

**PROPOLİSİN DİAPER DERMATİT'E (PİŞİK) EŞLİK EDEN
ENFEKSİYONLARA KARŞI BEBEK BEZLERİNDE
KULLANILMA POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF POTENTIAL USE OF PROPOLIS
AGAINST THE INFECTIONS
ACCOMPANIED BY DIAPER DERMATIT (RASH)**

OSMANCAN TAKMAKLI

DOÇ. DR. ASLI ÖZKIRIM

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ÖZET

PROPOLİSİN DİAPER DERMATİT'E (PİŞİK) EŞLİK EDEN ENFEKSİYONLARA KARŞI BEBEK BEZLERİNDE KULLANILMA POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI

Osmancan Takmaklı

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı Özkırım

Ocak 2022, XII+66 Sayfa

Propolis arıların ağaçlardan, yapraklardan, tomurcuklardan topladığı maddeleri kendi enzimleriyle bir araya getirerek oluşturduğu reçinemsî bir maddedir. Propolisten antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal özellikleri sebebiyle yüzyıllar boyu ölümleri mumyalamaktan, dudak nemlendiricilerinin içeriğine kadar birçok konuda yararlanılmıştır. Yapılan çalışmalarda propolisin yara iyileşmesi, yanık tedavisi, deri iltihapları ve birçok cilt probleminde tedavi edici etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma kapsamında propolisin antibakteriyel aktivitesinin, bebeklerde en sık karşılaşılan deri hastalıklarından biri olan Diaper dermatit'e eşlik eden bakteri enfeksiyonlarının önlenmesindeki etkisi incelenmiştir.

Deney sürecinde Tunceli, Hakkâri ve Bursa propolisi, diaper dermatite yaygın olarak eşlik eden iki bakteri *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* ve bir maya *Candida albicans* klinik suşlarında kullanılmıştır. Propolis örneklerinin ekstraksiyonu etil alkol (%99) kullanılarak yapılmıştır. Propolis örneklerinin bebek bezlerindeki antimikrobiyal etkinliğinin test edilmesi amacıyla %100 ve %50'lik ekstraktlarının bebek bezlerinin iç orta hatlarına emdirilmesi sağlanmıştır.

İnkubasyondaki bebek bezlerinden 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde cam baget yardımıyla sürüntü örnekleri alınarak, bakteri suşları için NA, maya için PDA besi yerlerine yayma ekim yapılmıştır. Propolis örneklerinin saatlik üremeye dayalı antimikrobiyal inhibisyon oranları plak dökme metoduyla belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda her 3 mikroorganizmada farklı oranlarda antimikrobiyal etki gözlenmiştir. Propolisin antimikrobiyal etkisinin, bezin uzun süreli değiştirilmediği durumlarda daha etkili olacağı düşünülmektedir. En verimli kullanım yöntemi bezin en üstüne ayrı bir tabaka olarak propolis emdirilmiş materyal konulması olacaktır.

Anahtar kelimeler: Diaper dermatit, propolis, antibakteriyel, arı ürünleri , *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF POTENTIAL USE OF PROPOLIS AGAINST THE INFECTIONS ACCOMPANIED BY DIAPER DERMATIT (RASH)

Osmancan Takmaklı

Master Degree, Department of Biology

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Aslı Özkırım

January 2022, XII+66 Pages

Propolis is a resinous substance that bees create by combining the secretions they collect from trees, leaves and buds with their own enzymes. Due to its antibacterial, antimicrobial and antifungal properties, propolis has been benefited for centuries in many ways, from embalming the dead. to the content of lip balms. Studies have shown that propolis has a therapeutic effect on wound healing, burn treatment, dermatitis, and many skin problems. In this study, the effect of antibacterial activity of propolis on the prevention of bacterial infections accompanying Diaper dermatitis, one of the most common skin diseases in infants, was investigated.

During the experiment, propolis from Tunceli, Hakkâri and Bursa provinces, two bacteria *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* commonly associated with diaper dermatitis, and a yeast *Candida albicans* were used in clinical strains.

Ethyl alcohol (99%) was used as an organic solvent for the extraction of propolis samples. In order to determine the antimicrobial activities of propolis samples antibiogram tests were applied on bacteria and fungi samples. In order to test the antimicrobial activity of propolis samples in diapers 100% and 50% extracts were absorbed into the inner midlines of the diapers. Swab samples were taken from the incubated diapers at the 3rd, 6th, 9th, 12th, and 24th hours with the help of a glass baguette, and smear was cultivated on NA for bacterial strains and PDA for yeast. The hourly microbial growth-based antimicrobial inhibition rates of propolis samples were determined by the pour plate technique.

As a result of the study, antimicrobial effects were observed at different rates in all 3 microorganisms. The antimicrobial effect of propolis is found expected to be more effective in cases where the diaper is not changed for a long time. The most efficient method would be to put propolis-absorbed material on the top of the diaper as a separate layer.

Keywords: Diaper dermatitis, propolis, antibacterial, bee products , *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca desteğini bir an olsun esirgemeyen, yeri geldiğinde bakış açısı ve vizyonu ile yolumu aydınlatan bir bilim insanı, yeri geldiğinde tüm içtenliği ve şevkatiyle yanımda olan bir abla ve en önemlisi mutluluğu ve üzüntüyü sonuna kadar birlikte yaşadığımız kıymetli hocam Doç. Dr. Aslı ÖZKIRIM'a

Yüksek lisansa girdiğim günden tezimi teslim ettiğim ana kadar yaşadığım her sıkıntıda var gücüyle yanımda olan, her zorlukta kolumdan tutup bana devam etme gücü veren canım dostum Eylem DİNÇER'e

Gerek ders, gerekse tez dönemimde yoğun iş tempom nedeniyle yetişmekte zorlandığım her alanda bir telefon kadar yakınımda olup yardımlarını esirgemeyen yol arkadaşlarım, laboratuvarımızın iki güzel çiçeği Billur KÜÇÜKÖZMEN ve Beyza DOĞAN'a

Tez sürecim boyunca bir kez olsun beni yalnız bırakmayan, yaşadığım tüm zorlu süreçlerde beni ayağa kaldıran, varlıklarıyla devam etme gücü veren kardeşlerim Emrecan NİKSARLI ve Sena TARIM'a

Yüksek lisans serüvenimin başlamasına sebep olan, attığım her adımda yanımda olup bana destek veren, beni hayatta herşeyi başarabileceğime inandıran rahmetli babam Hüseyin TAKMAKLI'ya ve varlığı hayattaki en büyük şansım olan annem Mehtap TAKMAKLI'ya teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diaper Dermatit'in Tanımı	4
2.2. Diaper Dermatit'in Etiyolojisi ve Patogenezi	4
2.2.1. Hidrasyon	5
2.2.2. Friksiyon	5
2.2.3. İdrar ve gaita	6
2.2.4. Mikroorganizmalar	6
2.2.5. Diyet	7
2.2.6. Temizlik	7
2.2.7. Antibiyotik	8
2.3. Diaper Dermatit'in Prevelansı	8
2.4. Diaper Dermatit'in Klinik Bulguları	9
2.5. Diğer Bez Bölgesi Dermatitleri	11
2.5.1. Alerjik kontakt dermatit	11
2.5.2. Atopik Dermatit.....	12
2.5.3. İntertrigo	13
2.5.4. Seboreik Dermatit.....	13
2.5.5. İnfantil Psoriasis	13
2.6. Diaper Dermatit'in Önlenmesi	14
2.7. Diaper Dermatit'in Tedavisi	15
2.7.1. Air (Havalandırma)	15
2.7.2. Barrier (Bariyer Krem Kullanımı).....	16
2.7.3. Cleansing(Temizleme).....	16
2.7.4. Diaper(Bez Kullanımı)	17

2.7.5. Education (eğitim)	18
2.8. Diaper Dermatit'de Kullanılan Kemoteröpatik Tedavi Ajanları	18
2.8.1. Çinko oksit.....	18
2.8.2. Antibakteriyel Ajanlar	19
2.8.3. Antifungal ajanlar	19
2.8.4. Kortikosteroidler	19
2.8.5. Hidrokolloid örtüler	19
2.9. Diaper Dermatit'de Kullanılan Alternatif Tedaviler	20
2.10. Propolisin Tanımı ve Genel Bilgiler	20
2.11. Propolisin İçeriği	22
2.12. Propolisin Ekstraksiyonu	22
2.13. Propolisin Kullanım Alanları	23
2.14. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri.....	24
2.14.1. Antifungal Aktivite	24
2.14.2. Antiviral Aktivite	24
2.14.3. Antiinflamatuvar Aktivite	25
2.14.4. Antioksidan Aktivite	25
2.14.5. Antibakteriyel Aktivite	26
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	27
3.1. Kullanılan Propolis Örnekleri.....	27
3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar	27
3.3. Kullanılan Besi Yerleri.....	28
3.4. Propolis Örneklerinin Ekstraksiyonu.....	28
3.5. Propolis Örneklerinin İçeriklerinin Belirlenmesi.....	28
3.6. Propolis Örneklerinin Antimikrobiyal Etkinliğinin Saptanmasına İlişkin Antibiyogram Testleri	29
3.7. Propolis Örneklerinin Bebek Bezlerindeki Antimikrobiyal Etkinliğinin Test Edilmesi.....	31
3.8. Propolis Örneklerinin Saatlik Üremeye Dayalı Antimikrobiyal İnhibisyon Oranlarının Plak Dökme Metoduyla Belirlenmesi	35
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	38
4.1. Propolis Örneklerinin İçerik Analiz Sonuçları.....	38
4.2. Propolis Örneklerinin Antimikrobiyal Etkinliğinin Saptanmasına İlişkin Antibiyogram Test Sonuçları	43
4.3. Propolis Örneklerinin Bebek Bezlerindeki Antimikrobiyal Etkinlik Testi Sonuçları	45

4.4. Propolis Örneklerinin Saatlik Üremeye Dayalı Antimikrobiyal İnhibisyon Oranlarının Plak Dökme Metoduyla Belirlenmesine Dair Sonuçlar	46
5. YORUM.....	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	65
EK-1 Tez Çalışması Orijinallik Raporu	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. DD'nin patofizyolojisine etki eden fiziksel ve biyokimyasal faktörler. .	5
Şekil 2.2. DD'li vakada görülen püstül ve papül eşlikli kandidiazis	7
Şekil 2.3. DD Evrelerinin Görsel Sunumu.....	10
Şekil 2.4. Alerjik Kontakt Dermatit görseli.....	11
Şekil 2.5. Lucky Luke Dermatitli vaka Görseli.....	12
Şekil 2.6. A) Bez bölgesi çevresinde gözlenen atopik dermati, B) nadir olarak bez bölgesinde gözlenen atopik dermatit.....	12
Şekil 2.7. İnfantil psoriasisli vaka görseli	14
Şekil 2.8. Kovanda toplanan propolis	21
Şekil 2.9. Propolisin bakterilere karşı etki mekanizması	26
Şekil 3.1. Yayma ekim tekniği kullanılarak hazırlanan petri plakları (<i>E.coli</i>)	30
Şekil 3.2. Antibiyogram testinde disklerin petri plağı üzerindeki yerleşimi (P1, P2, P3 %100 ve %50'lik konsantrasyonlar, A: Alkol, SDS: Steril Distile Su, ER: erythromycin, CPR: ciprofloxacin, KTC: ketoconazole).....	31
Şekil 3.3. Bebek bezi orta hattındaki emici yüzeye 1mL propolis solüsyonu emdirilmesi.....	31
Şekil 3.4. Propolis emdirilmiş bebek bezlerine 350 mL NB ve 1 mL bakteri/maya kültürü karışımının uygulanması	32
Şekil 3.5. Propolis ve mikroorganizma kültürlerini içeren ve inkübasyona kaldırılan 3-6 aylık bebek bezleri.....	32
Şekil 3.6. 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde bebek bezlerinden alınan sürüntü örnekleri	33
Şekil 3.7. 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde alınan sürüntü örneklerinden yayma ekim tekniği ile plaklara inokülasyon yapılması	34
Şekil 3.8. Deney ve kontrol gruplarında kullanılan bebek bezleri.....	35
Şekil 3.9. Propolis ile farklı sürelerde muamele edilen kültürlerle dökme plak yönteminin uygulanması	36
Şekil 3.10. Deney ve kontrol gruplarına uygulanan dökme plak yöntemi.....	37
Şekil 4.1. 6. Saatte üreme görülen petri plakları.	46
Şekil 4.2. Dökme plak yönteminin 3, 6, 9, 12 ve 24. saat petri plaklarındaki üreme sonuçları.	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Bez Dermatiti Şiddetini Tanımlama Klinik Değerlendirme Ölçeği.	10
Çizelge 2.2. Bez dermatitinin önlenmesine yönelik kriterler.....	15
Çizelge 4.1. Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları.....	38
Çizelge 4.2. Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Antibiyogram Test Sonuçları.	43
Çizelge 4.3. Propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinlik farklarının Duncan testi ile gruplandırılması.	45
Çizelge 4.4. Propolis örneklerinin saatlik üremeye dayalı antimikrobiyal inhibisyon oranlarının plak dökme metoduyla belirlenmesine dair sayım sonuçları	47
Çizelge 4.5. Temel istatistiksel analiz ve bağımsız örneklemli T-testi sonuçları.	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Santigrad derece
%	Yüzde
Mg	Magnezyum
Ca	Kalsiyum
I	İyot
K	Potasyum
Na	Sodyum
Cu	Bakır
Zn	Çinko
Mn	Manganez
Fe	Demir
mg	Miligram
gr	Gram
mL	Mililitre
dak	Dakika
mm	Milimetre
m	Metre
µm	Mikrometre
µL	Mikrolitre
µg	Mikrogram

Kısaltmalar

DD	Diaper Dermatit
NA	Nutrient Agar
NB	Nutrient Broth
PDA	Potato Dextrose Agar
SDS	Steril Distile Su
pH	Potansiyel Hidrojen
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
SC	Stratum Corneum
YY	Yüzyıl
CAPE	Kafeik Asit Fenetil Ester
GC-MS	Seçimli Kütle Dedektörlü 6890N Network GC Sistemi
DMSO	Dimetil Sülfoksit
KOB	Koloni Oluşturan Birim
SDS	Steril Distile Su

1.GİRİŞ

Deri, insan vücudunu yabancı organizmalar ve toksik maddeler tarafından oluşabilecek potansiyel tehlikelere karşı koruyan bir vücut bariyeridir. Erişkin bir kişide deri ağırlığı vücudun toplam ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturmaktadır [1]. Derinin normal florasında çok sayıda mikroorganizma yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar çoğunlukla zararsız ve yaşamın devamlılığı için gereklidirler [2].

Deri, vücudu dış etkilere korurken bir taraftan da dış dünya ile iletişimi sağlamaktır. Deride yer alan çok sayıda duyu reseptörü sayesinde dış dünyadan alınan bilgiler beyinde işlenerek bunlara uygun motor cevaplar üretilmektedir [3].

Deri, ektoderm ve mezodermin farklılaşmasıyla oluşan epidermis, dermis ve deri eklerinden meydana gelmektedir. Epidermis derinin en dış katmanını oluşturmaktadır. Epiderminin üst tabakasında terminal olarak farklılaşmış, çekirdeklenmiş keratinositlerden oluşmuş stratum corneum (SC) tabakası bulunmaktadır. SC derinin korunması ve bütünlüğünün sağlanmasındaki en önemli yapılardan biridir [1].

Derinin anatomik olarak oluşumu anne karnında 22-24. haftalarda başlamaktadır. Daha önceleri derinin 34. haftada tam olgunluğa ulaştığı söylenmiş olsa da yapılan çalışmalar fonksiyonel ve biyokimyasal olgunluğun tam olarak sağlanabilmesi için 2-3 yıl gerektiğini göstermiştir. Derinin tam işlevini kazanamamış olmasından kaynaklı olarak yeni doğan ve bebeklerle deri anatomisi yetişkinlere göre farklılık göstermektedir [4, 5].

Yeni doğanda SC, gelişimini tamamlayamadığı için yetiştikine göre ince yapıda ve daha hassastır. Bu durum yeni doğan derisini daha kolay hasarlanabilir kılmaktadır [6, 7]. Yeni doğanda ter ve yağ bezleri 2-3 yaşlarında tam olgunluğa ulaşmaktadır. Vücuttaki fazla su deri aracılığıyla dışarı atılırken deride asidik bir bariyer bırakır. Bu bariyer sayesinde deri bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı

korunmuş olur. Yaşamın ilk evrelerinde bu sistemin tam olarak gelişmemesinden ötürü deri enfeksiyona daha yatkındır. Çocuklarda vücut yüzey alanı oldukça büyük olduğundan lokal ilaç kullanımında emilim fazla olmaktadır. İlaç kullanımında toksisiteyi göz önünde bulundurmak gerekir. Çocuklardaki bir diğer tehlike de derinin fazla kurummasının deriyi hasarlanmaya açık hale getirmesidir. Derinin nem dengesinin sağlanabilmesi için gerekli olan sebum, 8-10 yaşlarında salgılanmaya başlamaktadır. Bu sebeple deride kuruluk ve sürtünme etkisi küçük yaş çocuklarda deri bütünlüğü için bir risk faktörüdür [8, 9].

Fizyolojik farklılıklarından dolayı yenidoğan ve bebeklerde deri hastalıklarıyla sık karşılaşılmaktadır. Aileler bebeğin cilt bakımında birincil sorumlu kişilerdir. Bebek cilt sağlığı; doğru gözlem, nemlendirici ve losyon kullanımı, banyo sıklığı, bez bölgesi temizliği ve ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmektedir [10].

Yapılan bir çalışmada pediatrik cilt bakımına en sık kullanılan ürünlerin önceden nemlendirilmiş mendiller veya bezler olduğu rapor edilmiştir. Piyasada satılmakta olan cilt bakım ürünlerinin çoğu çocuklar için dermatolojik testlerden geçmiş olmasına rağmen, cildin bariyer fonksiyonuna zararlı olabileceği hatta çocuklarda gözlenen atopik dermatit'in sıklığına gerekçe olabileceği belirtilmektedir [11].

Son yıllarda tüm dermatolojik ve kozmetik ürünlerde olduğu gibi, bebek bakım ürünlerinde de aileler doğal ürünlere yönelmekte ve pazar bu alanda gelişme göstermektedir. Literatürde doğal içerikli vücut losyonu, nemlendirici, şampuan gibi bebek bakım ürünlerinin sağlıklı bebekler üzerindeki etkileri taranmış ve bu cilt bakım ürünlerinin, tek başına veya cilt bakım rejiminin bir parçası olarak kullanımında bebekler ve küçük çocuklar tarafından iyi tolere edildiği rapor edilmiştir [12].

Cilt bakımı ve tedavisinde doğal ürünlerin kullanılması eski uygarlıklardan günümüze kadar uzanmaktadır. Teknolojik gelişmelerle kimyasal içerikleri ve biyoaktiviteleri öğrenilen doğal ürünler günlük cilt bakım ürünlerinden diyabetik

yaralara kadar birçok farklı dermatolojik alanda kullanılmaktadır [13]. Arı ürünleri cilt ve yara bakımında kullanılan en önemli doğal kaynaklardandır [14].

Arı ürünlerinde biri olan propolis arıların ağaçlardan, yapraklardan, tomurcuklardan topladığı maddeleri kendi enzimleriyle bir araya getirerek oluşturduğu reçinemsî bir maddedir. Propolisten antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal özellikleri sebebiyle yüzyıllar boyu ölüleri mumyalamaktan, dudak nemlendiricilerinin içeriğine kadar birçok konuda yararlanılmıştır. Yapılan çalışmalarda propolisin yara iyileşmesi, yanık tedavisi, deri iltihapları ve birçok cilt probleminde tedavi edici etkisinin olduğu belirtilmiştir [15].

Propolisin antibakteriyel aktivitesinden, yenidoğan ve bebeklerde en sık karşılaşılan deri hastalıklarından biri olan Diaper Dermatit'e (DD) eşlik eden bakteri enfeksiyonlarının önlenmesinde faydalanılabileceği düşünülmektedir. Söz konusu yaklaşımla planlanan tez çalışması kapsamında aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır;

- Propolis emdirilmiş bebek bezleri DD'ye eşlik eden mikroorganizmaların üremesine engel olabilecek bir donanıma sahip olabilir mi?
- Propolisin farklı konsantrasyonları (%100 ve %50) bebek bezindeki antimikrobiyal etkinliklerinde farklılık oluşturur mu?
- Propolis bebek bezinde ne şekilde ve ne miktarda uygulanmalıdır?
- Propolisin DD'ye eşlik eden mikroorganizmalar üzerindeki üreme inhibisyonu ne kadardır?
- Farklı coğrafik bölgelerden elde edilen propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinlikleri farklı olabilir mi?

2. GENEL BİLGİLER

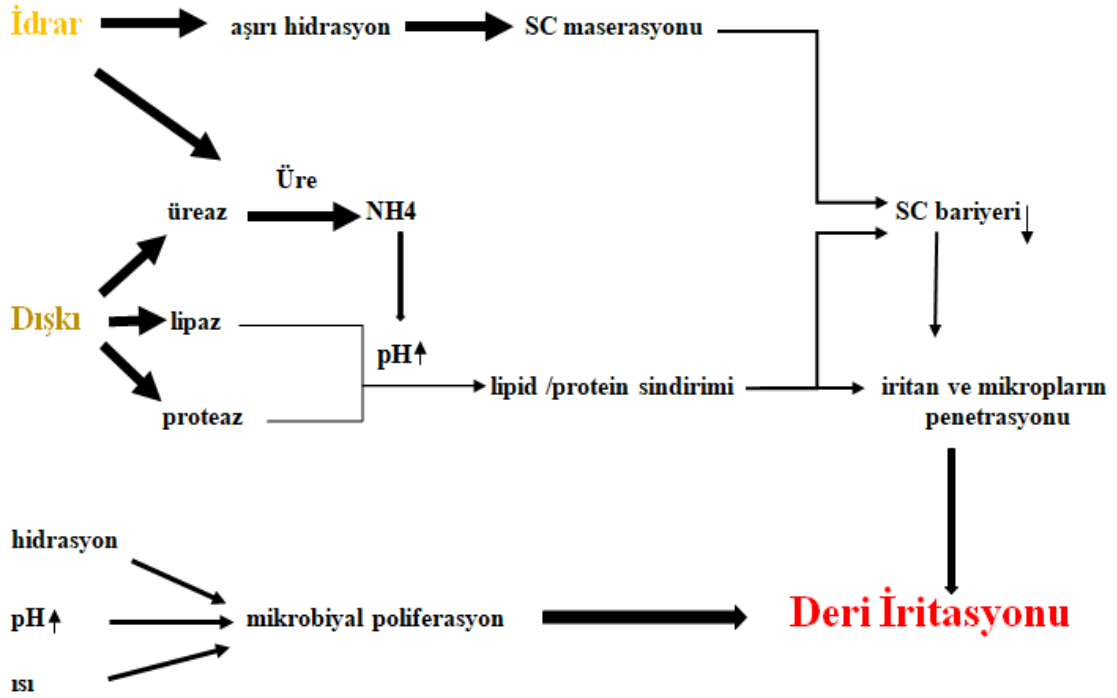
2.1. Diaper Dermatit'in Tanımı

DD; bez dermatiti, diaper rash, bez döküntüsü, pişik gibi farklı isimlerle karşımıza çıkan, çoğunlukla bezin kapladığı alanlarda görülen akut bir deri bozukluğudur [16, 17]. DD' nin ilk doğru tanımlanışı 1905'de Jacquet tarafından yapılmıştır. Çoğunlukla yenidoğan ve bebeklerde gözlenmesine karşın alt bezi ya da ped kullanımına bağlı olarak yetişkinlerde de gözlenebilmektedir [18]. DD'nin çoğunlukla yeni doğanlarda karşılaşılan bir problem olmasının temel nedeni ise deri fizyolojilerinin olgunluğunu tamamlayamamış olmasıdır [19].

2.2. Diaper Dermatit'in Etiyolojisi ve Patogenezi

DD, çoğunluklu cinsel organlar, bacakların iç yüzeyi, bel ve perianal bölgede nem, idrar, gaita gibi sebeplerle cilt yapısının bozulmasıyla karakterize bir deri lezyonudur [20]. DD oluşumunda daha önceleri ana faktörün amonyak olduğu düşünülürken son araştırmalar birçok faktörün DD oluşumunda etkili olduğunu göstermiştir. İdrardaki ürenin parçalanmasıyla ortaya çıkan amonyak, bebeklerde deride ve bezde, derinin enfekte olup olmadığına bakılmaksızın gözlenebilmektedir. Eritem oluşumu ise ancak deri ve amonyak teması var ise oluşabilmektedir. Bu da göstermektedir ki amonyak lezyonun oluşumundaki tek ve ana faktör değildir. DD oluşumundaki birincil faktörün derinin uzun süreli olarak sıvıya ve basınca maruz kalması olduğu düşünülmektedir [21].

DD' nin etiyolojisini daha iyi anlayabilmek için yeni doğan cilt fizyolojisi ve histolojisini iyi anlamak gerekmektedir [22]. Bez bölgesinin uzun süre ıslak kalmasıyla stratum corneum (SC) 'da maserasyon gözlenmekte ve SC mekanik etkilere, kimyasal ve enzimatik iritatörlere, mikrobiyal enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Bu bağlamda bez bölgesinde meydana gelen nemlilik, pH değişimi, yanlış ilaç kullanımı gibi etkilere SC tabakasının koruyuculuğunun bozulması DD görülme ihtimalini arttırmaktadır [23, 24]. DD'nin etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır [18] (Şekil:2.1).



Şekil 2.1. DD'nin patofizyolojisine etki eden fiziksel ve biyokimyasal faktörler (Grafik: Stamatas ve Tierney., 2014) (Çevirisi: Osmanca Takmaklı).

2.2.1. Hidrasyon

Aşırı nem artışına maruz kalan cilt yüzeyi stabil yapısını kaybeder, sürtünmeye daha açık hale gelir [25]. SC tabakasındaki bozulmayla birlikte deri, koruyucu görevini kaybeder ve bariyer görevinin ortadan kalkmasıyla irite edici maddelerin geçişine açık hale gelir. Bazı durumlarda su ve tere uzun süreli maruz kalan deride eritem ve dermatit gelişebilmektedir [26, 27].

2.2.2. Friksiyon

Cildin, cilt ile veya cildin bez ile temas ettiği noktalardaki sürtünme özellikle nem faktörü ile birleştiğinde deriyi DD ye yatkın bir hale getirmektedir. Sürtünmenin verdiği zararlar epidermal bariyer fonksiyonu hasar görür ve deriden yabancı mikroorganizma geçişi kolaylaşır [28]. DD'nin en sık karşılaşıldığı alanların cildin bebek beziyle temas ettiği noktalar olması bu hipotezi doğrulamaktadır [29].

2.2.3. İdrar ve gaita

Amonyağın DD oluşumdaki ana faktör olmadığı, DD'li olmayan bebeklerde de ilk idrardaki amonyak seviyesinin farklı olmayışı ve yüksek yoğunluktaki amonyağın DD oluşturmamasıyla kanıtlanmıştır ancak hasarlı ciltte agreve edici bir özelliği olduğu da ortaya konmuştur [21, 30]. Yenidoğanda günlük idrar sayısı yirminin üzerindedir. İdrardaki pH seviyesinin yüksekliği cilt için önemlidir, pH seviyesinin yükselmesi durumunda cilt yapısının bozulması ile birlikte DD'ye yatkınlık artmaktadır. Ortamdaki asitliğin bozulması ciltte mikroorganizma kolonizasyonları için zemin hazırlamaktadır [31-33]. Bir bebeğin gaitasında önemli miktarlarda proteolitik ve lipolitik sindirim enzimleri bulunur. Özellikle şiddetli diyare durumlarında, uzun süreli maruz kalmayla birlikte ciltte görülen eritem ve epidermal bariyer bozulması sindirim enzimleriyle ilişkilendirilmektedir [34].

2.2.4. Mikroorganizmalar

DD gelişiminde ortamdaki mikroorganizma varlığı birincil etken değildir. SC tabakasının zarar gördüğü durumlarda mikroorganizmanın epidermise nüfus ettiği, böylece ikincil hasarların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Böyle vakalarda klinik tablo daha ağır seyretmektedir. DD'li olan veya olmayan bebekler arasında bakteri gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* diaper bölgesinde en çok karşılaşılan mikroorganizma türleridir. DD'li bir vakada dikkat edilmesi gereken ilk faktör *candidiyaz*'dır [35]. DD patogeneğinde *Candida* enfeksiyonları, bakteriyel enfeksiyonlara göre daha önemli bir rol oynamaktadır. Vakaların çoğunda 48-72 saat aralığında *Candida albicans*'a rastlanmaktadır [32, 36]. DD'li çocuklarda en sık görülen komplikasyonlardan biri *kandidiazis*'dir. Kıvrımlı yapılarda papüller ve püstüller gözlenebilmektedir. Klinik tabloda eritemli ve pullu plaklar gözlenmektedir [22, 37, 38] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. DD'li vakada görülen püstül ve papül eşlikli kandidiazis (Fotoğraf: R. Fölster-Holst, 2018).

2.2.5. Diyet

Bebeklerde beslenme ve DD oluşumu arasında bir bağlantı olduğu belirtilerek, anne sütü ile beslenen bebeklerde, mama ile beslenen bebeklere göre DD görülme ihtimalinin daha az olduğu gösterilmiştir [39]. Mama ile beslenen bebeklerin gaitalarında fekal enzim miktarı, pH ve üreaz barındıran organizmalar daha fazla görülmektedir, bu da DD görülme ihtimalini arttırmaktadır [34, 40, 41]. İnek sütü ile beslenen yenidoğan ve bebeklerde çeşitlilik gösteren bir bakteri florası bulunurken, anne sütü ile beslenenlerde gram pozitif ağırlıklı bir flora gözlenmektedir [26].

2.2.6. Temizlik

Bebeklerde cilt bakımının ve temizliğinin doğru yapılmadığı durumlarda DD gelişme ihtimali ile karşılaşmaktadır. Bebeklerde bez değişimi yenidoğanlarda yaklaşık bir saat aralıklarla yapılmalıyken, daha sonraki dönemlerde idrar ve dışkılama sıklığına göre uzayabilmektedir. En doğru değişim zamanı idrardan veya dışkılamadan hemen sonra, deriyle idrarı veya dışkı uzun süre temas ettirmeden yapılmasıdır [26, 31]. Temizlikte pudra, sabun, parfümlü temizlik ürünleri, alkol içerikli ürünler kullanılması deriyi irrite edebileceğinden tavsiye edilmemektedir. Özellikle pudra kullanımı hem diaper bölgesinde

mikroorganizma gelişimi için elverişli bir ortam hazırladığı hem de solunum yoluna kaçıp aspirasyona sebep olabileceği için risk taşımaktadır ve bununla birlikte pudranın DD'ye karşı koruyuculuğuna dair geçerli bir kanıt bulunamamıştır [33, 42, 43].

2.2.7. Antibiyotik

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bebekler ve yenidoğanlarda DD gelişme riskini artırabilmektedir. Bağırsak florasındaki bozulmayla birlikte dışkılama sayısında artış ve diyare gözlenebilmektedir. Genel floranın bozulmasıyla ortam mikroorganizma gelişimi ve kolonileşmeye uygun hale gelmektedir [20, 44, 45]. Bu durum genital bölgede Candida enfeksiyonları gözlenmesine sebep olabilmektedir [46]. Kalıtsal deri hastalıkları ve DD gelişimi arasında hastalık öyküsü açısından anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır [47].

2.3. Diaper Dermatit'in Prevelansı

DD yenidoğanlar ve bebeklerde en sık karşılaşılan dermatolojik problemlerden biri olarak bildirilmektedir [48]. Gerçek prevelans değerinin yapılan çalışmalarla belirlenen prevelans değerlerinden daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Ailelerin çoğunlukla DD'yi bir hastalık olarak görmemesi, bu sebeple ilgili hekime bildirilmemesi DD gelişme sıklığının tam olarak belirlenememesine neden olmaktadır [49, 50]. DD yaşamın ilk evrelerinden itibaren görülmeye başlanabilmektedir [51]. DD bazı durumlarda bez kullanan yetişkinlerde de bir problem olarak rapor edilmiş ancak en sık karşılaşılan grup 6-12 aylık bebeklerdir [52, 53]. DD teşhisi ile bildirilmiş en erken vaka 4 günlüktür [54]. Literatüre baktığımızda DD gelişim sıklığıyla ilgili çalışma metodu ve çalışılan yaş gruplarına bağlı olarak önemli farklılıklara rastlanmakta; 0-2 yaş çocukların %25'inde farklı derecelerde DD görüldüğü rapor edilmektedir [55-58]. Yapılan başka bir çalışmada ise bebeklerin %50-%65'inde yaşamın bir döneminde DD gelişmesi beklendiği belirtilmiştir [59]. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda DD prevelansı %15,2 ile %60,3 arasında olarak rapor edilmiştir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise DD prevelansı %23,9 ile %61,5 arasında bildirilmiştir [60].

Görölme sıklığında cinsiyet ve ırk faktörünün önemli olmadığı saptanmıştır [34, 61].

2.4. Diaper Dermatit'in Klinik Bulguları

DD'yi düşündüren ilk belirti deride kuruluk olarak bildirilmiştir. Bezin deriye temas ettiği bölgeler olan kalça çıkıntıları, karın altı, bacakların iç yüzeyi, inguinal kıvrımlar ve genital bölge sık tutulan bölgeler olarak belirlenmiştir [62]. Erken dönemde deride hafif kızarıklık, maserasyon ve şişlik gözlenmektedir. Hastalık genellikle progresif bir seyir izlemekte ve lezyon bölgelerindeki inflamasyon artma eğilimi göstermektedir. Hastalığın daha ileri seviyelerinde ise ülserasyon ve erozyonlar gelişebilmekte ve bu evrede deri bütünlüğünün de bozulmasıyla deride *Candida albicans* ve bakteri kolonizasyonuna bağlı ikincil enfeksiyonlar görülebilmektedir [26, 63]. DD'li çocuklarda %77 oranında enfeksiyon görülebilirken sağlıklı çocuklarda bu oranın %4'den az olduğu rapor edilmiştir[64]. DD bununla birlikte sosyal açıdan da bebekte ve bakım verende yaşam kalitesini düşürmektedir [61, 65]. DD'nin klinik bulgularından yola çıkılarak şiddeti derecelendirilebilmektedir [22] (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Bez Dermatiti Şiddetini Tanımlama Klinik Değerlendirme Ölçeği (Stamatas ve Tierney, 2014) (Çevirisi:Osmancan Takmaklı).

Puan	Derece	Tanımlama
0	Yok	Cilt temiz (çok hafif kuruluk ve/veya tek bir papül olabilir, fakat eritem yok)
0.5	Önemsiz	Çok küçük bir alanda soluk pembe görünüm (<%2) ayrıca tek bir papül ve/veya hafif kuruluk olabilir
1.0	Hafif	Küçük bir alanda soluk pembe görünüm (%2-10) veya çok küçük bir alanda kızarıklık (<%2) ve/veya dağınık papüller ve/veya hafif kuruluk/pullanma
1.5	Hafif/Orta	Geniş bir alanda pembe görünüm (%10) veya küçük bir alanda (%2-10) kızarıklık veya çok küçük bir alanda (<%2) çok yoğun kızarıklık ve/veya dağınık papüller (<%10) ve/veya orta derecede kuruluk/pullanma
2.0	Orta	Geniş bir alanda belirgin kızarıklık (%10-50) veya çok küçük bir alanda çok yoğun kızarıklık ($z < \%2$) ve/veya 5 veya daha fazla püstül ile birlikte bir veya birçok alanda papül (%10-50), hafif deskuamasyon veya ödem olabilir
2.5	Orta/Şiddetli	Çok geniş bir alanda belirgin kızarıklık (>%50) veya ödem olmaksızın küçük bir alanda çok yoğun kızarıklık (%2-10) ve/veya büyük bir alanda (>%50) birçok papül ve/veya püstül; orta derecede deskuamasyon ve/veya ödem olabilir
3.0	Şiddetli	Geniş bir alanda çok yoğun kızarıklık (>%10) ve/veya şiddetli deskuamasyon ve ödem, erozyon ve ülserasyon; geniş bir alanda bitişik papüller veya birçok püstül/vezikül

DD evrelerindeki görsel farklılıklar şekilde gösterilmiştir [22] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. DD Evrelerinin Görsel Sunumu: A) önemsiz, B) hafif, C) orta, D) orta/şiddetli, E) şiddetli (Stamatas ve Tierney 2014)

2.5. Diğer Bez Bölgesi Dermatitleri

2.5.1. Alerjik kontakt dermatit

Temizlik ürünleri, bebek bezi, yapışkan uçlu bantlar, esanslar, giysiler, bakım ürünleri gibi iritan ve alerjen maddeler bebeklerde alerjik kontakt dermatit gelişimine sebep olabilmektedir [66, 67]. Cildin aşına olmadığı bir ürün ilk kez kullanıldığında karşılaşılma ihtimali yüksektir [46]. İki yaş altı bebeklerde bağışıklık sistemi henüz tam gelişmemiş olduğundan ve alerjen madde teması fazla olmadığından alerjik kontakt dermatit gelişiminin daha seyrek görüldüğü düşünülmektedir. Yenidoğanda oldukça nadir karşılaşılmaktadır [68]. Lezyonlar genellikle vezikül oluşumu ile başlar. Daha sonra veziküller yırtılır ve egzamatöz lezyonlar oluşur. Ayrıca, alerjik kontakt dermatit için fleksural tutulum önemlidir [21, 69] (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Alerjik Kontakt Dermatit görseli (Fotoğraf: C. Klunk, 2014)

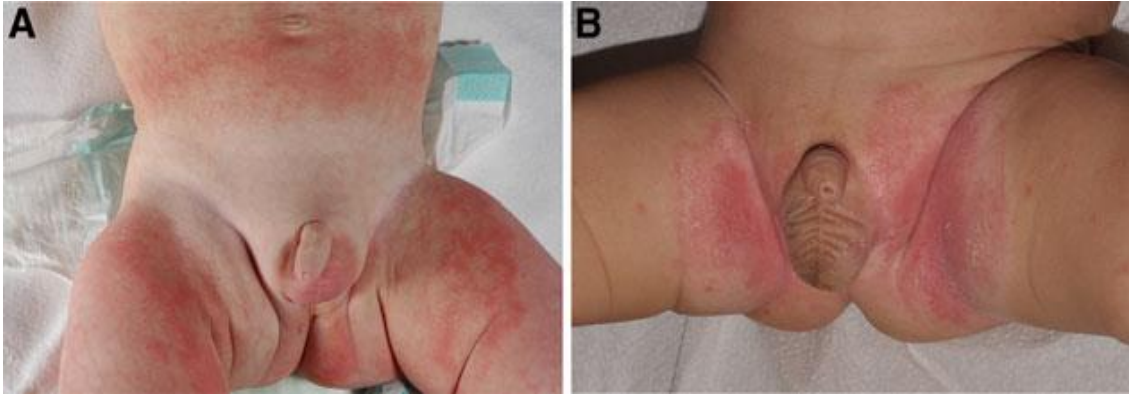
"Lucky Luke" dermatiti, modern tek kullanımlık çocuk bezlerinde bulunan maddeler nedeniyle etkilenen çocukların kalçalarında oluşturduğu şekil itibariyle bu adı almış alerjik kontakt dermatittir [70-72] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Lucky Luke Dermatitli vaka Görseli (Fotoğraf: H. Belhadjali, 2014).

2.5.2. Atopik Dermatit

Atopik dermatit görsel olarak tahriş edici kontakt dermatiti andırmaktadır, ancak tedaviye karşılık verişleri, kaşıntı şiddeti, gözlemlendiği bölgeler itibariyle farklılıklar göstermekte ve birbirlerinden ayrılmaktadır. Atopik dermatit genellikle vücudun başka yerlerinde bulunur ancak nadir de olsa bez bölgesinde de gözlenebilmektedir. Yaşamın ilk evrelerinde ortaya çıkmaktadır [21, 26, 73] (Şekil 2.6). Yapılan çalışmalar genetik ve çevresel faktörlerin önemli olduğunu, aile öyküsünün takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada atopik dermatit görülen çocukların aile öyküleri sorgulanmış ve %60'ında alerji öyküsü tespit edilmiştir. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarıyla sık karşılaşmakta ve cilt durumu DD'ye yatkınlığı arttırmaktadır [38, 74].



Şekil 2.6: A) Bez bölgesi çevresinde gözlenen atopik dermati, B) nadir olarak bez bölgesinde gözlenen atopik dermatit (R. Fölster-Holst, 2018).

2.5.3. İntertrigo

Genellikle cilt yüzeyinin kıvrımlı olduğu bölgelerde gözlenmektedir. Ciltteki yüzeysel inflamasyonlarla kendini gösterir [34]. Fazla kilolu çocuklarla gözlenme ihtimali daha fazladır[68]. İntertrigo cildi iritanlara açık hale getirebilir. İkincil kandidal enfeksiyon, uydu papül ve püstüllere neden olabilir. İkincil enfeksiyonla karşılaşılması süreci çoğunlukla havalandırma tedavi için yeterli olacaktır. [75, 76].

2.5.4. Seboreik Dermatit

Seboreik egzama, çoğunlukla yenidoğan döneminde, yaşamın üçüncü veya dördüncü haftasında ortaya çıkan eritem ile kendine gösteren iyi huylu bir inflamatuvar cilt hastalığıdır. İnflamasyon nadiren bez bölgesinde gözlenir, çoğunlukla kafa derisi, baş, boyun ve vücudun kıvrımlı bölgelerinde kendini gösterebilir [38, 77]. Morfolojik olarak, sarı pullarla somon rengi plak görünümüyle karakterizedir. Atopik egzama ve kontakt egzama ile karşılaştırıldığında, hafif kaşıntı gözlenebilir. Topikal kortikosteroidler tedavide oldukça etkilidir [26, 34, 78, 79].

2.5.5. İnfantil Psoriasis

İnguinal kıvrımlarda tipik bir tutulum ve keskin sınırlarla kendini göstermektedir. Kırmızı plaklarla karakterizedir (Şekil 2.7). Kulakta yerleşimi sedef hastalığı için ayırıcı tanı niteliği taşımaktadır. Tedaviye cevap diğer hastalılara göre daha yavaş gözlenmektedir. Aile hikayesi değerlendirme dikkat edilmesi gereken kriterlerden biridir [21, 34, 38].



Şekil 2.7: İnfantil psoriasisli vaka görseli (Fotoğraf: C. Klunk, 2014).

2.6. Diaper Dermatit'in Önlenmesi

DD'de birincil amaç DD oluşmadan önlemek olmalıdır. Dışkı ve idrar ile derinin uzun süreli temasını kesmek DD oluşumunu engellemek açısından etkili olacaktır[80]. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki son yıllarda teknolojideki gelişmelerle yapıları değişen süper emici bezler sıvıyı daha rahat kontrol altında tutabilmekte ancak temas süresi arttığında yeterli olamamaktır. Aileler ya da bakım verenler her dışkılamadan sonra bez değiştirmeli ve tek kullanımlık bezler kullanılmalıdır [18, 81, 82]. Serdaroğlu'nun (2010) yaptığı çalışmada bez dermatitinin önlenmesine yönelik kriterler özetlenmiştir [18] (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Bez dermatitinin önlenmesine yönelik kriterler (S. Serdaroğlu and T. K. Üstünbaş, 2010).

Bez Dermatitinin Önlenmesine Yönelik Kriterler
• Süper emici tek kullanımlık çocuk bezleri kullanılmalıdır.
• Sıklıkla bebek bezi değiştirilmeli veya en azından her 2 saatte bir kirlenme kontrolü yapılarak bebek bezi alanının kuru kalmasına dikkat edilmelidir. İshal ve yenidoğan bebeklerde daha sık kontrol sağlanmalıdır.
• Her bebek bezi değişikliğinde tahriş edici maddeleri ortadan kaldırmak için bebek bezi alanını su ve pamuklu bezle veya bu durumun sağlanamadığı koşullarda en az yan etkisi olan "bebek mendilleri" ile temizlemeli; aşırı sürtünme ve deterjanlardan ise uzak durulmalıdır.
• Eğer bez dermatitinde artma eğilimi görülürse, su geçirmez içerikli (çinko oksit gibi) ya da diğer katkı maddelerini içeren topikal bir bariyer kullanılmalıdır

2.7. Diaper Dermatit'in Tedavisi

DD gelişen vakalardaki izlenecek tedavi protokolü sırasıyla inflamasyonu kontrol altına almak, hasarlı cildi sağlığına kavuşturmak ve tekrarlamayı engellemek olmalıdır. Tedavi şekli klinik tablonun durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik olarak daha hafif seyreden vakalarda doğru bir cilt bakımı ve bariyer krem kullanımının yeterli olduğu bildirilirken, daha ilerlemiş ve enfeksiyonlu vakalarda uzman yardımına ihtiyaç duyulacağı belirtilmiştir [16, 53, 83].

DD tedavisinde izlenen farklı tedavi uygulamaları olsa da genel olarak kabul gören uygulamalar "ABCDE" kuralı ile özetlenmiştir [64, 84].

2.7.1. Air (Havalandırma)

Bebek cildinin bezle olan temasını keserek havalanmasına izin vermek, derinin idrar ve gaitayla temasını azaltarak DD'nin giderilmesine yardımcı olacaktır [22, 84]. Bebek bezi mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalı, mümkünse idrar ve gaitadan sonra hemen bez çıkarılmalı ve havalanmaya izin verilmelidir [42, 53]. Bezin vücutla temas süresinin azaltılması bez-deri arasındaki sürtünme etkisinden kaynaklı irritasyonu da ortadan kaldıracaktır [64].

2.7.2. Barrier (Bariyer Krem Kullanımı)

Bebek bezi bölgesindeki kullanılan bariyer kremler birçok ülkede DD'nin önlenmesi ve birinci basamak tedavisi için en yaygın kullanılan yöntemdir [33, 53]. Bariyer krem kullanımıyla sağlanmak istenen temel fayda, cilt yüzeyinin kaplanarak SC'nin neme, tahrişe karşı korunması ve SC onarımına katkı sağlanması olarak açıklanmıştır [45, 66]. Bariyer krem kullanımı cildin idrar ve gaitayla olan direkt temasını kestiği için cilt problemi görülme ihtimalini düşürmektedir [85]. Kremlerin içeriğinde çoğunlukla çinko oksit, lanolin, petrolatum, dimetikon türevi maddeler bulunmaktadır [20]. Bariyer kremleri yalnızca tedavi evresinde değil önleme evresinde de kullanılmalıdır. Kalın bir tabaka halinde sürülerek uygulanması ve her bez değişiminden sonra tekrarlanması tavsiye edilmektedir [86].

6-12 aylık 50 çocuk ile yapılan bir çalışmada çinko oksit içerikli bariyer krem uygulamasının talk pudraya göre DD'nin önlenmesinde daha etkili olduğu rapor edilmiştir [87]. Randomize olmayan bir çalışmada 63 yenidoğan; anne sütü ve bariyer krem tedavi gruplarına ayrılarak araştırmaya alınmıştır. Klinik tabloda iyileşme günlerinin ortalamasında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak bariyer krem grubunda uygulama sonrası lezyon skorunun anlamlı derecede düşük olduğunu belirtilmiştir [41].

Bazı bariyer kremler içeriklerindeki parfüm gibi iritan ve alerjen maddeler sebebiyle bebek cildinde tahrişe sebep olabilmektedir [26]. İkincil enfeksiyon gözlenen durumlarda ise bariyer krem kullanımı klinik tabloyu kötüleştirebileceği için dikkatli olunmalıdır [88].

2.7.3. Cleansing(Temizleme)

Bez bölgesinin temizliği DD'nin önlenmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Bölgedeki idrar ve gaitayı uzaklaştırmak ve pH seviyesini düzenlemek dolayısıyla enfeksiyon riskini azaltmak öncelikli hedeflerdir [49].

Bez bölgesi temizliğinde klasik yöntem su ve bez ile temizliktir. Günümüzde kullanım kolaylığı sağlaması açısından tek kullanımlık ıslak mendiller üretilmiştir. Su emdirilmiş tek kullanımlık bezler ile geleneksel su ile yıkama arasında deri bütünlüğünde bozulma yaratma açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [50,

82, 89]. Islak mendillerde kullanılan koruyucu ürünlerin ya da esansların çocuk cildinde alerjen etkiye sahip olabileceğinin göz önünde bulundurulması, alkol içeren ıslak mendiller yerine ılık su ile yıkama tercih edilmesi tavsiye edilmiştir [90, 91]. Cilt temizliği esnasında sürtünme hareketlerin kaçınılması gerektiği, bunun yerine tampon hareketlerle ciltte ıslaklık kalmayana dek kurutulması gerektiği belirtilmiştir [10]. İdrar ve gaitadan sonra temizlik ön-arka yönlü yapılmalı, bastırmak, aşırı sabun kullanmak ve ovmaktan kaçınılmalıdır. Bu tarz hareketlerin cilt bariyeri bozabileceği göz ardı edilmemelidir [92-94]. Bebeğin bölgesel temizlikten ziyade sıklıkla banyo yaptırılması gerektiği, banyo suyunda cilt nem dengesini ve deri yumuşaklığını korumak için yağlar eklenebileceği tavsiye edilmiştir [95].

2.7.4. Diaper(Bez Kullanımı)

DD gelişiminde, bez değişim sıklığı ve kullanılan bezin özelliği büyük önem taşımaktadır. Cilt ile idrar ve gaita teması mümkün olduğunca kısa tutulmak istendiğinden bebeklerde günde 3-4 kez, yenidoğanlarda ise dışkılama sayısı ile paralel olarak daha fazla sıklıkta bez değişimi yapılması gerektiği belirtilmiştir. Gece uykusunda ise en az bir kez bez değiştirmenin gerekliliği vurgulanmıştır [26, 64, 96]. Günlük bez değiştirme sıklığının DD üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada bez değiştirme sıklığının günde altıdan fazla olan bebeklerde DD görülme frekansının azaldığı rapor edilmiştir [97]. Bez bölgesinin havalandırılması DD gelişimini önleme açısından önem arz ettiğinden bebeğin kilosuna göre bir beden büyük bez kullanılması tavsiye edilmekte ve cilde nefes aldirmayacak kadar sıkı bağlanmaması önerilmektedir [60, 96, 98].

Bebek bezlerinin yapısındaki değişikliklerle emiciliğinin artması bez çocuklarında DD görülme sıklığını azaltmıştır. Kumaş bebek bezi kullananlar ile tek kullanımlık bebek bezi kullananların karşılaştırıldığı bir çalışmada tek kullanımlık bebek bezi kullanan çocuklarda bezin katmanlı yapısı sayesinde sıvıyı alt katmanlara hapsedip deri ile sıvı temasını kestiği için diğer gruba göre DD oluşum sıklığının daha az olduğu rapor edilmiştir [45, 94]. Daha önceleri kullanılan kumaş bezlerde sızıntıyı engellemek için bezin üzerine sarılan plastikler, bezde, idrar ve gaitanın karışmasına sebep olmakta, ortamdaki nem ve ısı artışıyla birlikte mikroorganizma üremesine sebep olmaktadır. Bu durum DD'nin klinik tabloda

daha şiddetli seyretmesine sebep olmaktadır [26, 30]. Günümüzde kullanılan modern süper emici çocuk bezlerinde, idrar ve sıvı dışkıyı emmek aynı zamanda sıvıyı yanal olarak yayarak emici üst tabakanın hemen altındaki alt tabakaya hapsetmek amaçlanmaktadır [48, 99]. Nefes alan bez olarak tanımlanan bu bezlerde mikro gözenekli membranlar bulunmaktadır ve bu sayede hava akışı sağlanırken sızıntılar önlenerek cildin aşırı nemlenmesinin önüne geçilmiş olur [100, 101]. Bebek bezinin vücuda daha iyi oturması ve sürtünmenin engellenebilmesi için yapısında elastik malzemeler kullanılmaktadır [59].

2.7.5. Education (eğitim)

DD'nin önlenabilir bir patoloji oluşu ailelere ve bakım verenlere DD konusunda doğru ve etkili bir eğitim verilmesini zorunlu kılmaktadır. DD oluşumunu ilk fark edebilecek kişiler aileler ve bakım verenlerdir. Verilen eğitim sayesinde erken fark edilen vakalarda doğru önlemlerin alınmasıyla hastalık ilerlemeden önüne geçilebilir ya da daha ileri vakalarda uzman görüşüne başvurulması sağlanmış olabilir [16, 102].

Ebeveynler bez değişim işlemi sırasında bebek cildini kontrol etmeli; kuruluk ya da eritem fark ettiklerinde önlem almalılardır. Bez bölgesiyle temastan önce ve sonra ellerin yıkanması, bez bölgesinde yüksek basınçlı cilt bütünlüğünü bozabilecek uygulamalardan kaçınılması önerilmektedir. Ebeveynlere doğru ve yanlış ürünler hakkında uzmanlarca bilgi verilmesi ve doğru uygulama şekilleri hakkında broşürlerle bilgi verilmesi tavsiye edilmiştir [53, 60, 103].

2.8. Diaper Dermatit'de Kullanılan Kemoteröpatik Tedavi Ajanları

2.8.1. Çinko oksit

Bebeklerde DD'den korunma amaçlı ve DD'li vakalarda tedavi amaçlı olarak çinko oksit içerikli bariyer krem kullanımı çok yaygındır [45, 65]. Çinko oksit etken maddeli bariyer kremler sağlıklı çocuklarda SC bütünlüğünün korunmasını sağlama amaçlı kullanılmaktadır. Çinko oksit ile derideki sıvı geçişinin dengelenmesi amaçlanmaktadır [34, 103]. DD görülen çocuklarda ise bariyer krem hem bir tedavi ajanı olarak kullanılmakta hem de iritan maddelerin ciltle temasını kesen bir bariyer görevi görmektedir [22].

2.8.2. Antibakteriyel Ajanlar

DD' ye yol açan faktörün bakteriyel kaynaklı ya da eşikli olduğunun tespit edildiği durumlarda topikal antibakteriyel ajanlar kullanılabilir. Tedavi şekli günde üç kez topikal uygulamayla başlayıp yeterli olmadığı durumlarda oral antibiyotik kullanımı şeklinde devam eder [61, 69]. Yapılan bir çalışmada mupirosinin bakterilere karşı etkinliği kanıtlanmıştır [101, 104]. Topikal uygulamalarda derinin mikrobiyotasının bozulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [45].

2.8.3. Antifungal ajanlar

DD'nin sık görülen komplikasyonlarından biri *Candidiyaz*'dır. Kandidal DD'nin görüldüğü durumlarda tedavide topikal antifungal ajanlara yer verilmelidir [34]. İçeriğinde sıklıkla nistatin bulunmaktadır. Tedavide nistatinle yanıt alınamadığı durumlarda başka ajanlar denenebilir [27]. Yapılan bir çalışmada klotrimazol ve mikanozolun DD üzerine etkisi incelenmiş ve %80 oranında başarı rapor edilmiştir [63]. Antifungal ajanlar günlük bakımda kullanılmamalı, yalnızca tanısı konmuş mantar enfeksiyonu varlığında tedavi planına eklenmelidir [16].

2.8.4. Kortikosteroidler

DD tedavisinde diğer tedavi ajanlarıyla cevap alınamayan vakalarda kortikostereoidlere başvurulmaktadır. Etkili cevap alınmasına rağmen perkutan emilimi yüksek olduğundan düşük yoğunlukta, belirli alanda ve sınırlı süreli kullanım önerilmektedir [21, 105]. Literatürde üç ay süreyle günde iki kez kortizon kullanımı sonucu Cushing sendromu gözlenen dokuz aylık bir vaka bildirilmiştir [106]. Kortizon kullanımı erüpsiyonu inhibe edinceye kadar günlük 1-2 doz uygulama şeklinde maksimum iki haftayla sınırlı tutulmalıdır [61].

2.8.5. Hidrokolloid örtüler

Sıklıkla selüloz, pektin gibi maddelerden elde edilen yarı geçirgen jel formundaki ürünlerdir [107]. Özel yapısı sayesinde hava geçişine izin vererek nem kontrolünü sağlar aynı zamanda mikroorganizmalar için de bir bariyer görevi görür. Yara bakımında uzun yıllardır kullanılmasına karşın DD' ye karşı etkisi sınırlı

alışmalarla belirtilmiştir [108-110]. Literatürdeki bir çalışmaya göre hidrokolloid örtünün çinko oksite göre tedavi sürecinde daha etkili olduğu ortaya konmuştur [111].

2.9. Diaper Dermatit’de Kullanılan Alternatif Tedaviler

Literatürde DD tedavisinde geçerli kabul edilen yöntemlerin yanı sıra araştırmacılar tarafından denenen farklı tedavi yöntemlerine rastlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 3-36 aylık DD teşhisli 68 vaka iki gruba bölünerek bir gruba standart tedavi verilmiş, diğer grup povidon-iyodin emdirilmiş insizyon örtüsü kullanılarak tedavi edilmiştir. Her iki grupta da iyileşme görülmüş ancak povidon-iyodin emdirilmiş insizyon örtüsü kullanılan grupta daha hızlı etki görüldüğü bildirilmiştir [112]. Başka bir çalışmada ise anne sütünün DD üzerine etkisi incelenip özellikle hafif şiddetli olgularda tedaviye olumlu etkisi olduğu bulunmuştur [102]. Yapılan diğer bir çalışmada doğal ürünlerin DD’ye etkisi incelenmek istenmiş ve DD teşhisli 78 bebek 2 gruba ayrılmıştır. Gruplardan biri nistatin ile tedavi edilirken diğer grup bal, bal mumu, zeytinyağı ve propolis karışımıyla tedavi edilmiştir. Beşinci ve onuncu gün sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada bal, bal mumu zeytinyağı ve propolis karışımının nistatine göre üstün olduğu sonucu rapor edilmiştir [113].

Eski ağlardan beri yara ve yanık tedavisinde kullanılmakta olan bal ve diğer arı ürünlerinin DD tedavisinde yenilikçi, alternatif ve destekleyici olarak kullanılabilceği öngörülmektedir. Arı ürünleriyle yapılan çalışmalarda antibakteriyel özelliği nedeniyle propolisin en çok tercih edilen araştırma ürünlerden biri olduğu görülmektedir.

2.10. Propolisin Tanımı ve Genel Bilgiler

Propolis, bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları aracılığıyla, yapraklar, ağaçların kabukları, çiçeklerin tomurcukları ve saplarından toplanan maddelerin, arıların ağız salgıları ve mumla işlenmesi sonucu ortaya çıkan değişik renklere (yeşil, kırmızı, sarı ve kahverengi) arı tutkalı olarak da bilinen reçineli bir maddedir [114, 115]. Propolis geçirdiği enzimatik dönüşümle birlikte güçlü ve yapışkan bir yapı kazanmaktadır [116]. Kovanda temel bir yapı

malzemesi olarak kullanılan propolis aynı zamanda yabancı mikroorganizmalara karşı da kovanın korunmasında etkin görev almaktadır [117, 118] (Şekil 2.8).

Propolis bal arıları tarafından nisan ayı başlarında toplanmaya başlayıp haziran ayında yoğunluğunu iyice artırarak ekim ayına kadar toplanmaya devam eder. Propolis kovan ve peteklerdeki yapısal bozuklukları düzeltmek, patojenleri mumyalamak, kovan girişini kontrol altına almak, hastalıklardan korunmak gibi birçok konuda kullanılmaktadır [119, 120]



Şekil 2.8. Kovanda toplanan propolis (Fotoğraf: S. Silici, 2019).

Propolis kovan düzeninin ve sağlığının korunmasında arılar için büyük öneme sahiptir. Kış aylarında soğuktan ve dış etkilere korunmak, çatlakları gidermek, kovan girişini daraltmak için kullanılan propolis ilkbaharla birlikte arılar tarafından sökülerek yavru arılar için petek dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır [14].

Propolis ilk kez 17. YY. da bir ilaç olarak bildirilmiş olsada antik çağlardan itibaren insanlar tarafından farklı amaçlarla kullanılmıştır. Propolis kullanımının İnkalar'a kadar uzandığı belirtilerek farklı medeniyetlerde ölüleri mumyalamaktan, yara iyileştirici ve antiseptik amaçla kullanımına kadar birçok amaçla kullanıldığı bildirilmiştir [118].

Propolis rengi toplandığı bölgenin iklim koşulları ve doğal bitki örtüsüne göre sarıdan koyu kahverengiye hatta siyaha kadar değişiklik göstermektedir [121]. Genellikle orta kuşakta bulunan ılıman iklimli coğrafyalarda kahverengi renk

gözlenirken tropik bölgelerde siyaha yakın, kuzey yarım küre için orta kuşağın kuzeyindeki bölgelerde ise turuncu renk gözlemlendiği bildirilmiştir. Türkiye’de sıklıkla görülen kahverengi propolis oluşumunda kullanılan ağaçlar başlıca; kavak, söğüt ve kestanedir [14, 116].

2.11. Propolisin İçeriği

Propolisin kimyasal bileşenleri coğrafi bölge, iklim, çevre koşulları ve hasat mevsimine göre değişiklik göstermektedir [122]. Propolisin kimyasal bileşenlerinde 300’den fazla madde tanımlanmıştır. Propoliste reçineler dışında bulunan ana kimyasal bileşik grupları mumlar, polifenoller (fenolik asitler, flavonoidler) ve terpenoidlerdir. Propolis yaklaşık %50 bitki reçinesi, %30 mum, %10 uçucu yağ, %5 polen, %5 oranında da diğer organik bileşik içermektedir [123]. Flavonoid grubu, chrysin, pinocembrin, apigenin, galangin, kaempferol, kersetin, tectokrisin, ve pinostrobin içerir. Propolisin diğer bir kritik bileşik grubu, aromatik asitlerdir, bunların arasında en sık olarak ferulik, sinnamik, kafeik, benzoik, salisilik ve p-kumarik asitler bulunur [124-126]. Ayrıca propolis, Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn ve Fe gibi bazı minerallerin yanı sıra B1, B2, B6, C ve E gibi vitaminleri de içermektedir [120, 127, 128]. Propolisin faydalı biyolojik aktiviteleri sıklıkla flavonoidler ve fenolik maddelerle açıklanmaktadır. Flavonoidler kimyasal yapı ve karakteristikleri birbirinden farklıdır, güçlü antioksidan özellikte polifenolik konjuge aromatik bileşiklerdir [115]. Yalnız fotosentez yapan canlı hücrelerinde gözlemlenebilen flavonoidler insanlar tarafından sentezlenemezler. Bu sebeple arılar aracılığıyla bitkilerden toplanan özlerden oluşan propolisin flavonoid içeriği insan beslenmesi açısından önemlidir [129].

2.12. Propolisin Ekstraksiyonu

Ham Propolis içerdiği yoğun reçine ve mum miktarından kaynaklı olarak direkt tüketim için uygun değildir [130]. Propolisin yapısında bulunan biyoaktif maddelerden yararlanabilmek için öncelikle bu maddelerin izole edilmesi gerekmektedir. Özütleme ya da ekstraksiyon olarak bilinen bu işlemle propolisin içindeki fenolik bileşenler ortaya çıkarılarak aktiviteleri arttırılmaktadır [131]. Propolisin ekstraksiyonunda genellikle etil alkol, gliserol, polietilen/polipropilen

glikol, su, zeytinyağı kullanılmaktadır [132]. Ekstraksiyon işleminde kullanılan çözücü, ekstraksiyon hızı ve biyoaktif madde etkinliği üzerinde direk etkilidir [133, 134]. Yapılan bir çalışmada su, zeytinyağı veya etil alkolle ekstrakte edilmiş propolis anti-mikrobiyal etkisi incelenmiş ve etil alkollü ekstratın diğerlerine göre üstün etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [135]. Günümüzde propolis ekstraksiyonunda sıklıkla tercih edilen çözücü etanoldür. Etil alkolün dipol momentinin yüksek olması ve polaritesinin propolise uygunluğu tercih sebebi olarak gösterilmektedir [136, 137]. Literatürde etanolla yapılan propolis ekstraksiyonları bunu kanıtlar niteliktedir [130]. Propolis ekstraksiyonu en hızlı %96'lık etil alkolle gerçekleşir, tıbbi alanda kullanıldığında %70, analiz çalışmalarında ise %99'luk etil alkol tercih edilmektedir [138]. Propolis ekstraksiyonunda etil alkol etkili bir çözücü olarak gözüke de alkol intoleransı, kullanım alanı gibi sebeplerden başka çözücülere de ihtiyaç duyulmaktadır. Çözücü madde seçiminde varılmak istenen son ürün değerlendirmenin önemli bir kriterini oluşturmaktadır. Literatürde sağlık ve gıda alanlarında kullanılan propolis ekstraksiyonlarında alkol türevi çözücüler yerine gliserol ve su gibi çözücülerin tercih edildiği belirtilmiştir [139]. Günümüzde teknolojik gelişmelerin ışığında mikrodalga destekli basınçlı, süperkritik, ultrason destekli ekstraksiyon gibi yeni ekstraksiyon metotları uygulanmaktadır [140, 141]. Bu yeni uygulamalarla birlikte ekstraksiyon süresinin kısaldığı, ihtiyaç duyulan çözücü madde miktarının azaldığı belirtilmiştir [142].

2.13. Propolisin Kullanım Alanları

Propolisin kimyasal içeriği ve faydalı biyolojik aktivitelerinden kaynaklı olarak özellikle ilaç, gıda ve kozmetik sanayilerinde kullanımına rastlanmaktadır [143]. Günümüzde propolis birçok dermatolojik ve kozmetik ürünün içeriğinde yer almaktadır. Antioksidan, antibakteriyel, antifungal özelliklerinden dolayı diş macunlarından, dudak koruyucularına kadar birçok üründe propolise rastlanmaktadır. Literatürde bahsedilen bir çalışmada, ağız bakım ürünlerinde propolis kullanımı sonucu diş ağrısını hafiflettiği, diş taşı oluşumunu azalttığı rapor edilmiştir [127]. Propolisli maskeler, sabunlar, losyon ve kremler E vitamini, aloe vera gibi ürünlerle birleştirilerek daha etkili sonuçlar elde edilmeye çalışılmaktadır [144, 145]. Propolis gıda sanayisinde hem bir takviye edici gıda

olarak hem de diğer gıdaların raf ömrünü uzatmak amacıyla kullanılmaktadır [146].

Propolisin yara bakımı alanında iyileştirici ve yatıştırıcı olarak kullanımı Hipokrat'a kadar uzanmaktadır [147]. Literatürde propolisin yara iyileşmesinde etkili bir madde olduğundan bahsedilmektedir. Yapılan bir çalışmada farelerin sırtlarındaki ikincil yanıklardan örnek alınarak erken ve geç dönem yara iyileşmesi incelenmiş mezenkimal kök hücrelerle propolisin kombine tedavisinin olumlu ve hızlı sonuç verdiği rapor edilmiştir [148]. Yine fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada albino fareler üzerinde insizyon yarası oluşturulmuştur. Propolisin yara iyileştirici özelliğinin incelendiği bu çalışmada iyileşme hızını artırdığı belirtilmiştir [149, 150]. Propolisin yara iyileştirici özelliklerinin biyolojik aktiviteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [151].

2.14. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri

2.14.1. Antifungal Aktivite

Literatürde propolisin antifungal etkisi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* gibi mantar türleri üzerinde denenerek mantar önleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir [152, 153]. Yapılan in vitro çalışmalarda propolisin onikomikoz olarak tanımlanan mayalara karşı oldukça etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada kısmen saflaştırılmış propolis ekstraktının mayalar, ksilofag ve fitopatojenik mantarlar üzerindeki etkisi incelenmiş ve mantar büyümesini durdurduğu gözlenmiştir [154, 155]. Wagh (2013), propolis ve farmakolojik özellikleri inceledikten sonra propolisin antifungal aktivitesini içindeki fenolik bileşiklerin varlığı ile açıklamıştır [145].

2.14.2. Antiviral Aktivite

Propolisin antiviral aktivitesine karşı ilk çalışmalardan biri Debiaggi ve arkadaşları (1990), tarafından yapılmıştır. Propolisten türetilen flavonoidlerin, yani chrysin, kaempferol, acacetin, galangin ve quercetin'in çeşitli herpesvirüs, adenovirüs,

rotavirüs ve koronavirüs suşlarına karşı etkisini araştırmışlardır [156]. Yapılan başka bir çalışmada propolisin SARS-CoV-2'de etkili olduğu bulunmuş, in vitro çalışmada, lipozomal kapsülleme içinde verilen propolisin, SARS-CoV-2'yi nötralize etmede remdesivir kadar etkili olduğu rapor edilmiştir [157]. Birçok çalışma, propolisin ve fenolik bileşenlerinin, proteazlar SARS-CoV-2 de bulunan önemli proteinlere müdahale etmedeki etkinliğini ortaya koymaktadır [158-160].

2.14.3. Antiinflamatuvar Aktivite

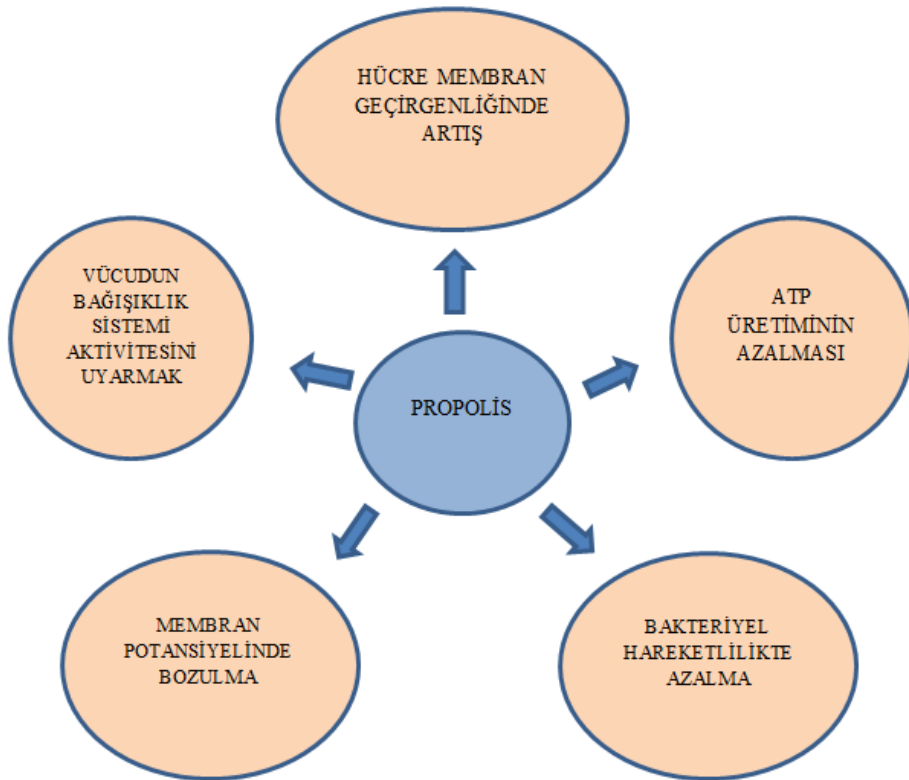
Propolisin antiinflamatuvar aktivitesi içeriğindeki aktif flavonoidler ve sinamik asit türevleriyle ilişkilendirilmektedir. Literatürde propolisin damar yapısına olumlu etkisinin bulunduğu açıklanmış, ekimoz ve aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir [161]. Propolisin içeriğinde bulunan polifenol sayesinde akut ve kronik inflamasyon durumlarında inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir. Romatoid artritli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada propolis desteğinin iyileşmeye olumlu etkisi olduğu rapor edilmiştir [162].

2.14.4. Antioksidan Aktivite

Propolisin antioksidan aktivitesi içeriğinde aktif bir bileşen olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) ile ilişkilendirilmektedir. CAPE antioksidan özellikte bir bileşen olmakla birlikte; lipoksijenaz, siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 (COX-1, COX-2) glutatyon S-transferaz ve ksantin oksidaz gibi çeşitli enzim aktivitelerini önleyebildiği belirtilmiştir [143]. Literatüre baktığımızda, propolisin serbest radikalleri yakalayabildiği ve antioksidan aktivitesinin hücre içindeki mekanizmalarda etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda etil alkol ile ekstrakte edilmiş propolisin antioksidan gibi davrandığı, dokunun rejenerasyonunu uyardığı ve immünomodülatör özellikler gösterdiği rapor edilmiştir [163]. Yapılan başka bir çalışmada propolisin yara tedavisinde aktivitesi izlenmiş ve antioksidan özelliğinden faydalandığı belirtilmiştir [164].

2.14.5. Antibakteriyel Aktivite

Birçok araştırmacı propolisin ve ekstratlarının Gram pozitif ve Gram negatif suşlara karşı antibakteriyel aktivitesini araştırmış ve propolisin Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ancak, Gram negatif bakterilere karşı sınırlı bir aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir [122, 123]. Propolisin kimyasal yapısındaki çeşitlilik, propolise antibakteriyel bir ajan olarak ek bir avantaj sağlar. Birçok aktif bileşenin kombinasyonu ve çeşitli oranlarda bulunmasının, bakteri direncinin oluşmasını engellediği düşünülmektedir [165-167]. Propolisin bakterilere karşı etki mekanizması şekilde gösterilmiştir (Şekil 2.9)[123]. Propolisin yapısında bulunan; sinnamik asit, p-kumarik asit benzil ester, kafeik asit, ferulik asit, galanjin, isoferulik asit, benzoik asit, 3-prenil-sinamik asit allil ester, 2-dimetil-8-prenilkromen, kaempferide, artemillin-C, drupanin, pinocembrin, apigenin gibi aromatik asitler, esterler ve flavanoidlerin antibakteriyel aktiviteyi sağladığı rapor edilmektedir [168].



Şekil 2.9. Propolisin bakterilere karşı etki mekanizması

Propolisin antibakteriyel aktivitesi bölgeden bölgeye değişkenlik göstermekte, bölgenin doğal bitki örtüsüne göre antibakteriyel aktivitede farklılıklar gözlenmektedir [169]. 2005 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada ülkenin farklı bölgelerinden toplanan propolislerin antibakteriyel etkilerinde farklılıklar gözleendiğı bildirilmiştir [121]. Literatürde propolisle işlenmiş tekstil ürünlerinin antibakteriyel özellikler kazandığı birkaç çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada propolisli olarak üretilmiş kumaşlarda gram pozitif ve gram negatif bakteri üremesi kontrol edilmiştir. Propolisli kumaşla, gram pozitif bakteri üremesinin engellendiğı rapor edilmiştir [170]. Başka bir çalışmada propolis, balmumu ve kitosan ile işlenmiş örme pamuklu kumaşta gram pozitif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktivite tespit edilmiştir [171].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Propolis Örnekleri

Tez kapsamındaki deneysel çalışmalarda, Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) illerine ait 3 adet propolis örneğı kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar

Diaper dermatite yaygın olaran eşlik eden iki bakteri *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* ve bir maya *Candida albicans* klinik suşları kullanılmıştır. İzolatlar Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarından temin edilmiştir.

3.3. Kullanılan Besi Yerleri

Bakteriyel üreme için genel üretim besiyeri olan Nutrient Broth (NB) (Acumedia, 8 g/L) ve Nutrient Agar (NA) (Fluka, 28 g/L), fungal üreme için ise Potato Dextrose Agar (PDA) (Merck, 39 g/L) kullanılmıştır.

3.4. Propolis Örneklerinin Ekstraksiyonu

Propolis örneklerinin ekstraksiyonunda organik çözücü olarak etil alkol (%99) kullanılmıştır. Ekstraksiyon sonucu elde edilen solüsyon 1:1 (w/v) oranında bulunduğu konsantrasyonu %100 olarak kabul edilmiş, buna göre deney setlerinde kullanılan %50'lik konsantrasyonun eldesi için etil alkol ile yarısı oranında ikinci dilüsyon uygulanmıştır. İzlenen protokol aşağıda verilmiştir [172, 173].

1. Derin dondurucuda (-18°C) donmuş hale getirilen propolis örnekleri öğütücüde toz haline getirilmiştir.
2. Üzerine propolis miktarının yaklaşık 3 katı kadar % 99'luk etil alkol konularak bagetle karıştırılmıştır.
3. Bu şekilde hazırlanan propolis örnekleri +4°C'deki buzdolabına kaldırılmıştır. 1 ay bu şekilde bekletilerek her gün karıştırılmıştır.
4. Bir ay sonunda buzdolabından çıkarılan örnekler 35-45°C'de hot-plate üzerinde içine manyetik balık atılarak yaklaşık 5 saat karışması sağlanmıştır.
5. Whatman 4 no'lu filtre kağıdı içe ve Whatman 1 no'lu filtre kağıdı dışa gelecek şekilde konularak daraları alınmış, filtre kağıtları huni şekline getirilerek cam bir huninin içine yerleştirilmiştir.
6. Propolisin damla damla huninin içinden temiz bir şişeye aktarılması sağlanmıştır. Bu işlem 2 kez yapılarak 2 kez süzme işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.5. Propolis Örneklerinin İçeriklerinin Belirlenmesi

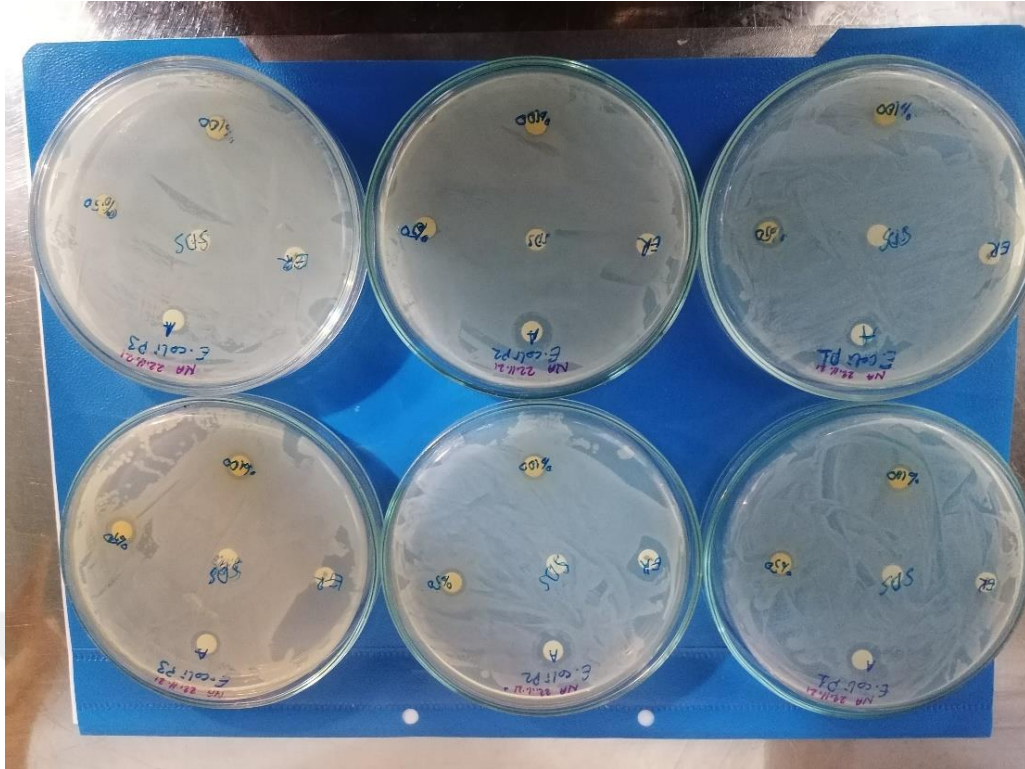
Propolis örneklerinin kimyasal içeriği Agilent marka 5973N Seçimli Kütle Dedektörlü 6890N Network GC Sistemi (GC-MS) ile tespit edilmiştir [172, 173].

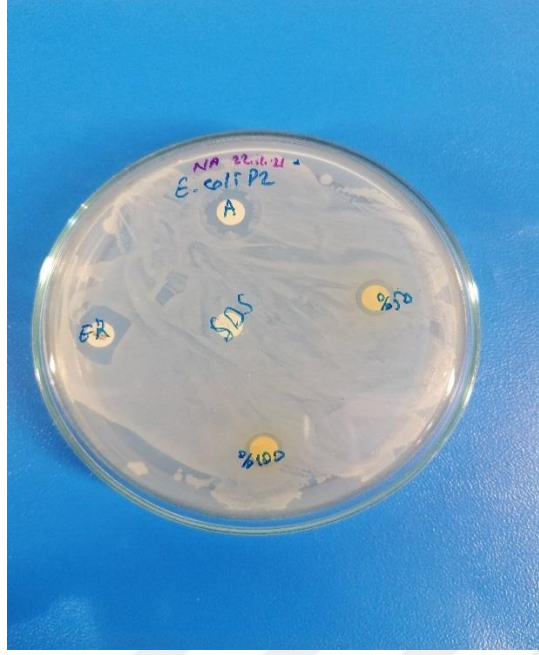
1. Süzülen ekstraktlardan 2'şer ml alınarak bir santrifüj tüpüne konulmuştur.
2. 3500 rpm'de 20 dak. satrifüjde döndürülerek çökeltinin dibe çökmesi sağlanmıştır.

3. Tüpün üst kısmından 1 µl çekilerek GC-MS'e enjeksiyon yapılmıştır.
4. Agilent marka 5973N Mass Selective Dedektörlü 6890N Network GC Sistemi (GC-MS) kullanılarak analiz yapılmıştır.
5. DB 5MS Kolon (30 m x 25 mm ve 0.25 µm film kalınlığı) kullanılmış ve hareketli fazın (He) akış hızı 0.7 ml/dak.'ya ayarlanmıştır.
6. Gaz kromatografisi kısmında sıcaklık 1 dakika 50 °C'de tutulup sonra 10°C/dak. artış hızı ile 150°C'ye yükseltilmiştir.
7. Bu periyottan sonra 150°C' de 2 dakika tutulmuştur. En son olarak sıcaklık 20°C/dak. artış hızı ile 280°C' ye yükseltilmiştir.
8. Enjeksiyon sıcaklığı 280°C olarak belirlenmiştir.

3.6. Propolis Örneklerinin Antimikrobiyal Etkinliğinin Saptanmasına İlişkin Antibiyogram Testleri

Tez çalışmasında kullanılan propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinliklerinin saptanması amacıyla bakteri ve fungus örnekleri üzerinde antibiyogram testleri uygulanmıştır. Bu amaçla 37 °C'de sıvı besi yerinde gecelik inkübasyon sonrası 0.5 McFarland bulanıklık standardı yoğunluğunda (1.5×10^8 KOB) standardize edilen kültürlerden, *E. coli* ve *S. aureus* NA'ya, *C. albicans* ise PDA'ya sıvıdan katıya yayma ekim tekniği ile inoküle edilmiştir (Şekil 3.1).

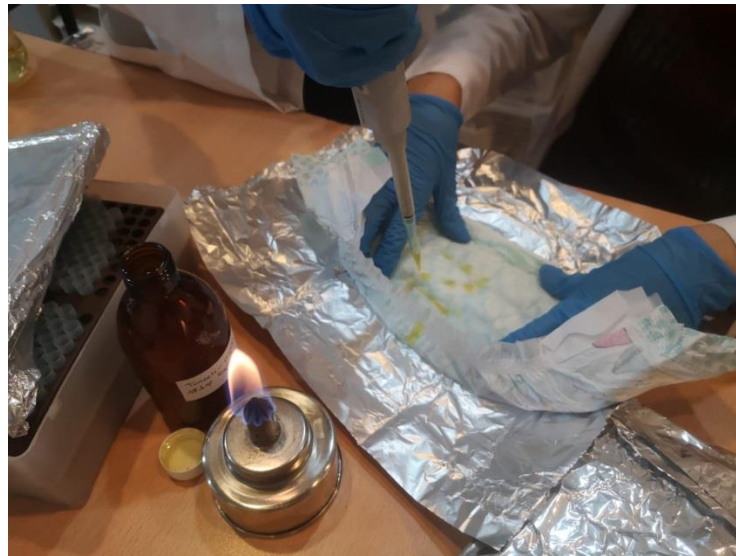




Şekil 3.2. Antibiyogram testinde disklerin petri plağı üzerindeki yerleşimi (P1, P2, P3 %100 ve %50'lik konsantrasyonlar, A: Alkol, SDS: Steril Distile Su, ER: erythromycin, CPR: ciprofloxacin, KTC: ketoconazole) (Fotoğraf: Osmancan Takmaklı).

3.7. Propolis Örneklerinin Bebek Bezlerindeki Antimikrobiyal Etkinliğinin Test Edilmesi

Propolis örneklerinin %100 ve %50'lik ekstraktlarının bebek bezlerinin iç orta hatlarına emdirilmesi sağlanmıştır. Her bez için 1'er mL propolis örneği kullanılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Bebek bezi orta hattındaki emici yüzeye 1mL propolis solüsyonu emdirilmesi (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

6 aylık sağlıklı bir bebeğin 24 saatlik ortalama idrar miktarının yaklaşık 350 mL olduğu bilgisinden yola çıkılarak (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı), deney setindeki her bebek bezine 350 mL NB ve 1 mL bakteri/maya kültürü karışımı uygulanmış (Şekil 3.4) ve emilim gerçekleştikten sonra alüminyum folyo ile paketlenerek 37°C'de 24 saatlik inkübasyona kaldırılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.4. Propolis emdirilmiş bebek bezlerine 350 mL NB ve 1 mL bakteri/maya kültürü karışımının uygulanması (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).



Şekil 3.5. Propolis ve mikroorganizma kültürlerini içeren ve inkübasyona kaldırılan 3-6 aylık bebek bezleri (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

Ancak propolis örneklerinin etkinlik sürelerinin tayini ve aynı zamanda bebek bezinin uygulamada 3 saatte bir değiştirildiği göz önünde tutularak, 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde bezlerden cam baget yardımıyla sürüntü örnekleri alınarak, bakteri suşları için NA, maya için PDA besi yerlerine yayma ekim yapılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde bebek bezlerinden alınan sürüntü örnekleri (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

Böylelikle üremenin inkübasyonun kaçınıcı saati itibarıyla başladığı ve propolisin antimikrobiyal etkinlik kapasitesinin tespiti amaçlanmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde alınan sürüntü örneklerinden yayma ekim tekniği ile plaklara inokülasyon yapılması (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

Tüm deney seti 2 bakteri (*E.coli* ve *S. aureus*) ve 1 maya (*C. albicans*), 3 propolis örneğinin 2 konsantrasyonu ve kontrol gruplarının (yalnızca besi yeri ve mikroorganizma karışımı ve alkol emdirilmiş bebek bezi) 2 tekrarlı çalışmasını içeren deney gruplarından oluşmuştur. Buna göre; 3 mikroorganizma x 3 propolis x 2 konsantrasyon x 2 tekrar = 36 bebek bezi kullanılmıştır (Şekil 3.8). Kontrol gruplarında ise 3 mikroorganizma x 2 kontrol (1 pozitif+1 negatif kontrol) x 2 tekrar= 12 bebek bezi hazırlanmıştır. Tüm deney setinde 48 adet bebek bezi bulunmaktadır.



Şekil 3.8. Deney ve kontrol gruplarında kullanılan bebek bezleri (Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

Her bebek bezinden alınan sürüntü örneklerinin ekimi amacıyla 5 örneklem zamanında (3, 6, 9, 12 ve 24. saatler) 2 tekrarlı olmak üzere tekrarlar bez kısmında yapıldığı için 48 bez ve 5 örneklem zamanı olmak üzere; 5 örneklem zamanı x 48 bez = 240 adet besi yeri kullanılmıştır. Besi yerlerinin 160 adedi NA, 80 adedi PDA'dır.

3.8. Propolis Örneklerinin Saatlik Üremeye Dayalı Antimikrobiyal İnhibisyon Oranlarının Plak Dökme Metoduyla Belirlenmesi

Propolis örneklerinin %100 ve %50'lik konsantrasyonlarının, 0.5 MacFarland standart yoğunluğuna göre yaklaşık $1,5 \times 10^8$ KOB içeren sıvı kültürlerle 1 mL bakteri/maya ve 1 mL propolis örneği olacak şekildeki karışımı farklı muamele sürelerine (3, 6, 9, 12, 24 saat) tabi tutulduktan sonra, plak sayımlarının rahat yapılabilmesi amacıyla sıvı besiyeri kullanılarak 10^4 oranında dilüe edilmiştir. Dilüsyon işlemi tüm deney ve kontrol gruplarına uygulanmıştır. Ardından karışımdan alınan 1 mL örnek, 20 mL NA ve PDA'ya eklenerek dökme plak yöntemiyle petrilere inoküle edilmiştir (Şekil 3.9). Pozitif kontrol olarak 1 mL mikroorganizma kültürü 1 mL Dimetil Sülfoksit (DMSO) ile muamele edilerek ve

ikinci grupta da propolisin ekstraksiyonunda kullanılan %99'luk etil alkol çözeltisinden 1mL ile muamele edilerek 20 mL besi yerine eklenmiş ve plaklara dökülmüştür. Negatif kontrolde ise 1 mL bakteri/maya hiçbir muameleye tabi tutulmadan 20 mL besi yerine eklenerek plak dökümü gerçekleştirilmiştir. 3 mikroorganizma için 3 propolis örneğinin 2 farklı konsantrasyonu 2 tekrarlı olmak üzere 5 muamele süresine tabi tutulmuştur (3, 6, 9, 12 ve 24 saat).



Şekil 3.9. Propolis ile farklı sürelerde muamele edilen kültürlerle dökme plak yönteminin uygulanması(Fotoğraf:Osmancan Takmaklı).

3 mikroorganizma x 3 propolis örneği x 2 konsantrasyon x 2 tekrar x 5 muamele süresi= 180 adet deney gruplarına ait dökme plak elde edilmiştir (Şekil 3.10). Kontrol grubu için 3 mikroorganizma x 3 kontrol grubu (2 pozitif kontrol+1 negatif kontrol) x 2 tekrar x 5 muamele süresi= 90 adet dökme plak kullanılmıştır. Plakların 180 adedi NA, 90 adedi PDA'dır.



Şekil 3.10. Deney ve kontrol gruplarına uygulanan dökme plak yöntemi (Fotoğraf: Osmancan Takmaklı).

Tüm deney grupları 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucu oluşan kolonilerin sayımları yapılmıştır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Propolis Örneklerinin İçerik Analiz Sonuçları

P1, P2 ve P3 numaralı propolis örneklerinin GC-MS ile yapılan kimyasal içerik analiz sonuçları Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları.

Bileşik Grupları	Propolis Örnekleri		
	P1	P2	P3
Aldehidler (%)	trans-2-Heptanal: 0.44 Fenilasetaldehit: 2.49 Undecanal: 0.50 Benzaldehit: 0.06 Laurik aldehit: 0.35 Piperonal: 0.47 trans-2-Heksenal: 0.91 Toplam: 5.22	İzobütiraldehit: 0.01 2,4- Dimetilbenzaldehit: 0.06 2-Metilbütiraldehit: 0.07 3-fenilpropionaldehit: 0.05 Undecanal: 0.69 cis-6-Nonnal: 0.34 Toplam: 1.22	Fenilasetaldehit: 0.01 Sinnamaldehit: 0.04 trans, trans-2,4- Heksadinal: 0.06 n-Valeraldehit: 0.59 Toplam: 0.70

Çizelge 4.1.(devamı) Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları.

Bileşik Grupları	Propolis Örnekleri		
	P1	P2	P3
Alkoller (%)	Furfuril alkol: 0.01 İzopropil alkol: 3.48 1-Heksanol: 0.39 Benzil alkol: 0.38 Farnesol: 1.04 Fenetil alkol: 0.34 Lauril alkol: 1.03 2-Oktanol: 0.43 3-Oktanol: 3.11 2-Heptanol: 0.41 1-Dekanol: 0.53 Toplam: 11.15	2-Pentanol: 0.14 İzobütil alkol: 3.39 İzopropil alkol: 11.96 1-Heksanol: 0.15 Benzil alkol: 0.05 Farnesol: 1.92 Fenetil alkol: 0.61 alfa-Metilbenzilalkol: 0.09 cis-6-Nonen-1-ol: 0.16 Lauril alkol: 0.64 2-Oktanol: 2.83 2-Heptanol: 1.26 Toplam: 23.20	3-Fenil-1-propanol: 0.01 Benzil alkol: 0.92 Butil alkol: 0.05 Farnesol: 6.61 Fenetil alkol: 0.70 Lauril alkol: 0.82 2-Oktanol: 1.07 3-Oktanol: 0.01 2-Heptanol: 1.37 Toplam: 11.56
Ketonlar (%)	6-Metil-3,5-heptadien-2-one: 1.21 4-Hekzen-3-one: 0.01 Homofuronol: 1.64 2-Nonanone: 1.06 Benziliden aseton: 0.07 3,4-Heksandion: 0.67 Toplam: 4.66	Homofuronol: 1.30 2-Undekanon: 0.47 2-Oktanon: 0.01 Asetofenon: 0.04 2-Nonanone: 0.93 Toplam: 2.75	6-Metil-3,5-heptadien-2-one: 0.01 Homofuronol: 0.67 4-Metilasetonon: 2.56 Asetofenon: 0.06 Damaskenon: 3.17 Beta-Damaskon: 0.45 Metil-2-pirolil keton: 0.02 Toplam: 6.94

Çizelge 4.1.(devamı) Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları

Bileşik Grupları	Propolis Örnekleri		
	P1	P2	P3
Karboksilik asit ve esterleri (%)	Benzoik asit: 0.41 Piruvik asit: 2.83 Fenilasetik asit: 0.12 İzobütirik asit: 0.22 Heksanoik asit: 0.34 Toplam: 3.92	Heptanoic acid: 0.02 4-Metilpentatonik asit: 0.66 Benzoik asit: 0.50 Piruvik asit: 2.43 Etil-3- fenilglisit: 0.01 3-fenilpropiyonik asit: 0.02 Fenilasetik asit: 0.07 Etilbenzoat: 0.45 İzobutil benzoat: 2.12 Toplam: 6.28	Benzoik asit: 1.90 Propiyonik asit: 0.01 Valerik asit: 0.01 izobütirik asit: 0.02 trans-sinamik asit: 0.31 Heksanoik asit: 0.01 Piruvik asit: 0.10 Toplam: 2.36
Terpenler (%)	Limonen: 0.07 Nerol: 0.10 Safranal: 0.03 Valencen: 0.60 Sitronelol: 0.29 Nerolidol: 0.79 Vanillin: 0.05 Linalol: 0.02 gama-Terpinen: 0.07 alfa-Terpineol: 0.15 Toplam: 2.17	Nerol: 0.03 Karvakrol: 0.14 Safranal: 0.01 Öjenol: 0.11 Valencen: 0.06 beta-Karyofillen: 0.15 Sitronelol: 0.20 Nerolidol: 0.50 Vanillin: 0.12 Toplam: 1.32	İzogenol: 0.13 Valencen: 0.24 Nerolidol: 0.29 Vanillin: 0.14 Karvakrol: 0.57 Toplam: 1.37

Çizelge 4.1.(devamı) Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları.

Bileşik Grupları	Propolis Örnekleri		
	P1	P2	P3
Yağ asitleri ve esterleri (%)	Stearic acid: 0.08 Palmitic acid: 0.43 Myristic acid: 0.13 Lauric acid: 0.11 3-Hexenoic acid: 0.75 Ethyl oleate: 0.35 Nonyl acetate: 0.22 Toplam: 2.07	Stearik asit: 0.90 Palmitik asit: 1.90 Nonanoik asit: 0.02 3-Heksanoik asit: 0.01 Etil oleat: 5.36 Toplam: 8.19	Etil oleat: 0.46 Toplam: 0.46
Asetik Asit ve Esterleri (%)	Desil asetat: 0.06 Lauril asetat: 0.29 n-Butil asetat: 0.52 Heksil asetat: 0.25 Geranil asetat: 0.13 Metil fenil asetat: 4.04 trans-2-Heksen-1-yl-asetat: 0.03 Oktil asetat: 0.07 Toplam: 5.39	Lauril asetat: 0.29 n-Propil asetat: 0.05 n- Butil asetat: 0.05 Geranil asetat: 0.05 Triacetin: 0.03 Sinnamil asetat: 0.10 Propilfenil asetat: 0.09 izopropil fenilasetat: 0.38 p-Metilfenil asetat: 0.47 Toplam: 1.51	Karvil asetat: 0.15 Etilfenil asetat: 0.02 Metil fenil asetat: 0.01 3-Fenilpropil asetat: 0.07 Toplam: 0.25
Hidrokarbonlar (%)	n-Oktadekan: 0.40 n-Tetrakozan: 0.47 n-Heksadekan: 0.43 Pentadekan: 0.61 Toplam: 1.91	n- Tetrakozan: 1.85 Toplam: 1.85	n- Tetrakozan: 2.59 n- Eikozan: 4.96 Toplam: 7.55

Çizelge 4.1.(devamı) Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Kimyasal İçerikleri ve Oranları.

Bileşik Grupları	Propolis Örnekleri		
	P1	P2	P3
Diğerleri (%)	Butilbütirillaktat: 0.27 Fenetilamin: 0.12 Fenol: 0.11 Guaiacol: 0.17 2,3,5,6-Tetrametilpirazin: 1.59 Linaloloksit: 1.24 Linaloksit: 1.11 Neroloksit: 0.02 Dietil malonat: 0.08 n-Butil-2-metilbütirat: 0.01 Indol: 0.15 Asetanisol: 1.90 Metil-gama-iyonon: 0.11 Metil feniletil eter: 0.25 Propenil guaetol: 0.23 omega-6-Heksadekalakton: 0.30 Benzil sinnamat: 0.47 Damaskenon: 1.49 5-Hidroksi-2-dekanoik asit: 0.47	Butilbütirillaktat: 0.10 Geranil bütirat: 0.01 Fenetilamin: 0.36 Fenol: 0.07 p-Kimen: 0.05 3,7-Dimetil-1,3,6-oktatrien: 0.02 Guaiacol: 0.15 Dietil süksinat: 0.09 Etil-p- anason: 0.03 İzobütil salisilat: 0.24 p-Kresol: 0.02 Metil-gama-iyonon: 0.18 2,6-Dimetoksifenol: 0.06 Metil oktin karbonat: 0.05 2,3,5,6-tetrametilpirazin: 0.90 Benzil format: 0.02 omega-Pentadekalakton: 0.06 Geranilaseton: 1.38 Linaloloksit: 1.92 Linaloksit: 0.60	Butilbütirillaktat: 0.04 Fenilasetaldehit dimetil asetal: 0.01 Stiren: 0.27 Fenetilamin: 0.08 Indol: 0.33 Acetanisol: 1.11 Benzil sinnamat: 0.56 Guaiacol: 0.12 Kinolin: 1.28 Fenetil format: 0.22 Linaloloksit: 0.43 Linaloksit: 0.53 Etil sinnamat: 0.04 Metil benzoat: 0.18 Benzil benzoat: 0.20

4.2. Propolis Örneklerinin Antimikrobiyal Etkinliğinin Saptanmasına İlişkin Antibiyogram Test Sonuçları

Antimikrobiyal etkinlik ölçümü için disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan antibiyogram testi sonuçları Çizelge 4.2’de verilmiştir. Diaper dermatite yaygın olarak eşlik eden iki bakteri *E. coli* ve *S. aureus* ve bir maya *C. albicans*’a karşı oluşan inhibisyon zonlarının ölçümleri yapılmış, duyarlılık oranları pozitif ve negatif kontrol ile karşılaştırılarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir ($P \leq 0.05$, Duncan Testi SPSS v.21) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.2. Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Antibiyogram Test Sonuçları.

Disk	Konsantrasyon	İnhibisyon Zon Çapları (mm*) $\pm$ Std.hata		
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
P1	%100	6.1 $\pm$ 0.5	9.2 $\pm$ 0.3	9,0 $\pm$ 0.1
		7.2 $\pm$ 0.1	11.1 $\pm$ 0.4	11,2 $\pm$ 0.2
	%50	7.2 $\pm$ 0.3	11.0 $\pm$ 0.2	10.3 $\pm$ 0.1
		9.5 $\pm$ 0.5	10.9 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.1
SDS		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Etil alkol	%99	5.1 $\pm$ 0.9	10.1 $\pm$ 0.1	10.1 $\pm$ 0.2
		6.2 $\pm$ 0.5	10.4 $\pm$ 0.1	11.3 $\pm$ 0.3
Antibiyotik erythromycin (<i>E. coli</i>) ciprofloxacin (<i>S. aureus</i>) Ketoconazole (<i>C. albicans</i>)	μ g	16.1 $\pm$ 0.2	20.5 $\pm$ 0.2	16.8 $\pm$ 0.2
		17.8 $\pm$ 0.2	22.3 $\pm$ 0.2	19.3 $\pm$ 0.2
P2	%100	6.2 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 0.2	9.3 $\pm$ 0.1
		7.1 $\pm$ 0.2	11.1 $\pm$ 0.1	11.1 $\pm$ 0.2
	%50	6.2 $\pm$ 0.1	9.1 $\pm$ 0.1	10.5 $\pm$ 0.2
		5.3 $\pm$ 0.2	11.0 $\pm$ 0.1	12.2 $\pm$ 0.2

Çizelge 4.2.(devamı) Tunceli (P1), Hakkâri (P2) ve Bursa (P3) Propolis Örneklerinin Antibiyogram Test Sonuçları.

Disk	Konsantrasyon	İnhibisyon Zon Çapları (mm*)±Std.hata		
		<i>E. coli</i>	<i>S. auerus</i>	<i>C. albicans</i>
SDS		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Etil alkol	%99	7.2±0.3	6.0±0.1	7.1±0.2
		6.1±0.1	6.3±0.2	7.6±0.3
Antibiyotik Erythromycin (<i>E. coli</i>) Ciprofloxacin (<i>S. aureus</i>) Ketoconazole (C. <i>albicans</i>)	µg	15.5±0.2	21.8±0.3	17.1±0.2
		13.5±0.3	21.3±0.4	17.9±0.3
P3	%100	7.4±0.1	12.6±0.2	11.1±0.1
		8.2±0.3	13.5±0.2	12.4±0.3
	%50	7.2±0.2	13.3±0.1	12.5±0.1
		7.2±0.2	15.2±0.3	15.1±0.2
SDS		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Etil alkol	%99	6.1±0.1	7.1±0.1	10.2±0.3
		7.2±0.2	7.0±0.2	10.1±0.2
Antibiyotik erythromycin (<i>E. coli</i>) ciprofloxacin (<i>S. aureus</i>) Ketoconazole (C. <i>albicans</i>)	µg	13.5±0.2	20.7±0.2	17.5±0.1
		14.1±0.1	30.5±0.1	18.1±0.2

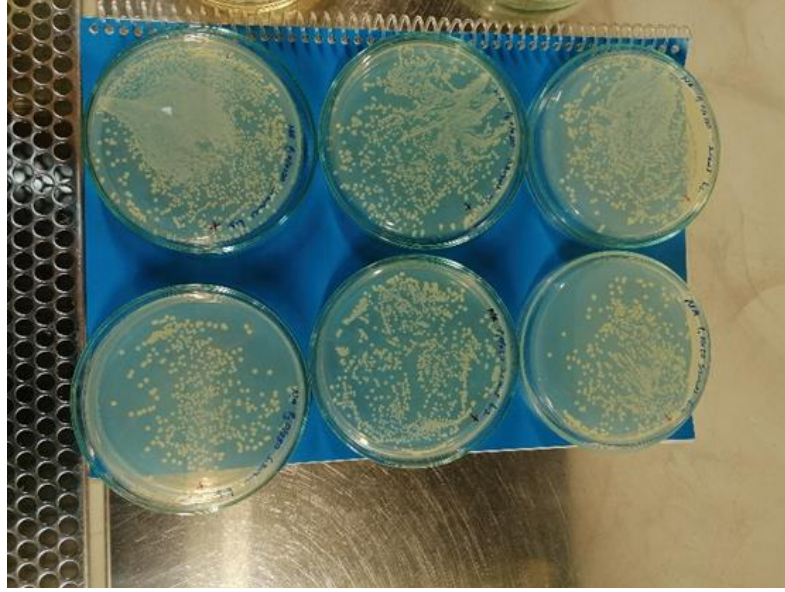
Çizelge 4.3. Propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinlik farklarının Duncan testi ile gruplandırılması.

Gruplar	Subse t for alpha =.05	İnhibisyon Zon Çapları (mm*)±Std.sapma						
		N	a*	b*	c*	d*	e*	f*
ciprofloxacin	2		24.7±2.5					
ketoconozol e	2			17.1±2.4				
erythromyci n	2			15.1±2.7				
P3 (%100)	6				12.9±2.3			
P3 (%50)	6				12.3±2.1			
P2 (%100)	6					8.3±2.7		
P2 (%50)	6					8.1±2.1		
P1 (%100)	6					8.1±1.9		
P1 (%50)	6					7.9±2.3		
Etil alkol	6						6.5±1.9	
SDS	6							0.0±0.0

*Grup ortalamaları homojen şekilde gösterilmiştir. a,b,c,d,e,f grupları istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

4.3. Propolis Örneklerinin Bebek Bezlerindeki Antimikrobiyal Etkinlik Testi Sonuçları

Bebek bezleri kullanılarak yapılan antimikrobiyal etkinlik testi sonucunda her üç mikroorganizma için de üremelerin 6. saat itibarıyla başladığı gözlenmiştir (Şekil 4.1). 3. Saatte hiçbir deney grubunda üreme görülmezken, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde üreme pozitif olarak rapor edilmiştir.



Şekil 4.1. 6. Saatte üreme görülen petri plakları.

4.4. Propolis Örneklerinin Saatlik Üremeye Dayalı Antimikrobiyal İnhibisyon Oranlarının Plak Dökme Metoduyla Belirlenmesine Dair Sonuçlar

Bebek bezlerinde görülen üreme saati baz alınarak, 3, 6, 9, 12 ve 24 saat sürelerle P1, P2 ve P3 numaralı propolis örnekleriyle muamele edilen mikroorganizmaların dökme plak yöntemiyle üremelerinin ve/veya inhibisyonlarının ölçülmesi amacıyla saatlik üremeye dayalı antimikrobiyal etkinlik testi sonuçları Çizelge 4.4'de sunulmuştur. Buna göre, kültür ve propolisin muamele süresi uzadıkça inhibisyon oranının arttığı görülmüştür (Şekil 4.2).

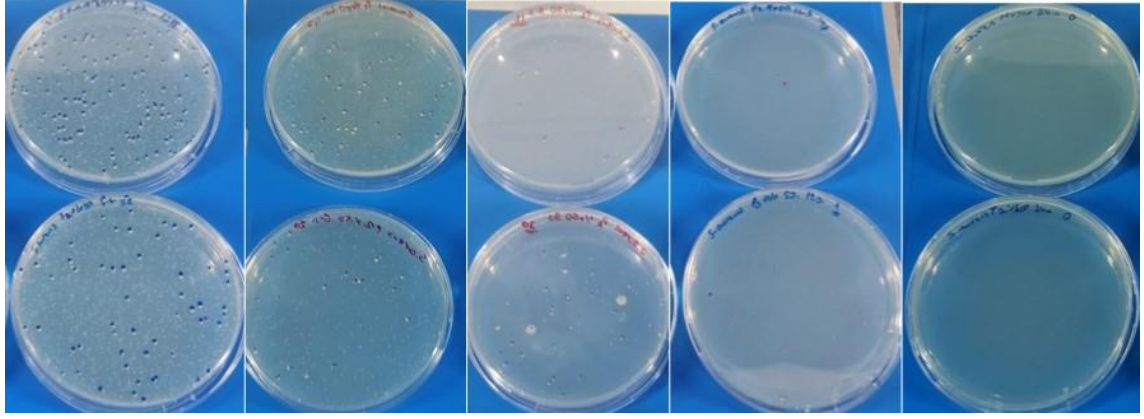
Deney grupları ve kontrol üremeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P \leq 0.05$, Independent two samples T-test, SPSS v.21) (Çizelge 4.5)[179].

Çizelge 4.4. Propolis örneklerinin saatlik üremeye dayalı antimikrobiyal inhibisyon oranlarının plak dökme metoduyla belirlenmesine dair sayım sonuçları

Deney Grupları	Konsantrasyon	<i>E. coli</i> (KOB)					<i>S. aureus</i> (KOB)					<i>C. albicans</i> (KOB)				
		Muamele Süreleri (saat)					Muamele Süreleri (saat)					Muamele Süreleri (saat)				
		3	6	9	12	24	3	6	9	12	24	3	6	9	12	24
P1	%100	4500 4813	2864 2399	205 291	152 97	30 20	2896 2377	214 287	11 14	0 0	0 0	2934 2627	287 231	18 12	0 0	0 0
	%50	4055 4257	3560 2050	219 340	128 195	28 31	3122 3320	283 320	12 15	2 1	0 1	2448 2320	260 358	15 18	2 1	0 1
P2	%100	5643 4945	2683 2904	200 220	130 150	40 35	2691 2804	205 320	14 66	0 0	0 0	2331 1956	250 189	17 19	0 0	0 0
	%50	6845 6952	3394 2845	340 210	156 150	43 60	3192 2641	320 228	31 26	3 1	1 1	3751 2691	378 328	28 27	3 1	0 0
P3	%100	3356 3682	1712 1267	170 64	75 73	12 20	1212 1419	143 88	5 2	0 0	0 0	1859 1952	129 92	8 3	0 0	0 0
	%50	3543 3201	1698 1988	120 171	80 92	22 17	1387 1729	130 153	4 6	0 0	1 1	1383 1602	167 116	6 3	0 0	1 1

Çizelge 4.4.(devamı) Propolis örneklerinin saatlik üremeye dayalı antimikrobiyal inhibisyon oranlarının plak dökme metoduyla belirlenmesine dair sayım sonuçları.

Deney Grupları		<i>E. coli</i> (KOB)					<i>S. aureus</i> (KOB)					<i>C. albicans</i> (KOB)				
		Muamele Süreleri (saat)					Muamele Süreleri (saat)					Muamele Süreleri (saat)				
		3	6	9	12	24	3	6	9	12	24	3	6	9	12	24
Kontrol	Pozitif (DMSO)	32	21	5	0	0	28	3	0	0	0	47	18	2	0	0
	Pozitif (Alkol)	7345	1346	75	43	7	7694	812	98	18	11	8648	426	36	19	0
	Negatif	10687	10456	11365	10934	10567	10304	11639	11265	10235	10300	10236	10374	10729	12934	10110



(3)

(6)

(9)

(12)

(24)

Şekil 4.2. Dökme plak yönteminin 3, 6, 9, 12 ve 24. saat petri plaklarındaki üreme sonuçları.

Çizelge 4.5: Temel istatistiksel analiz ve bağımsız örneklemli T-testi sonuçları.

Grup	N	Ortalama (mm)	Std. Sapma	Std. Hata	F	Sig	df	Sig (2- tailed)
Deney grubu	180	10.7	±2.7	±0.2	,537	,015*	18	,012*
Kontrol grubu	90	12.5	±2.4	±0.1				

*P≤ 0.05

Propolis örneklerinin içeriklerindeki farklılıklar, antimikrobiyal etkinlikleri üzerinde de farklar oluşturmuştur (Çizelge 4.2). Antimikrobiyal etkinlik açısından istatistiksel olarak en etkili bulunan P3 örneğinin içeriğine total olarak bakıldığında, diğer iki örnekten farklı şekilde daha fazla oranda keton bileşikleri içerdiği ve diğerleri olarak tanımlanan iz element oranının diğer örneklerle göre az olduğu görülmektedir. Diğer yandan alkoller, terpenler, aldehidler, yağ asidi ve esterleri vb. açısından her 3 örnek de yakın değerler içermektedir. Yine P3 örneğinin hidrokarbon açısından da zenginliği göze çarpmaktadır. Literatürde antimikrobiyal etkinliğin aromatik asitler, esterler ve flavanoidler tarafından sağlandığı rapor edilmesine rağmen bu çalışmada keton grubunun ağırlıklı olduğu P3 örneği diğerlerine kıyasla yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir [168]. Hatta P1, P2 ve P3 örnekleri bileşen isimleri açısından tek tek

karşılaştırıldığında, birçok bileşenin birinde bulunurken diğerlerinde bulunmadığı, miktarlarının tamamen farklı olduğu göze çarpmaktadır. Herhangi bir biyolojik aktivitenin yorumlanabilmesi ve bunun bir bileşen ya da bileşen grubuna dayandırılabilmesi için en azından içerikteki maddelerin aynı olması ve miktarlarının karşılaştırılabilmesi gerekmektedir. Ancak tez çalışmasında yer alan 3 örnekte dahi hem içeriği oluşturan bileşenler hem de miktarlar birbirinden tamamen farklıdır. Bu nedenle, bileşen gruplarının toplam yüzde oranları üzerinden sadece ana hatlarla fikir sahibi olunabilir. Diğer yandan 300'den fazla komponent içeren propolis örneklerinin bileşenleri arasındaki muhtemel sinerjik ve antogonist etkiler literatürde henüz açıklığa kavuşturulamamış bir konudur [180].

Tez çalışmalarının ilk aşamasını oluşturan antibiyogram testlerinde oluşan zon çaplarının ölçümlerine dayalı istatistiki verilerde P3 numaralı propolis örneğinin en etkili antimikrobiyal aktiviteye sahip çıkması yukarıda açıklanan nedenlerle, içeriğindeki herhangi bir spesifik maddeye dayandırılmamaktadır. Ancak toplam fenolik ve flavanoid madde bakımından diğer iki örnek kadar zengin olduğu açıkça görülmektedir. Antibiyogram testlerinden elde edilen sonuçlar, şimdiye dek propolisin farklı mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisiyle ilgili yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir [179]. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda propolisin Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmektedir. Antimikrobiyal etki Gram(-) bakterilerde kısıtlı olarak gözlenmektedir [131]. Tez deneylerinde de tüm propolis örneklerinin (P1, P2, P3), Gram (+) *S. aureus* üzerinde daha geniş zon çapları oluşturduğu Gram (-) *E. coli* karşısında etkisinin daha az olduğu görülmektedir. Fungal üremeyi temsil eden *C. albicans* üzerindeki antimikrobiyal etki de Gram(+) bakterilerle hemen hemen aynı seviyededir ($P \leq 0.05$, Duncan Testi SPSS v.21). Propolisin mayalar ve funguslar üzerindeki antifungal etkisi daha önce yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır [181].

Tez çalışmalarında kullanılan propolis örneklerinin %100 ve %50'lik konsantrasyonları da antimikrobiyal etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, antimikrobiyal aktivite açısından her iki konsantrasyon arasında farklılık olmadığını göstermektedir ($P \leq 0.05$, Duncan Testi SPSS v.21). Halbuki Özkırım ve arkadaşlarının daha önce yapmış olduğu çalışmalarda %50'lik

konsantrasyona ait zon çaplarının daha geniş olduğu rapor edilmiş ve bu sonuç daha fazla alkol içeren bu konsantrasyonda, alkol sayesinde propolisin agara daha geniş alanda difüze olarak daha geniş bir zon sağladığı şeklinde yorumlanmıştır [180, 182]. Ancak çalışmada kullanılan alkolün %70'lik olması ve pozitif kontrol olarak da kullanılan alkol solüsyonunun zon oluşturmaması tez çalışması ile arasındaki temel farklılıkları oluşturmaktadır. Tez deneylerinde %99'luk alkol kullanılmış ve alkolün de kendisine ait zon oluşturduğu gözlemlenmiştir. %99'luk etil alkolün tercih edilmesinin sebebi, propolis ekstraksiyonunda da aynı konsantrasyonun kullanılmış olmasıdır. Dolayısıyla %99'luk etil alkolün antimikrobiyal aktivitesinin, propolisin etkinliğine katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir.

Antibiyogram testlerinde diğer bir pozitif kontrol ajanı olarak kullanılan sentetik antibiyotikler, propolis örnekleri ile karşılaştırıldığında en etkili grup olarak belirlenmişlerdir ($P \leq 0.05$, Duncan Testi SPSS v.21). şimdiye dek propolis örnekleri ve sentetik antibiyotiklerin karşılaştırmalı antimikrobiyal etkinlik testlerinin yapıldığı bir çok çalışmada propolis örneklerinin antibiyotiklerle aynı ya da daha etkin antimikrobiyal aktivite gösterdikleri de rapor edilmiştir [167]. Ancak tez çalışmasında aynı zamanda pozitif kontrol olarak kullanılan sentetik antibiyotikler özellikle deney suşlarının duyarlı oldukları antibiyotikler arasından seçilmiştir [175-178].

Bu durumda antimikrobiyal etkinliklerinin yüksek çıkması normal karşılanmaktadır. O nedenle tez deneylerinde kullanılan propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinlikleri, *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'ın en duyarlı oldukları antimikrobiyal ajanlarla karşılaştırılarak yorumlanmalıdır.

Bebek bezi deneylerinde, bebeğin temasta olduğu bez ortamı sağlanmaya çalışılmış ve 6 aylık bir bebeğin 24 saatlik idrarı hacminde besi yeri (NB) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre ilk 3 saatte üreme görülmemiş, 6. saat itibarıyla her 3 mikroorganizma da üreme faaliyeti göstermeye başlamıştır. Bebek bezlerinin kullanımında maksimum 3 saatte bir değişim önerildiğinden söz konusu üremenin gerçek hayatta oluşturacağı riskin yüksek olduğu düşünülmemektedir. Ancak propolis örneklerinin üremeyi inhibe edici etkinliğinin tartışılabilmesi için üreme ortamının oluşmasında idrar miktarı, bezin emme

kapasitesi ve propolis miktarı göz önünde bulundurulmalıdır. Buna göre 350 mL besi yeri/1 mL mikroorganizma kültürü ve 1 mL propolis örneği karışımında besi yerinin yüksek miktarı üremeyi indüklemiş olabilir. Mikroorganizmalar için ilk 3 saatte üremenin lag fazı düşünülerek, 3. saat örnekleminde üreme olmaması da bu anlamda beklenen bir durumdur. 6. saat itibarıyla 9,12 ve 24. saatlerde alınan örneklerde üremenin görülmesi ise iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi propolis örneklerinin %100 ve %50'lik konsantrasyonlarının antimikrobiyal etkinliği bebek bezinde söz konusu değildir. İkincisi propolisin bebek bezine besiyeri+kültür karışımı eklenmeden önce emdirilmesi dolayısıyla, propolis emici jele hapsolmuş ve besi yeri+kültür karışımına nüfuz edememiştir. Her iki ihtimal de göz önünde bulundurularak kurulan yeni deney grubuyla tez çalışmalarının üçüncü aşamasına geçilmiştir.

Propolis örneklerinin (P1, P2 ve P3) direkt besi yeri ve kültür ile karıştırılarak farklı sürelerde (3, 6, 9, 12, 24 saat) muamele edilmesinin ardından dökme plak yöntemiyle koloni sayımına dayalı antimikrobiyal etkisi ölçülmeye çalışılmıştır. Söz konusu deney grubunda kullanılan hacimler muamele sürecinde eşit tutulmuş (1 mL propolis+1mL besiyeri+1 mL mikroorganizma kültürü) ve karışımın propolisle direkt teması sağlanmıştır. Karışım solüsyonundan alınan 1 mL'lik örnek 20 mL katı besi yerine (NA) henüz sıvı halde iken eklenmiş ve plaklara dökülmüştür. İnhibisyon oranlarının dökme plak yöntemiyle tayininde mikroorganizmaların üreme şekli bebek bezi deney setindekinden tamamen farklı bir sonuç vermiştir. Çünkü bu deney grubundaki üreme miktarı inkübasyon süresine değil, propolisle muamele süresine bağlıdır. Propolisle bekletme süresi arttıkça üremenin azaldığı gözlemlenmiştir ($P \leq 0.05$, Independent two samples T-test, SPSS v.21). Elde edilen bu sonuç, bebek bezi deneyiyle ilintili olarak propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinliklerinin de daha anlamlı şekilde yorumlanabilmesini sağlamıştır. Bebek bezi deneylerinde üzerinde durulan iki ihtimalden birincisinin geçersiz olduğu, üreme görülmesinin propolisin antimikrobiyal aktivesinin olmamasından değil, miktarının az olması ve emici yüzeyde tutuklu kalmasından kaynaklandığı ortaya çıkmıştır. Propolis örneklerinin antimikrobiyal etkinliğinin saptanmasına yönelik şimdiye dek gerçekleştirilen çalışmalar genellikle disk difüzyon yöntemine dayalıdır. Bu sebeple bebek bezi ya da inhibisyon oranlarının karşılaştırılabileceği ya da

metodolojinin tartişilabileceği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Tez alışması bu anlamda ilk defa geniş kapsamlı ve farklı aşamalarla gerçek uygulamaya en yakın ortamın sağlandığı bir deney seti kurulmuş ve elde edilen sonuçlarla literatüre katkı sağlanmıştır.

Dökme plak yöntemiyle yapılan mikroorganizma sayımları, propolis örneklerinin her 3 mikroorganizma üzerinde farklı oranlarda da olsa antimikrobiyal etkinliğinin bulunduğunu ancak bebek bezindeki kullanımının verimli olabilmesi için daha fazla miktarda (1 mL/bez'den çok) ve emici bölgeye direkt olarak değil, başka bir tabaka halinde uygulanması gerektiğini göstermiştir. Söz konusu tabakaya propolis emdirilecek ancak emici jelin neden olduğu gibi içine hapsedilmeyecektir. İdrarla temasında idrara nüfuz ederek, emici yüzey tarafından idrar ve propolis karışımının emilimi sağlanacaktır. Bez deneylerindeki üremeler de ilk 3 saatte görölmediğinden, bezin emiciliği tek başına dermatit oluşumunu engellemeye yeterli olacaktır.

5.YORUM

Tez çalışması kapsamında her 3 mikroorganizma deney grubundan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

1. Propolis örneklerinin antimikrobiyal etkisi açıkça görülmektedir; ancak içeriklerinin standart olmaması farklı etkinliklerde bulunmalarına ve bu durumun ürün geliştirmede dezavantaj oluşturmalarına neden olmaktadır.
2. Bebek bezi emiciliğinin ilk 3 saatte koruma sağlaması; propolisin mikroorganizma ile muamele süresi arttıkça antimikrobiyal etkisinin daha fazla görülmesi bebek bezlerindeki propolis uygulamasının koruyuculuğunun bezin uzun sürelerde değiştirilmemesi ve idrar miktarının artışı durumlarında daha etkili olacağı düşünülmektedir.
3. En verimli kullanımın sağlanması için emici yüzeyin üst tabakasına ayrı bir tabaka halinde propolis emdirilmiş materyalin konulması ve idrar emici yüzey tarafından emilirken propolisle karışarak yüzeyde hapsolmesinin etkili bir yöntem olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] A.Ö. Birben, 2014-2017 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğine başvuran çocuk hastalarda görülen deri hastalıklarının prevalansı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul (2018).
- [2] A. Cogen, V. Nizet, R. Gallo, Skin microbiota: a source of disease or defence?, *British Journal of Dermatology*, 158 (2008) 442-455.
- [3] E.A. Grice, J.A. Segre, The skin microbiome, *Nature reviews microbiology*, 9 (2011) 244-253.
- [4] G. Stamatas, J. Nikolovski, M. Mack, N. Kollias, Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies, *International journal of cosmetic science*, 33 (2011) 17-24.
- [5] J.D. Fernandes, M.C.R. Machado, Z.N.P.D. Oliveira, Children and newborn skin care and prevention, *Anais brasileiros de dermatologia*, 86 (2011) 102-110.
- [6] R.B. Odom, W.D. James, T.G. Berger, *Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology*, 9.baskı (2000) 336-352.
- [7] J. Conner, R. Soll, W. Edwards, Topical ointment for preventing infection in preterm infants, *The Cochrane database of systematic reviews*, (2004) 1150.
- [8] E. Törüner Kılıçarslan, L.A. Büyükgönenç, N. Altay, Çocuklarda basınç ülserleri, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*, 4 (2011) 182-188.
- [9] A. Pillitteri, *Maternal & child health nursing: care of the childbearing & childrearing family*, Lippincott Williams & Wilkins, chapter 40 (2010) 1137-1149.
- [10] S. Khalifian, W.C. Golden, B.A. Cohen, Skin care practices in newborn nurseries and mother-baby units in Maryland, *Journal of Perinatology*, 37 (2017) 615-621.
- [11] X. Gao, E.L. Simpson, Market trends in baby skin care products and implications for clinical practice, *Pediatric dermatology*, 31 (2014) 734-738.
- [12] C.D. Coret, M.B. Suero, N.K. Tierney, Tolerance of natural baby skin-care products on healthy, full-term infants and toddlers, *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 7 (2014) 51.
- [13] E. Basim, H. Basim, M. Özcan, Antibacterial activities of Turkish pollen and propolis extracts against plant bacterial pathogens, *Journal of food engineering*, 77 (2006) 992-996.
- [14] G. Çelemlı, A. Özkırım, Bal Arılarından Gelen Sağlık Propolis, *Bilim Teknik Dergisi*, 526 (2011) 28-30.
- [15] K. Sağlam, E. Düz, Propolisin Yara İyileşmesine Etkileri, *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (2012) 75-83.
- [16] G. Yılmaz, S. Yıldız, Bez Dermatiti ve Hemşirelik Bakımı, *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 2 (2019) 31-37.
- [17] H.B. Gunt, S.B. Levy, C.A. Lutrario, A Natural Cream-to-Powder Formulation Developed for the Prevention of Diaper Dermatitis in Diaper-Wearing Infants and Children: Barrier Property and In-Use Tolerance Studies, *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 17 (2018) 566-570.
- [18] S. Serdaroğlu, T.K. Üstünbaş, Diaper dermatitis (napkin dermatitis, nappy rash), *J Turk Acad Dermatol*, 4 (2010) 1-4.
- [19] A.A. Karabulut, Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı, *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 45 (2011) 60-67.

- [20] M. Šikić Pogačar, U. Maver, N. Marčun Varda, D. Mičetić-Turk, Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area, *International journal of dermatology*, 57 (2018) 265-275.
- [21] Y. Tüzün, R. Wolf, S. Bağlam, B. Engin, Diaper (napkin) dermatitis: a fold (intertriginous) dermatosis, *Clinics in dermatology*, 33 (2015) 477-482.
- [22] G.N. Stamatas, N.K. Tierney, Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management, *Pediatric dermatology*, 31 (2014) 1-7.
- [23] M.O. Visscher, R. Adam, S. Brink, M. Odio, Newborn infant skin: physiology, development, and care, *Clinics in dermatology*, 33 (2015) 271-280.
- [24] G. Ferrazzini, R. Kaiser, S.-K.H. Cheng, M. Wehrli, V. Della Casa, G. Pohlig, S. Gonser, F. Graf, W. Jörg, Microbiological aspects of diaper dermatitis, *Dermatology*, 206 (2003) 136-141.
- [25] R. Zimmerer, K. Lawson, C. Calvert, The effects of wearing diapers on skin, *Pediatric dermatology*, 3 (1986) 95-101.
- [26] H.T. Shin, Diaper dermatitis that does not quit, *Dermatologic therapy*, 18 (2005) 124-135.
- [27] A.K. Gupta, A.R. Skinner, Management of diaper dermatitis, *International journal of dermatology*, 43 (2004) 830-834.
- [28] D. Paige, A. Gennery, A. Cant, The neonate, *Rook's Textbook of Dermatology*, 1 (2010) 1-85.
- [29] R. Wolf, D. Wolf, B. Tüzün, Y. Tüzün, Diaper dermatitis1, *Clinics in Dermatology*, 18 (2000) 657-660.
- [30] L. Fiorillo, Therapy of pediatric genital diseases, *Dermatologic therapy*, 17 (2004) 117-128.
- [31] D. Gözen, S. Çağlar, Z. Doğan, 0-24 Ay arası bebeği olan annelerin pişiği önleme ve bakımına yönelik uygulamaları, *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 19 (2011) 17-22.
- [32] E. Ayfer, A. Ocakçı, Yenidoğan Cilt Bakımında Güncel Yaklaşımlar, *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 3 (2014) 30-37.
- [33] D.J. Atherton, Understanding irritant napkin dermatitis, *International journal of dermatology*, 55 (2016) 7-9.
- [34] M. Önder, E. Adışen, Z. Velagiç, Diaper dermatit, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50 (2007) 129-135.
- [35] L. Osborn, T. Dewitt, L. First, J. Zenel, *Pediatric*, Yurdakök M, çeviri editörü. İstanbul: Güneş Kitapevi, (2007).
- [36] S. Friedlander, L. Eichenfield, J. Leyden, J. Shu, M. Spellman, Diaper dermatitis: appropriate evaluation and optimal management strategies, *Medisys Health Communications*, (2009) 1-16.
- [37] Y. Tüzün, N. Dolar, Çocuk bezi dermatiti, *Pediatric Dermatoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (2005) 113-120.
- [38] R. Fölster-Holst, Differential diagnoses of diaper dermatitis, *Pediatric dermatology*, 35 (2018) 10-18.
- [39] N. Al-Waili, Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis, *Clinical microbiology and infection*, 11 (2005) 160-163.
- [40] J. Bikowski, Update on Prevention and Treatment of Diaper Dermatitis, | *Practical Dermatology for Pediatrics*, (2011) 16-19.
- [41] D. Gozen, S. Caglar, S. Bayraktar, F. Atici, Diaper dermatitis care of newborns human breast milk or barrier cream, *Journal of clinical nursing*, 23 (2014) 515-523.

- [42] G. Görak, T. Dağaloğlu, Temel neonatoloji ve hemşirelik ilkeleri, İstanbul, Nobel Tıp Yayınevi, (2008) 874-896.
- [43] M. Parlak, M. Energin, M. Selimoğlu, H. Bitlisli, H. Alp, Diaper dermatitli 54 olgunun değerlendirilmesi, T Klin Dermatoloji, 5 (1995) 66-70.
- [44] D. Atherton, A. Gennery, A. Cant, The neonate, Rook's textbook of dermatology, 1 (2004) 66-14.
- [45] D. Atherton, The aetiology and management of irritant diaper dermatitis, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 15 (2001) 1-4.
- [46] B. Cohen, Differential diagnosis of diaper dermatitis, Clinical pediatrics, 56 (2017) 16-22.
- [47] S. Adalat, D. Wall, H. Goodyear, Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children, Pediatric dermatology, 24 (2007) 483-488.
- [48] D.J. Atherton, A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis, Current medical research and opinion, 20 (2004) 645-649.
- [49] C.C. Coughlin, I.J. Frieden, L.F. Eichenfield, Clinical approaches to skin cleansing of the diaper area: practice and challenges, Pediatric dermatology, 31 (2014) 1-4.
- [50] U. Blume-Peytavi, M. Hauser, L. Lünemann, G.N. Stamatias, J. Kottner, N. Garcia Bartels, Prevention of diaper dermatitis in infants—a literature review, Pediatric dermatology, 31 (2014) 413-429.
- [51] K. Horii, J.E. Drutz, Diaper dermatitis, <https://www.uptodate.com/contents/diaper-dermatitis>, Erişim tarihi: 04.10.2020 (2017).
- [52] A. Birol, Diaper dermatiti, Dermatoloji. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, 3 (2008) 234-236.
- [53] C. Klunk, E. Domingues, K. Wiss, An update on diaper dermatitis, Clinics in dermatology, 32 (2014) 477-487.
- [54] A.T. Lane, P.A. Rehder, K. Helm, Evaluations of diapers containing absorbent gelling material with conventional disposable diapers in newborn infants, American Journal of Diseases of Children, 144 (1990) 315-318.
- [55] K. Hugill, Revisiting infant nappy dermatitis: causes and preventive care, British Journal of Midwifery, 25 (2017) 150-154.
- [56] H. Morris, The bottom line on nappy rash, British Journal of Midwifery, 20 (2012) 623-626.
- [57] C. de Belilovsky, N. Lachmann, C. Baudouin, J. Rocheteau, B. Chadoutaud, E. Boy, S. Leclère-Bienfait, S. Brédif, Diaper dermatitis management: A global and innovative strategy for a new generation of skin care: 476, Journal of the American Academy of Dermatology, 72 (2015) 32-45.
- [58] M. Collier, D. Simon, Protecting vulnerable skin from moisture-associated skin damage, British Journal of Nursing, 25 (2016) S26-S32.
- [59] U. Blume-Peytavi, V. Kanti, Prevention and treatment of diaper dermatitis, Pediatric dermatology, 35 (2018) 19-23.
- [60] G. Baran, S. Çimen, The effect of protective genital care protocol on preventing diaper dermatitis development in 0-18 month old children using antibiotics, 3 (2013) 153-161.
- [61] H.T. Shin, Diagnosis and management of diaper dermatitis, Pediatr Clin North Am, 61 (2014) 367-382.

- [62] M.O. Visscher, R. Chatterjee, K.A. Munson, D.E. Bare, S.B. Hoath, Development of diaper rash in the newborn, *Pediatric dermatology*, 17 (2000) 52-57.
- [63] P. Concannon, E. Gisoldi, S. Phillips, R. Grossman, Diaper dermatitis: a therapeutic dilemma. Results of a double-blind placebo controlled trial of miconazole nitrate 0.25%, *Pediatric dermatology*, 18 (2001) 149-155.
- [64] L. Merrill, Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis, *Nursing for women's health*, 19 (2015) 324-337.
- [65] L.M. Heimall, B. Storey, J.J. Stellar, K.F. Davis, Beginning at the bottom: evidence-based care of diaper dermatitis, *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 37 (2012) 10-16.
- [66] S. Humphrey, J. Bergman, S. Au, Practical management strategies for diaper dermatitis, *Skin therapy letter*, 11 (2006) 1-6.
- [67] N. Scheinfeld, Diaper dermatitis, *American journal of clinical dermatology*, 6 (2005) 273-281.
- [68] D. Kırçuval, 0-2 yaş çocuklarda diaper dermatiti sıklığı, klinik özellikleri ve etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi, *Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne*, 2001.
- [69] G. Baran, Antibiyotik kullanan çocuklarda koruyucu alt bakım protokolünün pişik gelişimini önlemeye etkisi, *Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir*, 2009.
- [70] H. Belhadjali, F. Giordano-Labadie, F. Rance, J. Bazex, 'Lucky Luke' contact dermatitis from diapers: a new allergen?, *Contact Dermatitis*, 44 (2001) 246-263.
- [71] S. Roul, G. Ducombs, C. Leaute-Labreze, A. Taieb, 'Lycky Luke' contact dermatitis due to rubber components of diapers, *Contact dermatitis*, 38 (1998) 363-363.
- [72] H. Belhadjali, " Lucky Luke" contact dermatitis from diapers: A marker of atopic dermatitis?, *Research*, (2014) 1-3.
- [73] P.H. Hoeger, C.C. Enzmann, Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy, *Pediatric dermatology*, 19 (2002) 256-262.
- [74] M. Catherine Mack Correa, J. Nebus, Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy, *Dermatology research and practice*, (2012) 1-15.
- [75] D. Abeck, The skin in the diaper area-prevention and therapy of diaper dermatitis, *Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege*, 34 (2015) 339-341.
- [76] J.E. Wahrman, P. Honig, Clinical features and differential diagnosis, *Textbook of pediatric dermatology*, 1 (2000) 143-152.
- [77] B.R. Krafchik, A. Halbert, K. Yamamoto, R. Sasaki, Eczematous dermatitis, *Pediatric dermatology*, 2 (2003) 710-713.
- [78] D. Van Gysel, Infections and skin diseases mimicking diaper dermatitis, *International journal of dermatology*, 55 (2016) 10-13.
- [79] J.D. Fernandes, M.C.R. Machado, Z.N.P.d. Oliveira, Clinical presentation and treatment of diaper dermatitis: part II, *Anais brasileiros de dermatologia*, 84 (2009) 47-54.
- [80] M. Tatlı, M. Gürel, Yenidoğanın cilt bakımı, *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 11 (2002) 108-112.
- [81] M. Odio, S.F. Friedlander, Diaper dermatitis and advances in diaper technology, *Current opinion in pediatrics*, 12 (2000) 342-346.

- [82] R. Adam, Skin care of the diaper area, *Pediatric dermatology*, 25 (2008) 427-433.
- [83] M. Brucker, S. McGuire, L. Merrill, F. Rossing, K. Sayaseng, Clinicians discuss diaper dermatitis, *Nursing for women's health*, 19 (2015) 422-429.
- [84] S. Boiko, Treatment of diaper dermatitis, *Dermatologic clinics*, 17 (1999) 235-240.
- [85] P. Ravanfar, J.S. Wallace, N.C. Pace, Diaper dermatitis: a review and update, *Current opinion in pediatrics*, 24 (2012) 472-479.
- [86] E. Keskin, *Bebeklerde Komplike Olmayan Bez Dermatiti Şiddet Değerlendirme Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2019.
- [87] S. Chaithirayanon, Comparative Study between Talcum and Zinc Oxide Cream for the Prevention of Irritant Contact Diaper Dermatitis in Infants, *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai Thangphaet*, 99 (2016) 1-6.
- [88] S. Çağlar, Bez Dermatiti ve Bakımı, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Nurs-Special*, 1 (2015) 29-33.
- [89] K.S. Fields, T. Nelson, D. Powell, Contact dermatitis caused by baby wipes, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (2006) 230-232.
- [90] S. Utaş, Yeni Doğarlarda Deri Bakımı, *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 45 (2011) 123-126.
- [91] F. Akpınar, İ. Göçmen, Yenidoğarlarda deri bakımı, *Maltepe Tıp Dergisi*, 6 (2014) 1-3.
- [92] O. Burdall, L. Willgress, N. Goad, Neonatal skin care: Developments in care to maintain neonatal barrier function and prevention of diaper dermatitis, *Pediatric dermatology*, 36 (2019) 31-35.
- [93] T. Lavender, C. Furber, M. Campbell, S. Victor, I. Roberts, C. Bedwell, M.J. Cork, Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: assessor-blinded randomised controlled equivalence trial, *BMC pediatrics*, 12 (2012) 1-9.
- [94] D. Arıkan, D.K. Alemdar, Çocuklarda Bez Dermatiti Görölme Sıklığının ve Yapıland Uygulamaların İncelenmesi, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12 (2013) 409-416.
- [95] B. Bişgin, Yenidoğan hemşirelerinin cilt bakımına yönelik bilgi ve uygulamalarının değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi Yozgat Bozok Üniversitesi - Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Yozgat, 2020.
- [96] B. Scheich, D. Bingham, Key findings from the AWHONN perinatal staffing data collaborative, *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 44 (2015) 317-328.
- [97] C. Li, Z. Zhu, Y. Dai, Diaper dermatitis: a survey of risk factors for children aged 1-24 months in China, *Journal of International Medical Research*, 40 (2012) 1752-1760.
- [98] K. Bookout, Wound care product primer for the nurse practitioner: Part I, *Journal of Pediatric Health Care*, 22 (2008) 60-63.
- [99] D. Van Gysel, D. Kenneally, I. Hatzopolous, Skin care and environmental sustainability improvements with baby diaper developments, *Eur J Obstet Gynecol*, 7 (2012) 31-34.
- [100] A. Bonifaz, R. Rojas, A. Tirado-Sánchez, D. Chávez-López, C. Mena, L. Calderón, P.-O.R. María, Superficial mycoses associated with diaper dermatitis, *Mycopathologia*, 181 (2016) 671-679.

- [101] F. Akin, M. Spraker, R. Aly, J. Leyden, W. Raynor, W. Landin, Effects of breathable disposable diapers: reduced prevalence of *Candida* and common diaper dermatitis, *Pediatric dermatology*, 18 (2001) 282-290.
- [102] B. Seifi, S. Jalali, M. Heidari, Assessment effect of breast milk on diaper dermatitis, *Dermatology reports*, 9 (2017) 1-4.
- [103] F. Wondergem, Napkin dermatitis and its treatment, *Journal of Community Nursing*, 24 (2010) 21-25.
- [104] P.M. de Wet, H. Rode, A. van Dyk, A.J. Millar, Perianal candidosis—a comparative study with mupirocin and nystatin, *International journal of dermatology*, 38 (1999) 618-622.
- [105] A.M. Sabzghabae, F. Nili, A. Ghannadi, N. Eizadi-Mood, M. Anvari, Role of menthol in treatment of candidial napkin dermatitis, *World Journal of Pediatrics*, 7 (2011) 167-170.
- [106] Z. Şıklar, İ. Bostancı, Ö. Atli, Y. Dallar, An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid, *Pediatric dermatology*, 21 (2004) 561-563.
- [107] B. Mirasoğlu, Yara bakım ürünleri, *TOTBİD Dergisi*, 14 (2015) 456-461.
- [108] J. Fletcher, The benefits of using hydrocolloids, *Nursing times*, 99 (2003) 57-57.
- [109] J. Fletcher, Z. Moore, I. Anderson, K. Matsuzaki, Pressure ulcers and Hydrocolloids, *Made Easy. Wounds International*, 2 (2011) 1-6.
- [110] Ü. Türsen, Ülser Tedavisinde Yara Örtüleri, *Turkish Journal of Dermatology/Türk Dermatoloji Dergisi*, 7 (2013) 61-71.
- [111] X.P. Qiao, Y.Z. Ge, Clinical effect of hydrocolloid dressings in prevention and treatment of infant diaper rash, *Experimental and therapeutic medicine*, 12 (2016) 3665-3669.
- [112] G.E. Mesut Sipahi, Emine Çölgeçen, Çiğdem Kader, Ümmügülsüm Aliye Geçit, A New Treatment Method For Diaper Dermatitis: Iodine Impregnated Incise Drape, *International Journal of Current Research*, 8 (2016) 310-323.
- [113] A. El Sakka, M. Abdulrhman, I.H. Shehata, Comparison between topical application of honey, bees wax and olive oil propolis extract and nystatin for treatment of diaper dermatitis in infants, *International Journal of Pediatrics and Child Health*, 1 (2013) 39-42.
- [114] V. Bankova, A. Galabov, D. Antonova, N. Vilhelmova, B. Di Perri, Chemical composition of Propolis Extract ACF and activity against herpes simplex virus, *Phytomedicine*, 21 (2014) 1432-1438.
- [115] S. Silici, Propolis üzerine ön klinik araştırmalar, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31 (2015) 185-191.
- [116] M. Popova, S. Silici, O. Kaftanoglu, V. Bankova, Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition, *Phytomedicine*, 12 (2005) 221-228.
- [117] E. Ghisalberti, Propolis: a review, *Bee world*, 60 (1979) 59-84.
- [118] S. Silici, Honeybee products and apitherapy, *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7 (2019) 1249-1262.
- [119] S. Silici, Turkish propolis: chemical constituents, *Mellifera*, 10 (2010) 24-33.
- [120] J.M. Sforcin, V. Bankova, Propolis: is there a potential for the development of new drugs?, *Journal of ethnopharmacology*, 133 (2011) 253-260.
- [121] V. Bankova, Chemical diversity of propolis and the problem of standardization, *Journal of ethnopharmacology*, 100 (2005) 114-117.
- [122] B.G.-C. López, E.M. Schmidt, M.N. Eberlin, A.C. Sawaya, Phytochemical markers of different types of red propolis, *Food Chemistry*, 146 (2014) 174-180.

- [123] I. Przybyłek, T.M. Karpiński, Antibacterial properties of propolis, *Molecules*, 24 (2019) 1-17.
- [124] B. Kędzia, E. Hołderna-Kędzia, Pinocembryna–flawonoidowy składnik krajowego propolisu o działaniu opóźniającym rozwój choroby Alzheimer’a. Pinocembrin-flavonoid component of domestic propolis with delaying effect of the development of Alzheimer’s disease, *Post. Fitoter.*, 18 (2017) 223-228.
- [125] V.S. Bankova, S.L. de Castro, M.C. Marcucci, Propolis: recent advances in chemistry and plant origin, *Apidologie*, 31 (2000) 3-15.
- [126] B. Kędzia, Skład chemiczny i aktywność biologiczna propolisu pochodzącego z różnych rejonów świata, *Borgis–Postepy Fitoterapii*, 1 (2006) 23-35.
- [127] V.R. Pasupuleti, L. Sammugam, N. Ramesh, S.H. Gan, Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1 (2017) 1-21.
- [128] N. Zabaoui, A. Fouache, A. Trousson, S. Baron, A. Zellagui, M. Lahouel, J.-M.A. Lobaccaro, Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product, *Chemistry and physics of lipids*, 207 (2017) 214-222.
- [129] J.B. Harborne, C.A. Williams, Advances in flavonoid research since 1992, *Phytochemistry*, 55 (2000) 481-504.
- [130] O. Yıldız, Tüketilebilir propolis ekstraktlarında kullanılan çözücülerin (menstrumların) değerlendirilmesi, *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 20 (2020) 24-37.
- [131] Z. Bakkaloğlu, M. ARICI, Farklı çözücülerle propolis ekstraksiyonunun toplam fenolik içeriği, antioksidan kapasite ve antimikrobiyal aktivite üzerine etkileri, *Akademik Gıda*, 17 (2019) 538-545.
- [132] M. Keskin, ticari propolis ekstraktlarının kalite parametreleri açısından karşılaştırılması, *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 19 (2019) 43-49.
- [133] Y. Li, G.K. Skouroumounis, G.M. Elsey, D.K. Taylor, Microwave-assistance provides very rapid and efficient extraction of grape seed polyphenols, *Food Chemistry*, 129 (2011) 570-576.
- [134] E. Büyüktuncel, Gelişmiş ekstraksiyon teknikleri I, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2012) 209-242.
- [135] L. Kubiliene, V. Laugaliene, A. Pavilonis, A. Maruska, D. Majiene, K. Barauskaite, R. Kubilius, G. Kasparaviciene, A. Savickas, Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities, *BMC complementary and alternative medicine*, 15 (2015) 1-7.
- [136] K.M. Kasiotis, P. Anastasiadou, A. Papadopoulos, K. Machera, Revisiting Greek propolis: chromatographic analysis and antioxidant activity study, *PloS one*, 12 (2017) 1-27.
- [137] H. Noureddine, R. Hage-Sleiman, B. Wehbi, H. Fayyad-Kazan, S. Hayar, M. Traboulssi, O.A. Alyamani, W.H. Faour, Y. ElMakhour, Chemical characterization and cytotoxic activity evaluation of Lebanese propolis, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95 (2017) 298-307.
- [138] P. Pietta, C. Gardana, A. Pietta, Analytical methods for quality control of propolis, *Fitoterapia*, 73 (2002) 7-20.
- [139] T. Takeuchi, C. Pereira, M. Braga, M. Maróstica, P. Leal, M. Meireles, Low-pressure solvent extraction (solid–liquid extraction, microwave assisted, and ultrasound assisted) from condimentary plants, *Extracting bioactive compounds for food products*, (2009) 137-218.

- [140] K. Pobiega, K. Kraśniewska, M. Gniewosz, Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality—A review, *Trends in food science & technology*, 83 (2019) 53-62.
- [141] M. Oroian, F. Dranca, F. Ursachi, Comparative evaluation of maceration, microwave and ultrasonic-assisted extraction of phenolic compounds from propolis, *Journal of food science and technology*, 57 (2020) 70-78.
- [142] M. Anbia, S. Amirmahmoodi, Removal of Hg (II) and Mn (II) from aqueous solution using nanoporous carbon impregnated with surfactants, *Arabian Journal of Chemistry*, 9 (2016) 319-325.
- [143] N. Doğan, İ. Hayoğlu, propolis ve kullanım alanları, *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 16 (2012) 39-48.
- [144] G. Erdem, Propolisin dış çürüklüğü oluşumuna etkisinin sıçan dişlerinde araştırılması, *Teknik Arıcılık*, 77 (2002) 27-28.
- [145] V.D. Wagh, Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials, *Advances in pharmacological sciences*, (2013) 1-12.
- [146] C.A. Kunrath, D.C. Savoldi, J.P.F. Mileski, C.R. Novello, A.d.T. Alfaro, J.F. Marchi, I.B. Tonial, Application and evaluation of propolis, the natural antioxidant in Italian-type salami, *Brazilian Journal of Food Technology*, 20 (2017) 1-10.
- [147] A.K. Kuropatnicki, E. Szliszka, W. Krol, Historical aspects of propolis research in modern times, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (2013) 1-11.
- [148] L.L.V. Batista, E.A. Campesatto, M.L.B.d. Assis, A.P.F. Barbosa, L.A.M. Grillo, C.B. Dornelas, Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats, *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 39 (2012) 515-520.
- [149] G. Baktır, Wound Repair and Experimental Wound Models, *Experimed*, 9 (2019) 130-137.
- [150] S. Martinotti, E. Ranzato, Propolis: a new frontier for wound healing?, *Burns & trauma*, 3 (2015) 1-7.
- [151] S. Castaldo, F. Capasso, Propolis, an old remedy used in modern medicine, *Fitoterapia*, 73 (2002) 1-6.
- [152] A. Noori, A. Al-Ghamdi, M.J. Ansari, Y. Al-Attal, K. Salom, 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*, 9 (2012) 793-800.
- [153] F. Mutlu Sariguzel, E. Berk, A.N. Koc, H. Sav, G. Demir, Antifungal activity of propolis against yeasts isolated from blood culture: In Vitro evaluation, *Journal of clinical laboratory analysis*, 30 (2016) 513-516.
- [154] E.N. Quiroga, D.A. Sampietro, J.R. Soberon, M.A. Sgariglia, M.A. Vattuone, Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles, *Journal of Applied Microbiology*, 101 (2006) 103-110.
- [155] C. Ota, C. Unterkircher, V. Fantinato, M. Shimizu, Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*, *Mycoses*, 44 (2001) 375-378.
- [156] L. Pagani, Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication, *Microbiologica*, 13 (1990) 207-213.
- [157] A.H. Harisna, R. Nurdiansyah, P.H. Syaifie, D.W. Nugroho, K.E. Saputro, C.D. Prakoso, N.T. Rochman, N.N. Maulana, A. Noviyanto, E. Mardiyati, In silico investigation of potential inhibitors to main protease and spike protein of SARS-CoV-2 in propolis, *Biochemistry and Biophysics Reports*, 26 (2021) 1-13.

- [158] L.K. Dewi, M. Sahlan, D.K. Pratami, A. Agus, A. Sabir, Identifying propolis compounds potential to be covid-19 therapies by targeting sars-cov-2 main protease, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13 (2021) 103-110.
- [159] M. Sahlan, R. Irdiani, D. Flamandita, R. Aditama, S. Alfarraj, M.J. Ansari, A.C. Khayrani, D.K. Pratami, K. Lischer, Molecular interaction analysis of Sulawesi propolis compounds with SARS-CoV-2 main protease as preliminary study for COVID-19 drug discovery, *Journal of King Saud University-Science*, 33 (2021) 1-10.
- [160] A.C. Khayrani, R. Irdiani, R. Aditama, D.K. Pratami, K. Lischer, M.J. Ansari, A. Chinnathambi, S.A. Alharbi, H.S. Almoallim, M. Sahlan, Evaluating the potency of Sulawesi propolis compounds as ACE-2 inhibitors through molecular docking for COVID-19 drug discovery preliminary study, *Journal of King Saud University-Science*, 33 (2021) 1-12.
- [161] M. Viuda-Martos, Y. Ruiz-Navajas, J. Fernández-López, J. Pérez-Álvarez, Functional properties of honey, propolis, and royal jelly, *Journal of food science*, 73 (2008) 117-124.
- [162] M.A. Saad, R.M.A. Salam, S.A. Kenawy, A.S. Attia, Pinocembrin attenuates hippocampal inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of global cerebral ischemia reperfusion, *Pharmacological Reports*, 67 (2015) 115-122.
- [163] K. Anjaly, A.B. Tikku, Radio-modulatory potential of caffeic acid phenethyl ester: A therapeutic perspective, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18 (2018) 468-475.
- [164] N. Volpi, Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis, *Electrophoresis*, 25 (2004) 1872-1878.
- [165] J. Sforcin, A. Fernandes Jr, C. Lopes, V. Bankova, S. Funari, Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity, *Journal of ethnopharmacology*, 73 (2000) 243-249.
- [166] T. Vokhomina, L. Breeva, R. Bodrova, E. Dushkova, Some physical and chemical antimicrobial characteristics of propolis and extracts. 22nd Int Beekeep, Congr Summ, 185 (1969) 19-26.
- [167] L.C. Pamplona-Zomenhan, B.C. Pamplona, C.B.d. Silva, M.C. Marcucci, L.M.J. Mimica, Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of an ethanol extract of Brazilian classified propolis on strains of *Staphylococcus aureus*, *Brazilian Journal of Microbiology*, 42 (2011) 1259-1264.
- [168] M.C. Marcucci, Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity, *Apidologie*, 26 (1995) 83-99.
- [169] H.C. Pimenta, I.M.P. Violante, C.R.D. Musis, A.H. Borges, A.M.F. Aranha, In vitro effectiveness of Brazilian brown propolis against *Enterococcus faecalis*, *Brazilian oral research*, 29 (2015) 1-6.
- [170] H.K. Arıkan, H.H. Solak, Propolis extract-PVA nanocomposites of textile design: Antimicrobial effect on gram positive and negative bacteria, *International Journal of Secondary Metabolite*, 4 (2017) 218-224.
- [171] D. Abramiuc, L. Ciobanu, R. Muresan, M. Chiosac, A. Muresan, Antibacterial finishing of cotton fabrics using biologically active natural compounds, *Fibers and Polymers*, 14 (2013) 1826-1833.
- [172] A. Özkök, Muğla Bölgesinde üretilen çam balı ve propolis'in mikroskobik, organoleptik ve kimyasal analizi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara, 2009.

- [173] A. Özkök, K. Sorkun, B. Salih, The chemical analysis of propolis, which are produced in western of Turkey, Hacettepe Journal of Biology and Chemistry, 44 (2016) 327-338.
- [174] www.eucast.org.
- [175] Y. Sun, Y. Liu, B. Zhang, S. Shi, T. Zhang, D. Zhao, T. Tian, Q. Li, Y. Lin, Erythromycin loaded by tetrahedral framework nucleic acids are more antimicrobial sensitive against Escherichia coli (E. coli), Bioactive materials, 6 (2021) 2281-2290.
- [176] M. Becerra, I. Albasa, Oxidative stress induced by ciprofloxacin in Staphylococcus aureus, Biochemical and biophysical research communications, 297 (2002) 1003-1007.
- [177] S.A.A. Mohamed, Z.Z. Al-Ahmadey, Biofilm formation and antifungal susceptibility of Candida isolates from various clinical specimens, Microbiology Research Journal International, (2013) 590-601.
- [178] F. Zulhendri, K. Chandrasekaran, M. Kowacz, M. Ravalia, K. Kripal, J. Fearnley, C.O. Perera, Antiviral, Antibacterial, Antifungal, and Antiparasitic Properties of Propolis: A Review, Foods, 10 (2021) 1-29.
- [179] S. Silici, S. Kutluca, Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region, Journal of ethnopharmacology, 99 (2005) 69-73.
- [180] A. Özkırım, Ö.G. Çelemlı, A. Schiesser, L. Charistos, F. Hatjina, A comparison of the activities of Greek and Turkish propolis against Paenibacillus larvae, Journal of Apicultural Research, 53 (2014) 528-536.
- [181] A. Kujumgiev, I. Tsvetkova, Y. Serkedjieva, V. Bankova, R. Christov, S. Popov, Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin, Journal of ethnopharmacology, 64 (1999) 235-240.
- [182] A. Özkırım, B. Küçüközmen, Ö.G. Çelemlı, Impact of sterilization process on chemical composition and antimicrobial activity of propolis, Journal of Apicultural Research, 58 (2019) 780-787.