal of Applied Microbiology*. 2006; 101(1):103–10.
60. di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*. 1999; 65(4):337–53.
61. Rasul A, Millimouno FM, Ali Eltayb W, Ali M, Li J, Li X. Pinocembrin: A novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*. 2013.
62. Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Serial Review Ferulic Acid: Therapeutic Potential Through Its Antioxidant Property. Vol. 40, *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2007.
63. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. 2000; 55(6):481–504.
64. Rice-Evans C, Miller N, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*. 1997; 2(4):152–9.
65. Liu R, Gao M, Yang ZH, Du GH. Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia-reperfusion both in vivo and in vitro. *Brain Research*. 2008; 24;1216:104–15.
66. M. Calderon-Montano J, Burgos-Moron E, Perez-Guerrero C, Lopez-Lazaro M. A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2011; 1;11(4):298–344.
67. Chung T, Moon S, Chang Y, Ko J, Lee Y, Cho G, et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal*. 2004; 18(14):1670–81.
68. Shimamura T, Zhao W-H, Hu Z-Q. Mechanism of Action and Potential for Use of Tea Catechin as an Anti-infective Agent. Vol. 6, *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*. 2007.
69. Lin Y, Shi R, Wang X, Shen H-M. Luteolin, a Flavonoid with Potential for Cancer Prevention and Therapy. *Current Cancer Drug Targets*. 2008; 1;8(7):634–46.

70. Akao Y, Maruyama H, Matsumoto K, Ohguchi K, Nishizawa K, Sakamoto T, et al. Communications to the Editor Cell Growth Inhibitory Effect of Cinnamic Acid Derivatives from Propolis on Human Tumor Cell Lines. Vol. 26, Biol. Pharm. Bull. 2003.
71. Raina K, Rajamanickam S, Deep G, Singh M, Agarwal R, Agarwal C. Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in TRAMP mice. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2008; 7(5):1258–67.
72. Kampa M, Alexaki VI, Notas G, Nifli AP, Nistikaki A, Hatzoglou A, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast cancer research : BCR*. 2004;6(2).
73. Pandey KB, Rizvi SI. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2009;2(5):270–8.
74. Long X, Fan M, Bigsby RM, Nephew KP. Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- α -dependent and estrogen receptor- α -independent mechanisms. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2008;7(7):2096–108.
75. Barros MP de, Lemos M, Maistro EL, Leite MF, Sousa JPB, Bastos JK, et al. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008; 8;120(3):372–7.
76. de Lira Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira Â, Souza-Brito ARM, Hiruma-Lima CA, et al. Flavonoids with gastroprotective activity. Vol. 14, *Molecules*. 2009. 979–1012.
77. Shohaib T, Shafique M, Dhanya N, Divakar MC. Importance of Flavonoids in Therapeutics. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*, 3:1-18, 2011. 2011;3(1):1–18.
78. Zamami Y, Takatori S, Koyama T, Goda M, Iwatani Y, Doi S, et al. Effect of Propolis on Insulin Resistance in Fructose-drinking Rats. *Yakugaku Zasshi*. 2007; 1;127(12):2065–73.
79. Ho CC, Lin SS, Chou MY, Chen FL, Hu CC, Chen CS, et al. Effects of CAPE-like compounds on HIV replication in vitro and modulation of cytokines in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56(2):372–9.
80. Ito H, Sun XL, Watanabe M, Okamoto M, Hatano T. Chlorogenic acid and its metabolite m-coumaric acid evoke neurite outgrowth in hippocampal neuronal cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2008;72(3):885–8.
81. Kawai M, Hirano T, Higa S, Arimitsu J, Maruta M, Kuwahara Y, et al. Flavonoids and Related Compounds as Anti-Allergic Substances

[Internet]. Vol. 56, Allergology International. 2007. Available from: www.jsaweb.jp/.

82. Symonowicz M, Kolanek M. Biotechnology and Food Sciences Flavonoids and their properties to form chelate complexes [Internet]. Vol. 2012, Biotechnol Food Sci. 2012. Available from: <http://www.bfs.p.lodz.pl>.
83. Janbaz KH, Saeed A, Gilani AH. Protective effect of rutin on paracetamol-and CCl₄-induced hepatotoxicity in rodents. Vol. 73, Fitoterapia. 2002.
84. Wahle KJW, Brown I, Rotondo D, Heys SD. Plant Phenolics in the Prevention and Treatment of Cancer. In: Giardi MT, Rea G, Berra B, editors. Bio-Farms for Nutraceuticals [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2010. p. 36–51. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 698). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7347-4>.
85. Oruç HH, Çaycı M, Sorucu A, Uzabacı E, Nyandwi R. Characterization of commercially available propolis products in Turkey based on individual phenolic compounds. Journal of Apicultural Research. 2021.
86. Inés Isla M, Dantur Y, Salas A, Danert C, Zampini C, Arias M, et al. Effect of Seasonality on Chemical Composition and Antibacterial and Anticandida Activities of Argentine Propolis. Design of a Topical Formulation. Vol. 7, NPC Natural Product Communications. 2012.
87. Loureiro EM, Galbiati C. Evaluation of the influence of seasonality and landscape on the physicochemical characteristics of propolis. Food Science and Technology. 2013;33(4):790–5.
88. Bankova V. Recent trends and important developments in propolis research. Vol. 2, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2005. 29–32.
89. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? Vol. 133, Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Ireland Ltd; 2011. 253–60.
90. Castro SL. Propolis: Biological and Pharmacological Activities. Therapeutic Uses of This Bee-product. Annual Review of Biomedical Sciences. 2006; 21;3(0).
91. Silva JC, Rodrigues S, Feás X, Estevinho LM. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. Food and Chemical Toxicology. 2012; 50(5):1790–5.
92. Al-Waili N, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, Al-Attal Y, Salom K. Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant Staphylococcus Aureus, Escherichia coli and Candida Albicans isolates in single and polymicrobial cultures. International Journal of Medical Sciences. 2012; 26;9(9):793–800.

93. Astani A, Zimmermann S, Hassan E, Reichling J, Sensch KH, Schnitzler P. Antimicrobial activity of propolis special extract GH 2002 against multidrug-resistant clinical isolates. *Pharmazie*. 2013; 68(8):695–701.
94. Koc AN, Silici S, Mutlu-Sariguzel F, Sagdic O. Antifungal Activity of Propolis in Four Different Fruit Juices.
95. Koç AN, Silici S, Kasap F, Hörmet-Öz HT, Mavus-Buldu H, Ercal BD. Antifungal Activity of the Honeybee Products Against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. *Journal of Medicinal Food*. 2011; 14(1–2):128–34.
96. Buchta V, Černý J, Opletalová V. In Vitro Antifungal Activity of Propolis Samples of Czech and Slovak Origin. *Open Life Sciences*. 2011; 1;6(2):160–6.
97. Amoros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M. In Vitro Antiviral Activity of Propolis. *Apidologie*. 1992;23(3):231–40.
98. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* [Internet]. 1995;26(2):83–99. Available from: <http://www.apidologie.org/10.1051/apido:19950202>.
99. Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 14;102(2):158–63.
100. Gressler LT, da Silva AS, Machado G, Rosa LD, Dorneles F, Gressler LT, et al. Susceptibility of *Trypanosoma evansi* to propolis extract in vitro and in experimentally infected rats. *Research in Veterinary Science*. 2012; 93(3):1314–7.
101. Monzote L, Cuesta-Rubio O, Campo Fernandez M, Márquez Hernandez I, Fraga J, Pérez K, et al. In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [Internet]. 2012; 107(8):978–84. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000800003&lng=en&tlng=en.
102. Sawicka D, Car H, Borawska MH, Nikliński J. The anticancer activity of propolis. Vol. 50, *Folia Histochemica et Cytobiologica*. Via Medica; 2012. 25–37.
103. Lee Y-J, Liao P-H, Chen W-K, Yang C-C. Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/canlet.
104. Daleprane JB, Freitas V, Pacheco A, Rudnicki M, Salazar L, Ikegaki M, et al. Polyphenols From Propolis: Potential Inhibitors of Angiogenesis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2009;55:443–443.
105. Daleprane JB, Ong TP, Ikegaki M, Menrad H, Gueis T, Schmid T, et al. Polyphenols from Red Propolis Suppresses Angiogenesis Through

Promoting Hypoxia-Inducible Factor-1alpha (HIF-1) Degradation Dependent of Von Hippel-Lindau. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2010;3:77–77.

106. Silva-Carvalho R, Miranda-Gonçalves V, Ferreira AM, Cardoso SM, Sobral AJFN, Almeida-Aguiar C, et al. Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *Journal of Functional Foods*. 2014;11(C):160–71.
107. Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. Vol. 113, *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. 1–14.
108. Dimov V, Ivanovska N, Manolova N, Bankova V, Nikolov N, Popov S. Immunomodulatory Action of Propolis. Influence on Anti-Infectious Protection and Macrophage Function. *Apidologie*. 1991;22(2):155–62.
109. Mihai CM, al Mărghitaş L, Dezmirean DS, Bărnuţiu L. Correlation between Polyphenolic Profile and Antioxidant Activity of Propolis from Transylvania. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*. 2011.
110. Basnet P, Matsuno T, Neidlein R. Potent Free Radical Scavenging Activity of Propol Isolated from Brazilian Propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 1997; 1;52(11–12):828–33.
111. Pereira AD, de Andrade SF, de Oliveira Swerts MS, Maistro EL. First in vivo evaluation of the mutagenic effect of Brazilian green propolis by comet assay and micronucleus test. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46(7):2580–4.
112. Sorucu A, Oruç HH. Determination of biologically active phenolic compounds in propolis by LC–MS/MS according to seasons and altitudes. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2019; 15;13(3):2461–9.
113. Bagdas D, Cam Etoz B, Inan Ozturkoglu S, Cinkilic N, Ozyigit MO, Gul Z, et al. Effects of Systemic Chlorogenic Acid on Random-Pattern Dorsal Skin Flap Survival in Diabetic Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2014;37(3):361–70.
114. Jamadagni P, Jamadagni S, Mukherjee K, Upadhyay S, Gaidhani S, Hazra J. Experimental and histopathological observation scoring methods for evaluation of wound healing properties of Jatyadi Ghrita. *AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda)*. 2016;37(3):222.
115. Gupta A, Kumar P. Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic and Aesthetic Research*. 2015;2(5):239.
116. Bagdas D, Gul NY, Topal A, Tas S, Ozyigit MO, Cinkilic N, et al. Pharmacologic overview of systemic chlorogenic acid therapy on experimental wound healing. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2014; 17;387(11):1101–16.

117. Li K, Diao Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Yu B, et al. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 7;11(1):86.
118. Zumrut F, Muftuler B, Bilgi A, Fazilet ;, Biber Muftuler Z, Akman ; Levent, et al. In Vitro Determination of Wound Healing Potential of Axonge [Internet]. Vol. 29, Wounds. 2017. Available from: www.woundsresearch.com.
119. Ho T-J, Jiang S-J, Lin G-H, Li TS, Yiin L-M, Yang J-S, et al. The In Vitro and In Vivo Wound Healing Properties of the Chinese Herbal Medicine “Jinchuang Ointment.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016:1–11.
120. FILHO OM, CARVALHO ACP de. Application of propolis to dental sockets and skin wounds. *The Journal of Nihon University School of Dentistry*. 1990;32(1):4–13.
121. Bretz WA, Chiego DJ, Marcucci MC, Cunha I, Custódio A, Schneider LG. Preliminary Report on the Effects of Propolis on Wound Healing in the Dental Pulp. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 1998; 1;53(11–12):1045–8.
122. Öztürk F, Kurt E, Inan ÜÜ, Emiroglu L, Ilker SS. The Effects of Acetylcholine and Propolis Extract on Corneal Epithelial Wound Healing in Rats. *Cornea*. 1999; 18(4):466–71.
123. Sehn E, Hernandez L, Franco SL, Gonçalves CCM, Baesso ML. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*. 2009; 635(1):115–20.
124. McLennan S v., Bonner J, Milne S, Lo L, Charlton A, Kurup S, et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair and Regeneration*. 2008; 16(5):706–13.
125. Voss GT, Gularte MS, Vogt AG, Giongo JL, Vaucher RA, Echenique JVZ, et al. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 552(1–2):340–51.
126. de Almeida EB, Cordeiro Cardoso J, Karla de Lima A, de Oliveira NL, de Pontes-Filho NT, Oliveira Lima S, et al. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013; 147(2):419–25.
127. Pessolato AGT, Martins D dos S, Ambrósio CE, Mançaneres CAF, de Carvalho AF. Propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats. *Burns*. 2011; 37(7):1192–201.

128. Ernawati DS, Puspa A. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in *Apis mellifera* Lawang propolis extract gel-treated traumatic ulcers in diabetic rats. *Veterinary World*. 2018; 11(3):304–9.
129. Abu-Seida AM. Effect of Propolis on Experimental Cutaneous Wound Healing in Dogs. *Veterinary Medicine International*. 2015;2015:1–4.
130. Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Hegggers JP. Comparison of Propolis Skin Cream to Silver Sulfadiazine: A Naturopathic Alternative to Antibiotics in Treatment of Minor Burns. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2002; 8(1):77–83.
131. Olczyk P, Komosinska-Vassev K, Winsz-Szczotka K, Stojko J, Klimek K, Kozma EM. Propolis Induces Chondroitin/Dermatan Sulphate and Hyaluronic Acid Accumulation in the Skin of Burned Wound. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1–8.
132. Henshaw FR, Bolton T, Nube V, Hood A, Veldhoen D, Pfrunder L, et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014; 28(6):850–7.
133. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2017; 149(2):55–60.
134. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z, et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2015; 27;8(5).

TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca mesleğimiz ve hayat hakkında ilgi, bilgi ve birikimlerini hoşgörü ve sabırla benimle paylaşan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmamla ilgilenen hocam Prof. Dr. Serhat ÖZBEK'e, tezimde eş danışman hocam olarak ilgilenen, destek veren Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ'a, hem hayvan deneyleri aşaması hem de tez yazım aşamasında destek ve emek veren Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Meltem ÇAYCI'ya, tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT ve Dokt. Öğr. Aysun SARIÇETİN'e, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi. Ender UZABACI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm yardımcı personeli arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda destekçimiz olan değerli ailelerimize,

Liseden başlayıp hayatımın her evresinde olduğu gibi zorlu asistanlık sürecinde de en büyük destekçim, varlığından güç aldığım sevgili eşim Meltem Çayci'ya,

Gülüşüyle içimizi ısıtan, neşe kaynağımız, göz bebeğimiz biricik kızımız Ahu Cemre Çayci'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

