

Propolisin Yara İyileşmesine Etkileri

Kamil SAĞLAM,¹ Erkan DÜZ²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı –SAMSUN

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gevaş Meslek Yüksek Okulu-VAN

Özet

Yaraların tedavisinde epitelizasyonun sağlanması, mikrobiyel gelişimin önlenmesi ve ağrının azaltılması önemli sorunlardır. Propolis epitelizan, analjezik, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkilere sahiptir. Yan etkileri yok denecek kadar azdır. Propolise karşı mikrobiyel direncin gelişmediği bildirilmiştir. Bu derlemede, propolisin yaraların iyileşmesine etkileri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Propolis, Yara iyileşmesi, Mikrobiyel direnç

The Effects of Propolis on Wound Healing

Abstract

In the treatment of wounds, epithelialization, prevention of microbial development and reduction of pain are the major problems. Propolis increases epithelialization and has analgesic, antibacterial, antifungal and antiviral effects. It has no accurate side effects. It has been reported that no microbial resistance developed against propolis. In this review, the effects of propolis on the healing of wounds has been given.

Key words: Propolis, Wound healing, Microbial resistance

Giriş

Günümüzde yaraların tedavisinde önemli problemlerden olan yara epitelizasyonunu sağlamak, sepsis gelişimini önlemek ve ağrıyı azaltmak konusunda alternatif çalışmalar artmıştır.

Propolis, bal arılarının bitkilerden topladıkları çeşitli maddeleri kendi salgıları ile karıştırarak ürettikleri yapışkan bir maddedir. Bal arıları tarafından çam, meşe, huş, okaliptüs, kavak, kestane gibi ağaçlar ve bazı otsu bitkilerin kozalak, yaprak, kabuk, tomurcuk, filiz ve benzeri kısımlarından topladıkları yağ, polen, özel reçine ve mumsu maddeleri daha sonra kendi salgıları ile karıştırarak zambak gibi yapışkan, reçineli kokulu ve rengi koyu sarıdan kahverengiye kadar değişen doğal bir arı ürünüdür. Bal arıları propolisi kovanın

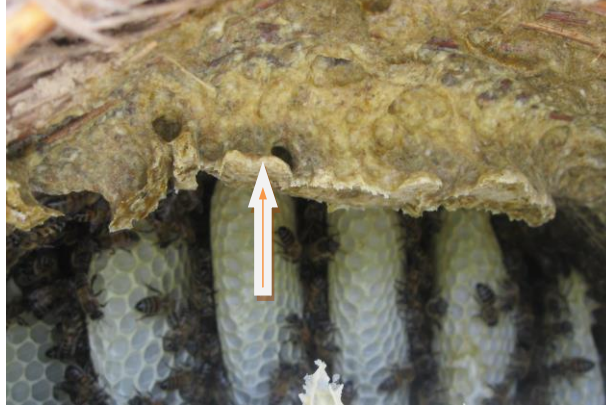
çatlaklarını kapatmak, iç yüzeyini kaplamak; kovan içinde bakteri, virüs, mantar gelişmesini engellemek ve kovan içinde ölen canlıları mumyalayarak enfeksiyon kaynağı oluşturmasını önlemek gibi değişik amaçlar için kullanırlar (1).

Propolis eski medeniyetlerde de ilaç olarak ve mumyalama amacı ile kullanılmıştır. Fakat kimyasal ilaçlar kullanılmaya başladıktan sonra propolis kullanımı terk edilmiştir. Ancak kimyasal ilaçlara karşı direnç gelişmesi, istenmeyen yan etkilerinin olması ve kalıntı bırakması tedavilerde önemli bir problem oluşturmaktadır (1-3).

Yapılan çalışmalarda, doğal bir madde olan propolisin canlıların yaşamı için gerekli

vitamin ve mineralleri bulundurduğu (4); epitelizasyonu artırdığı (5), güçlü analjezik (6), immunmodulator (7), antioksidan (8), antitümoral (9, 10, 11, 12), antibakteriyel (13), antifungal (14), antiviral (15), antienflamatuvar etkilerinin olduğu (16, 17), yan etkilerinin olmadığı ve direnç gelişmediği (4) bildirilmiştir.

Geleneksel hekimlikte yaygın olarak kullanılan; Hipokrat, Heredot, Aristo ve diğer antik dönem bilginleri tarafından da övgü ile söz edilen propolis, çok eski çağlardan bu yana insanlar tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde ya da bunların etkilerinin azaltılmasında kullanılmıştır (3).



Resim: Propolis (original)

Propolisin kimyasal yapısı

Propolisin kimyasal yapısı, üretildiği bölgenin coğrafi şartlarına, bitki florasına ve arı ırkına göre bazı farklılıklar göstermektedir. Dağlık bölgeden alınan numuneler fenolik gliseridlerce zengin iken, Sicilya'dan alınan örneklerde sınırlı sayıda fenolikleri içeren diterpenik asitlerce zengin olduğu belirlenmiştir. Çin, Brezilya ve Uruguay'dan toplanan propolis örneklerinde Flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler yönünden incelenmiş ve toplam 24 bileşik tanımlanmıştır. En çok bulunan bileşikler benzoik asit ve benzaldehit türevleri, flavonlar, flavonollar ve flavanonlar olmuştur. Bu üç değişik ülkeden toplanan propolis örneklerinin aralarındaki fark, bölgeler arasındaki farklılığı göstermiştir (3).

Propolisin yapısında 300 den fazla bileşenin olduğu (18); bunların % 45–55 reçine, % 23–35 mumlar ve yağ asitleri, % 10 esansiyel yağlar, % 5 polen ve % 5 diğer organik maddeler ve minerallerden oluştuğu bildirilmektedir (2). Propolisin yapısında

Propolisin su içerisindeki ekstraktının dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antienflamatuvar etki

ayrıca glukoz, fruktoz ve şekerler (19-20), aminoasitler (21), B1, B2, C vitaminleri ile Bakır, Kurşun, Molibden, alüminyum, Nikel, Stronsiyum, Vanadyum, Magnezyum, Çinko, Manganez, ve Kalsiyum elementlerinin de (22, 23), bulunduğu gösterilmiştir. Propolisin etanolik ekstraktının, cinnamik asit, terpenler, kafeik asit, steroidler, aminoasitler ve inorganik iz elementler ihtiva ettiği de belirtilmektedir (24, 25).

Propolisin Farmakolojik Özellikleri

Antienflamatuvar etki

Propolisin güçlü bir antienflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkinin aynen diklofenakta olduğu gibi doza bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (25). Propolisin antienflamatuvar etkisini trombosit agregasyonunu önleyerek, prostoglandinler ve lökotrienler gibi akazonoidlerin sentezini inhibe ederek ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan mediyatörlerin salınımını engelleyerek oluşturduğu öne sürülmüştür (25,26).

oluşturduğu ve bu enzim üzerindeki etkisinin kısmen kafeik asit esterlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (27, 28). Kafeik asit

esterlerinin kafeik asitten daha güçlü antienflamatuvar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (29).

Propolis ekstraktının formaldehit ile eklemlerde oluşturulan deneysel artrit modelinde lokal olarak kullanıldığında belirgin derecede antienflamatuvar etki gösterdiği ifade edilmiştir. Elde edilen bu antienflamatuvar etki, prednisolonun antienflamatuvar etkisi ile karşılaştırılmış ve iki maddenin de etkisinin birbirine çok yakın olduğu bildirilmiştir (17). Yapılan başka bir çalışmada da deneysel üveit oluşturulmuş tavşanlarda propolisin antienflamatuvar etkisinin prednizolondan daha güçlü olduğu gözlenmiştir (16).

Antibakteriyel Etki

Propolisin antibakteriyel etkinliğinin esas olarak pinosebrin, galangin, pinosilvin ve pinobanksin gibi flavonoidler, sinamil asetik asit, benzil p-kumarat ve kafeik asit esterlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (30, 31). Propolis içindeki antibakteriyel etki gösteren maddelerin en önemlisi kafeik asit ve kafeat'ların (19), hem gram (+) koklar hem de gram (-) basiller üzerine antibakteriyel etkisi olduğu gözlenmiştir (32). Bingöl yöresinden toplanan propolisin farklı organik çözücülerdeki antimikrobiyel etkisi araştırılmış ve çok aktif olarak antimikrobiyel etkisi olduğu tespit edilmiştir. Özellikle propolis etil asetat ekstraktının çalışmada kullanılan test mikroorganizmalarının tamamının gelişmesini engellediği belirlenmiş; Propolis ekstraktlarının en güçlü antibakteriyel etkisinin aseton ve kloroformla hazırlanan çözücülerden elde edildiği bildirilmiştir (33)

Propolis etanolik ekstraktının farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri, Escherichia coli ATCC 25922 dışında, Bacillus megaterium DSM 32, Bacillus subtilis IMG 22, Bacillus brevis, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa DSM 50071, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus sp., Enterobacter aerogenes,

Saccharomyces cerevisiae ve Candida albicans türlerinin gelişmelerini engellediği belirtilmiştir (34).

Kaya ve ark (2012) yaptıkları çalışmada, Kayseri ve çevresinden elde edilen propolisin etanolik ekstresinin, özellikle S. aureus'a olmak üzere çalışılan Gram pozitif bakteri ve kandida türlerine karşı dikkate değer antimikrobiyel aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (35).

Uzel, A. ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada, ağız hijyeninde önemli yer teşkil eden Streptococcus mutans, Str. sobrinus ve Candida albicans 'a karşı propolisin, önemli bir antimikrobiyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (36).

Bosio K ve ark. (2000), Propolisin etanol ekstraktı kullanıldığında Streptococcus mutans gelişimi ve dişlerde oluşan plak ve diş çürümelerinden sorumlu olan glukoziltransferaz üretiminin inhibe ettiğini bildirmişlerdir (37).

Farklı çözücülerle elde edilen propolis ekstraktlarının antimikrobiyel etkinliğinin değişebildiği gibi farklı coğrafik bölgelerden elde edilen propolislerin antimikrobiyel etkinliğinin de değiştiği bildirilmiştir. Avrupa'nın değişik bölgelerinden (Almanya, Avusturya, Fransa) toplanan propolis örneklerinin antimikrobiyel etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, Alman propolisi S. aureus ve E.coli'ye karşı en yüksek antimikrobiyel etki gösterirken, Fransız propolisi en düşük antimikrobiyel etkiyi gösterdiği ortaya konulmuştur (38). Farklı diğer bir çalışmada ise nemli tropikal iklim bölgelerinden toplanan propolis örneklerinin antimikrobiyel etkinliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür (39).

Antifungal Etki

Uzel ve ark.,(2000) Anadolu'nun dört farklı bölgesinden (Bursa-Orhangazi, Bartın, Ankara-Mamak, Trabzon) toplanan propolisin etanolü ekstrelerinin, Gram pozitif bakteri ve mayalara karşı oldukça etkili olduklarını ve tüm propolis

örneklerinin ana bileşiğinin flavanoidler olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Bursa-Orhangazi yöresi propolisinin MİK değerlerini *C.albicans* ve *Candida krusei* için 4 µg/ml, ve diğer propolis örneklerine göre daha güçlü antimikrobiyel aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (36).

Kovalik PV (1979), *Candida albicans*ın sebep olduğu kronik sinüzitisi 12 hastaya uygulanan propolis tedavisinde, 9 hastanın tedaviye olumlu cevap verdiğini bildirmiştir (40).

Yapılan başka bir çalışmada, Pepeljnjak S. (1982) *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *A.ochraceus*, *Penicillium viridicatum* ve *P. Notatum*'un gelişimini inhibe etmek için 15-30 mg/ml konsantrasyonda propolis ekstraktına ihtiyaç olduğunu tespit etmiştir (41).

Antiviral Etki

Antiviral etkiye; metoksi flavon, benzoik asit, metil kefeat ve kafeik asit esterlerinin de katkıda bulunabilecekleri ifade edilmiştir (15, 42). Propolisin in-vitro olarak poliovirüs, pikarnovirüs ve herpes virüslere karşı çok etkili olduğu; veziküler stomatit virüsü ile adenovirüse karşı ise daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Herpes simplex virüs türüne karşı in-vitroda kavak filizlerinden izole edilen 3-metil 2-enil kafeat'ın aktivitesi olduğu; ikincil bir ögesi olarak da bu bileşenin, virüs yoğunluğu ve viral DNA sentezini etkin biçimde azalttığı görülmüştür (15).

Galangin, kamferol, kuersetin, luteolin, prosiyanidin ve pelargonidin gibi flavonoidler Herpes simpleks virüse (HSV) karşı virüsidal etkilidir (43, 44). Aynı zamanda HSV-1 'e karşı flavonoid bileşikleri arasında sinerjik etki mevcuttur (44). Propolisten izole edilen Izopentil Ferulat'ın in-vitroda influenza virüsü A1 Honey Kong (H3N2)'nin bulaşıcı aktivitesini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (44). Propolisin sudaki ekstraktı, A/PR8/34 (HONI) influenza virüsü verilen farelerde, ölüm oranında düşüş ve ortalama yaşam süresinde ise artış sağladığını ifade etmişlerdir (45).

Analjezik Etki

Yapılan çalışmalarda propolisin analjezik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (46,47). Kamburoğlu ve Özen (2011); farelerde yaptıkları çalışmada Anadolu propolisinin analjezik etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir (48,49).

Antioksidan etki

Flavonoitlerin, özellikle kersetinin, süperoksit ve hidroksil radikallerini ortadan kaldırdığı, lipid peroksit radikallerini indirgediği ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (42, 50).

Serbest radikaller, yanık yaralarında ısı etkisi ile oluşarak (51), yara iyileşmesini ve çevre dokuları olumsuz şekilde etkiler (52), ayrıca canlı dokulardaki kimyasal yapılarda da değişikliğe yol açarak toksik etkiler oluşturabilirler (53). Olczyk, P. ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada propolisin, serbest radikal oluşumunu yanık yaraların tedavisinde standart olarak kullanılan gümüş sülfadiazine göre belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir (54).

Serbest radikallerin temizlenmesi ve ortamdaki uzaklaştırılmasının yanında flavonoidlerin lipo-oksijenaz ve siklo-oksijenaz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki gösterebilecekleri üzerinde de önemle durulmaktadır. Flavonoidlerin antioksidan etkileri; peroksit iyonları, hidrojen peroksit (H₂O₂), singlet oksijen ve lipid peroksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırabilme yeteneklerine bağlanmıştır. Major flavonoitlerden güçlü bir antioksidan madde olan kuersetin, doku yenilenmesinin hızlandırılması ve yaşlı hastalarda bazı enzimlerin aktive edilmesi gibi antioksidan özellikler gösterdiği bildirilmiştir (55).

Propolisteki temel bileşikler olan flavonoidler ve bunlarla ilgili bileşiklerin, serbest radikalleri temizleme etkisi en fazla olan bileşikler oldukları gösterilmiştir.

Galankin, izorammetin, kamferol, kamferit, ramnositin, ramnetin, isorammetin, kuersetin, pinosembrin ve pinobanksin gibi antioksidan özellikteki flavonoidlerin yanında propolis ekstratındaki E vitamini, histidin ve redoks aktif bileşiklerinin de serbest radikalleri temizleme süreci üzerine etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (56). Ayrıca propolisin karaciğeri koruyucu etkisinin de içerdiği antioksidan maddelere bağlı olduğu belirlenmiştir. Antioksidan etki alkoksi radikaller ve daha az olarak da superoksit karşı serbest radikal temizleme etkilerinin sonucudur (57).

Yara İyileşmesine Etki

Propolisin; osteogenetik süreci hızlandırma, kemik, kırık ve dental pulpa gibi değişik dokularda rejenerasyonu artırma, çeşitli enzimlerin aktive edilmesi, immüno stimulan ve immünomodülatör etki, vejetatif sinir sistemine halinomitik etki, hipotansif etki, lokal anestetik etki ve solunum sistemini stabilize edici etki gibi etkilere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (58, 59).

Propolisin aköz olarak hazırlanmış %15'lik krem jel formu derideki infeksiyon, inflamasyon ve yaralarda kullanılmış, antiinflamatuvar etkinin yanında epitelizasyon sürecinin hızlanmasında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (22, 59). Ayrıca propolisin deride yara iyileşmesi, yanık yaralar, iltihabi yaralar, cilt inflamasyonları ve diğer deri hastalıklarında tedavi edici etkisinin de bulunduğu belirtilmiştir (58) ve yara iyileşmesinden sorumlu olan en önemli içeriğinin flavonoidler ve fenolik asit bileşikleri olduğu bildirilmiştir (59).

Propolisin yapısında fazlaca bulunan bir aminoasit olan arginin, primidin sentezi üzerinden üre miktarını artırır ve ayrıca spermatogenez de hızlandırır. Arginin dekarboksilasyonla argamata dönüşümünde ise mitoz ve protein sentezi artar ve böylece doku rejenerasyonu hızlanır. En fazla bulunan ikinci aminoasit olan prolin ise kollajen ve elastin sentezinde yer alır (21).

Propolis ekstraktı; topikal formda rejenerasyon sürecini hızlandırmak ve antimikrobial, antiinflamatuvar etkisinden yararlanmak için çeşitli konjonktivlerde, korneanın bakteriyel enfeksiyonlarında, herpetik keratitte, epidemik keratokonjonktivitte, kornea ülserlerinde ve kimyasal ve termal yanıklarda damla veya krem şeklinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (22, 58). Bu durumlarda propolisin daha hızlı bir epitelizasyon sağladığı ve korneanın saydamlaşmasını hızlandığı bildirilmiştir (59).

Propolisin %0.3-1.0'lik aköz solüsyonunun korneanın kimyasal ve termik yanıklarında ve herpetik keratitte daha etkili olduğu bildirilmiştir. Propolisin %1'lik etanolik solüsyonunun ise topikal olarak damlatıldığında göz içi basıncını 4-5 mmHg düşürdüğü ve diğer antiglokom ilaçlarda mevcut olan yan etkilerden hiç birine sahip olmadığı da aynı çalışmada gösterilmiştir (59).

Pessolato, A. ve ark (2011) farelerde ikinci derece yanık yaralarda propolis ve amnionun etkisini incelemişler; propolisin doku rejenerasyonunu hızlandığı, inflamasyonu azalttığı ve collagen gelişimini arttırdığını bildirmişler (60).

Olczyk, K ve ark.(2013) propolis ve gümüş sulfadiazinin deri yanık yaralarında kondroidin sülfat ve hyaluronik asit birikimine etkisini incelemişler. Propolisin iyileşme sırasında belirli glikozaminoglikanların içeriğindeki değişiklikleri, gümüş sulfadiazine göre daha fazla arttırdığını göstermişler. Bu bulgulara göre propolisin; granülasyon, doku gelişimi ve yaranın kapanması için gerekli olan glikozaminoglikan birikimine yol açmak suretiyle yanık dokusunun iyileşmesini hızlandığını bildirmişler (61)

Eröksüz ve ark (2008) tavşanlarda tam kalınlıkta deri yaralarında propolis ve silver sulfadiazine'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmışlar ve propolisin diğer gruplara göre daha iyi bir

yara iyileşmesi sağladığını saptamışlar (5). Aynı şekilde Han ve ark. (2005) %50 propolis kremi ile ratlarda yaptıkları bir çalışmada propolis ile gümüş sulfodiazinin yanık yaralarda yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişler ve uyumlu sonuçlar rapor etmişlerdir (62).

Durgun ve Durmuş (2004) propolis'in %10'luk dietil eter ekstraktını

Kaynaklar

1. Basim E, Basim H, Özcan M. (2006). Antibacterial activities of Turkish polen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. *Journal of Food Engineering*, 77: 992-996.
2. Şahinler N. (2000). Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(1-2): 139-148
3. Kutluca S, Genç F, and Korkmaz A. (2006). Propolis. *Samsun Tarım İl Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi*, Samsun, s. 57
4. Sahinler N. (2000). Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(1-2): 139-148.
5. Eröksüz Y, Canpolat İ, Silici S. (2008). Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 22 (1): 17 - 20
6. Kamburoğlu K, Özen TA. (2011). Analgesic effect of anatolian propolis in mice. *Apr.* 23(2):47-50.
7. Moriyasu J, Arai S, Motoda R, Kurimoto M. (1994). In vitro activation of mouse macrophage by propolis extract powder. *Biotherapy.* 8: 364-365.
8. Cuesta A, Rodr'iguez A, Esteban MA, Meseguer J. (2005). In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immuneresponses. *Fish & Shelfish Immunology.* 18: 71-80.
9. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research.* 15: 561-571.

anal kese yangılarında kullanmış ve olumlu sonuç aldıklarını bildirmişler (63).

Sonuç olarak, yaraların iyileşmesine olumlu katkıları olduğu bildirilen propolisin, uygun ilaç form ve yoğunluklarının belirlenmesi durumunda, bu tedavilerde alternatif seçenek olabileceği kanaatindeyiz.

10. Kaneno R. (2005). Role of natural killer cells in antitumor resistance. *Annual Review of Biomedical Sciences.* 7: 127-148.
11. Orsolich N, Saranovic AB, Basic I. (2006). Direct and indirect mechanism(s) of antitumour activity of propolis and its polyphenolic compounds. *Planta Medica.* 72: 20-27.
12. Orsolich N, Sver L, Terzic S, Basic I. (2005). Peroral application of water-soluble derivative of propolis (wsdp) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity. *Veterinary Research Communications.* 29: 575-593.
13. Fernandes JrA, Leomil L, Fernandes AAH, Sforcin JM. (2001). The antibacterial activity of propolis produced by apis mellifera l. And brazilian stingless bees. *The Journal of Venomous Animals and Toxins.* 7: 173-182.
14. Özcan M, Ceylan DA, Ünver A, Yetişir R. (2003). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden sağlanan polen ve propolis ekstraktlarının antifungal etkisi. *Uludağ Arıcılık Dergisi.* 3:27-34
15. Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M. (1994). Comparison of the anti-herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-butyl-2-enyl caffeate. *Journal of Natural Products.* 57: 644-647.
16. Hepşen İF, Tilgen F, Seckin T, Er H, Gündüz A, Çıralık H. (1997). Propolisin antiinflamatuvar etkisinin, tavşanda oluşturulan deneysel üveit modelinde prednizolon ile karşılaştırılması. *Ret-Vit.* 5: 95-101
17. Dobrowolski JW, Vohoraq SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SAH, Dandiya PC. (1991). Antibacterial, antifungal,

- antiamoebic, antienflammatory, and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol.* 35 :77-82.
18. Castro SL. (2001). Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee product. *Annual Rev Biom Sci.* 3:49–83.
 19. Bankova V, Dyulgerov A, Popov S, Evstatieva L, Kuleva L, Pureb O, Zamjansan Z. (1992). Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin. *Apidologie.* 23: 79-85.
 20. Garcia-Viguera C, Ferreres F, Tomas-Barberan FA. (1993). Study of Canadian propolis by GC-MS and HPLC. *Z Naturforsch.* 48: 731-35.
 21. Gabrys J, Konecki J, Krol W, Scheller S, Shani J. (1986). Free aminoacids in bee hive products (Propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography. *Pharmacol Res Comm.* 18(6): 513-18.
 22. Mozherenkov VP, Miniaeva TG. (1991). The use of products from bee raising in ophthalmology and otorhinolaringology. *Med Sestra.* 50(11): 47-51.
 23. Arvouet-Grand A, Lejeune B, Bastide P, Pourrat A, Privat AM, Legret P. (1993). Propolis extract: II. Wound Healing İn The Rat and Rabbit. *J Pharm Belg.* 48(3): 171-8.
 24. Greenaway W, Scaysbrook T, Whatley FR. (1988). Composition of propolis in oxfordshire, uk and its relation to poplar bud exudate. *Z. Naturforsch.* 43, 301-305.
 25. Khayyal MT, El-Ghazal MA and El-Khatib AS. (1993). Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exptl. Clin. Res.* XIX(5): 197-203
 26. Pascual C, Gonzales R, Toricella RG. (1994). Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol.* 41: 9-13.
 27. Streh E, Volpert R, Elstner EF. (1994). Biochemical activities of propolis extracts: III. Inhibition of dehydrofolate reductase. *Z Naturforsch.* 49 (1-2): 39-43.
 28. Kleintok Z, Borzecki Z, Scheller S, Matuga W. (1978). Biological properties and clinical application of propolis: x. Preliminary pharmacological evaluation of ethanol extract of propolis (EEP). *Arzneim Forsch/Drug Res.* 28(1) 291-92.
 29. Frenkel K, Wci H, Bhimani R, Ye J, Zadunasky JA, Huang MT. (1993). Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res.* 53: 1255-61.
 30. Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, Moskwa M, Stojko A. (1997). Biological properties and clinical application of propolis: II. Studies on the antiprotozoan activity of ethanol extract of propolis. *Arzneim Forsch/Drug Res.* 27(1): 1198-99.
 31. Ikeno K, Ikeno T, Myazawa C. (1991). Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Res.* 25: 347-51.
 32. Grange JM, Davey RW. (1990). Antibacterial properties of propolis (Bee Glue). *J Royal Soci Med.* 83: 159-60.
 33. Aksoy Z, Dığrak M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyel etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi.* 18 (4): 471-478.
 34. Dığrak M, Özçelik S, Yılmaz Ö. (1995). Elazığ yöresinden toplanan propolisin antimikrobiyel etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Tr. J. of Biology.* 19: 249-257
 35. Kaya EG, Özbilge H, Albayrak S. (2012). Kayseri propolisinin etanolik ekstraktının antimikrobiyel aktivitesi. *Selçuk Tıp Derg.* 28(4): 209-212.
 36. Uzel A, Sorkun K, Önçag Ö, Çogulu D, Gençay Ö, Salih B. (2005). Chemical composition and antimicrobial activities of four different anatolian propolis samples. *Microbiological Research.* 160: 189-195.
 37. Bosio K, Avanzini C, D'Avolio A, Ozino O, Savoia D. (2000). In vitro activity of propolis against streptococcus pyogenes. *Letters in Applied Microbiology.* 31: 174-177.
 38. Hegazi AG, Abd El Hady FK, Abd Allah FA. (2000). Chemical composition and antimicrobial activity of european propolis. *Z Naturforsch.* 55: 70-75.
 39. Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. (2008). Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and

- climatic zones. *Phytother Res.* 22: 1256-1263.
40. Kovalik PV. (1979). The use of propolis in the treatment of patients with chronic fungal sinusitis. *Vestnik Otorindaringologii.* 6: 60-62.
 41. Pepeljnjak S, Maysinger D, Jalsenjak I. (1982). Effect of propolis extract on some fungi. *Scientia Pharmaceutica.* 50: 165-167.
 42. Amoros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M. (1992). In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie.* 23: 231-40.
 43. Khan M, Elango C, Ansari MA, Singh I, Singh AK. (2007). Caffeic acid phenethyl ester reduces neurovascular inflammation and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem.* 102(2):365-77.
 44. Serkedjieva J, Manolova N, Bankova V. (1997). Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acid). *J Nat Prod.* 55: 294-302.
 45. Ecsanu V, Prahoveanu E, Cricsan I, Ciaco A (1981). The effect of aqueous propolis extract on experimental influenza virus infection in mice. *Virologie.* 32: 213-215.
 46. De Campos RO, Alves RV, Ferreira J, Kyle DJ, Chakravarty S, Mavunkel BJ, et al. (1999). Oral antinociception and oedema inhibition produced by NPC 18884, a non-peptidic bradykinin B2 receptor antagonist. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 360(3):278-86.
 47. Paulino N, Dantas AP, Bankova V, Longhi DT, Scremin A, de Castro SL, et al. (2003). Bulgarian propolis induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits in vitro contraction of airway smooth muscle. *J Pharmacol Sci.* 93(3):307-313.
 48. Kamburoğlu K, Özen T. (2011). Farelerde anadolu propolisinin analjezik etkisi. *Ağrı.* 23(2):47-50.
 49. Dulcetti Jr O, Andreucci V C, Cunha IBS, Araujo CE P, Oliveira F, Marcucci M C. (2004). Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of a sample of Brazilian propolis. *Acta Farm. Bonaerense.* 23 (3): 285-91
 50. Bilaloğlu GV, Harmandar M. (1999). *Flavonoidler.* Aktif Yayınevi, İstanbul.
 51. Park BH, Saxer C, Srinivas SM, Nelson J S, Boer JFDe. (2001). In vivo burn depth determination by high-speed fiber-based polarization sensitive optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics,* vol. 6, no. 4, pp. 474-479.
 52. Portugal M, Barak V, Ginsburg I, and Kohen R. (2007). Interplay among oxidants, antioxidants, and cytokines in skin disorders: present status and future considerations. *Biomedicine and Pharmacotherapy,* vol. 61, no. 7, pp. 412-422,
 53. Kliment CR, Oury TD. (2010). Oxidative Stress, extracellular matrix targets, and idiopathic pulmonary fibrosis, *Free Radical Biology and Medicine,* vol. 49, no. 5, pp. 707-717.
 54. Olczyk P, Ramos P, Komosinska-Vassev K, Stojko J, and Pilawa, B. (2013). Positive effect of propolis on free radicals in burn wounds. *Hindawi publishing corporation evidence-based complementary and alternative medicine Volume.* Article ID 356737, 12 pages
 55. Krol W, Czuba Z, Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J. (1990). Antioxidant property of ethanol extract of propolis (eep) evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int.* 21(4): 593-97.
 56. Scheller S, Wilczok T, Imielski S, Krol W, Gabrys J, Shani J. Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *Int J Radiat Biol* 1990; 57(3): 461-65.
 57. Pascual C, Gonzales R, Torricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol* 1994; 41: 9-13.
 58. Ivanov DF, Tikonov AI, Krivenchuk PE, Liurskaia FV. (1973). Propolis and its clinical usage. *Oftolmol Zh.* 28(2): 1047.
 59. Mozherenkov VP, Prokofeva GL. (2011). Apitherapy of eye disease. *Vestn Oftalmol* 1991; 107 (6): 73-5.
 60. Pessolato, A. G. T. , Martins, D.S., Ambrosio C. E., Mancares, C. A. F., Carvalho, A.F. propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats. *Burns.* 37: 1192-1201
 61. Olczyk P, Komosinska-Vassev K, Szczotka K, Stojko J, Klimek K,

- Kozma E. M. (2013). Propolis induces chondroitin/dermatan sulphate and hyaluronic acid accumulation in the skin of burned wound. Hindawi publishing corporation evidence-based complementary and alternative medicine. Article ID 290675, 8 pages.
62. Han MC, Durmus AS, Karabulut E, Yaman I. (2005). Effects of turkish propolis and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Revue Méd. Vét.* 156(12): 624-627.
63. Durgun T, Durmuş AS. (2004). Köpeklerde anal kese yangılarının

sağaltımında propolis ekstraktının kullanımı. *Doğu Anadolu Araştırmaları Dergisi.* 3(1): 159-161.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Erkan DÜZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gevaş
Meslek Yüksek Okulu-VAN