T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında arı ürünleri karışımının etkisi

TDA-2016-6089

Kurum Dışı

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Araştırmacının Adı Soyadı
Birimi/Bölümü

Prof. Dr. Duran ARSLAN
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU
Doç. Dr. M. Altay ATALAY

Aralık 2016
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) çocukluk döneminin önemli bir sağlık problemidir. Çocuklar yılda ortalama 6-8 kez ve her biri 8-10 gün süren bu hastalıkla mücadele etmektedir. ÜSYE, birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde antibiyotik ve analjezik suistimalinin yaygın olduğu düşünülen hastalıkların başında gelmektedir. Akılcı olmayan ilaç kullanımı, başta antibiyotik direnci olmak üzere yetersiz ya da toksik etki, yanlış ilaç seçimine bağlı istenmeyen etkiler, gereksiz ilaç tüketimi gibi sebepler hem istenilen tedaviyi sağlayamamakta hem de ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini artırmasının yanı sıra antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını da kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte ÜSYE' larının büyük bir bölümünün viral etkenli olduğu ve kendini sınırladığı, ilaç gerektirmeden çoğunlukla iyileştiği bilinmektedir.

Akut ÜSYE poliklinik başvurularının, iş ve okul kayıplarının en sık nedenidir. ÜSYE çoğu zaman kendini sınırlayıp hafif ve kısa süreli olsa da yaşam kalitesi ve iş kayıpları arasında değerlendirildiğinde; etkisinin büyüklüğü kronik hastalıklara eş değerdedir. Kesin tedavisinin olmaması, hızlı yaşam temposu, bir an evvel iyileşme isteği hem hastaları hem de hekimleri farklı tedavi arayışlarına itmektedir. Bu nedenle doğal, yan etkisi olmayan, çok sayıda faydalı etkileri bilinen arı ürünlerinin tedaviyi destekleyici etkisinin belirlenmesi amacıyla bu araştırma planlanmıştır.

Bal, arı sütü ve propolis gibi arı ürünlerinin antimikrobiyel, antienflamatuvar ve antioksidan gibi çok sayıda faydalı özelliği çeşitli araştırmalarla ıspatlanmıştır. Bu araştırmada çocuklarda özellikle viral sebepli üst solunum yolu enfeksiyonlarında arı ürünleri karışımının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu fonskiyonel ürünler hem pahalı değildir hem de çok sayıda faydalı etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle çocuklarda ÜSYE tedavisinde arı ürünleri karışımının alternatif bir tedavi olarak faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Bu heyecan verici projenin yaşama geçirilmesine destek veren TUBİTAK VE ERÜ BAP Birimine ve tüm çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Arı ürünleri 3
2.1.1. Bal 3
2.1.1.1. Balın kimyasal yapısı 3
2.1.1.2. Balın terapötik özellikleri 5
2.1.2. Arı sütü 6
2.1.2.1.Arı sütünün kimyasal yapısı 7
2.1.2.2. Arı sütünün farmakolojik ve terapötik özellikleri 8
2.1.3. Propolis 9
2.1.3.1. Propolisin kimyasal yapısı 10
2.1.3.2. Propolisinin farmakolojik ve biyoaktif özellikleri 11
2.2. Üst solunum yolu enfeksiyonları, ... 16
2.2.1. Üst solunum yolları enfeksiyonunda tedavi 18
2.2.1.1.Semptomatik tedavi 18
2.2.1.2. Alternatif tedavi 21
2.2.1.3. Diğer pratik tedaviler 23
2.3. Üst solunum yolu enfeksyonlarında tedavisinde arı ürünlerinin yeri 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Araştırma düzeni 35

3.2. Klinik bulgular ve izlem 36
3.3. Bakteriyel ve viral analizler 37
3.4. Kan testi 38
3.5. Gruplar 38
3.6. İstatistiksel analiz 39
4. BULGULAR 40
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 55
6. KAYNAKLAR 61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. CARIFS skor tablosu.....37

Tablo 4.1. Araştırmaya katılan araştırma gruplarının frekansı ile yüzdeleri 40

Tablo 4.2. ÜSYE hasta şikayetleri.....41

Tablo 4.3. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplar ve genel muayene bulguları 42

Tablo 4.4. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplar.....43

Tablo 4.5. ÜSYE hastalarının kan değerleri 44

Tablo 4.6. Kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırması 45

Tablo 4.7. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması 46

Tablo 4.8. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırlması.....48

Tablo 4.10. Her bir gün için gruplar arası karşılaştırmalar 54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. ÜSYE çocuklarda temel şikayetlerin 10 gün boyunca seyri 42

ÖZET

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), çok sık karşılaşılan hastalıkların başında gelip, yüksek insidansı ve ekonomik maliyeti ile önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Hastalık çocukların uyuma, oyun oynama, yemek yeme gibi günlük aktivitelerini sınırlamakta, okuldan geri kalmalarına sebep olmaktadır. Bununla birlikte çocuklarıyla ilgilenen ailelerin de uyku düzeni bozulmakta iş gücü kaybı olmaktadır.

Bal, arı sütü ve propolis gibi arı ürünleri faydalı biyolojik özellikleri nedeniyle birçok hastalığın tedavisine çok uzun yıllardır kullanılagelmiş, günümüzde çok sayıda yapılan bilimsel çalışma ile de bu etkileri ispatlanmıştır. Bu nedenle bu araştırmada insan sağlığı üzerine faydalı biyoaktif özellikleri bilinen bal, arı sütü ve propolisten oluşan arı ürünleri karışımının (AÜK) 5-12 yaşları arasında üst solunum yolu enfeksiyonu teşhisi konulmuş hasta çocuklarda etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu araştırmada randomize (tesadüfi), double bind (çift kör), plasebo kontrollü deneme düzeni kullanılmıştır. Araştırma Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan-Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi'nde, 5-12 yaş aralığında ateş, boğaz ağrısı, ve yutma güçlüğü gibi tonsillofarenjit tablosunu tanımlayan ana semptom ve bulguları olan 200 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Hastalardan alınan örneklerde en yüksek oranda teşhis edilen bakteri *Moraxella catarrhalis* (% 44.5) iken virus türü Rhinovirus (% 18)' tür. Gönüllü hasta çocuklardan hastalık etkeni bakteriyel olanlar iki gruba ayrılmış, bunlardan birinci gruba antibiyotik tedavisi (BAKA), ikinci gruba ise antibiyotik tedavisinin yanında AÜK (20g/gün) (BAKA+K) verilmiştir. Hastalık etkeni viral olan diğer hastalar da iki gruba ayrılmış, bunlardan birinci gruba herhangi bir ilaç verilmezken (VIRP) ikinci gruba sadece AÜK (<30 kg için 20 g/gün, > 30 kg için 40 g/gün) verilmiştir (VIRK). Hasta çocukların ailelerine verilen CARIFS skalası ile (10 günlük takip neticesinde) grupların ÜSYE semptomları değerlendirilerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ikinci günde rakamsal olarak skorun düştüğü görülmekle birlikte 4. gün VİR K grubundaki skor düşüklüğü dikkat çekicidir. Dördüncü günü takip eden günlerde de VIR K grubunda skor düşüklüğü hem VİR P hemde bakteriyel sebepli ÜSYE hasta gruplarında istatistiki anlamda önemli dercede düşük bulunmuştur.

ABSTRACT

Upper respiratory tract infection (URTI) is one of the very common diseases and a major health problem with its high incidence and economic costs. Disease limits children's daily activities such as eating, sleeping, playing and causes them to stay back from school. Additionally, the sleep patterns and workforce of the parents of those children get affected negatively as well.

Bee products such as honey, royal jelly and propolis have been used for the treatment of many diseases for a long time, and today various scientific studies have shown their beneficial biological properties.Therefore in this research, it was aimed to investigate the effect of bee products mixture (BPM) consists of honey, royal jelly and propolis on the children of 5-12 years of age, with the diagnose of URTI. The study scheme was randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

The research was conducted on 200 children of 5-12 years of age, who have the main symptoms and signs of tonsillopharyngytis such as fever, sore throat and dysphagia at the Erciyes University Mustafa Eraslan-Fevzi Mercan Children's Hospital. In the samples taken from the throat of patients the most common bacteria and the viruse were Moraxella catarrhalis (44.5%) and Rhinovirus (18%) species, respectively.

Children diagnosed with bacterial infection were divided into two groups, as the first group (BacA) treated with antibiotics, and the second group (BacA+BPM) treated with BPM (20g / day) in addition to antibiotic treatment. The patients diagnosed with the viral infection were divided into two groups, as the first group (Vir-P) treated without medication, and the second group(Vir-BPM) treated only with BPM (20 g / day for children less than 30 kg and 40 g / day for children over 30 kg).

CARIFS scale was distributed to the parients these children for a 10-day follow-up of URTI symptoms, and the data was compared .

As a result, in the groups who were treated with BPM numerically lower scores were seen on the 2nd day. It was remarkable for Vir-BPM group on the 4 th day. Following the 4th day a significant low scores were seen in Vir-BPM in comparion with Vir-P and bacterial groups.

1. GİRİŞ

ÜSYE çocukluk döneminin önemli bir sağlık problemidir. Çocuklar yılda ortalama 6-8 kez ve her biri 8-10 gün süren bu hastalıkla mücadele ederler. Bu hastaların yaklaşık üçte biri antibiyotik tedavisiyle sonuçlanır.

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde antibiyotik ve analjezik suistimalinin yaygın olduğu düşünülen hastalıkların başında gelmektedir (Steinman vd., 2003; Chlabicz vd., 2004). Akılcı olmayan ilaç kullanımı, başta antibiyotik direnci olmak üzere yetersiz ya da toksik etki, yanlış ilaç seçimine bağlı istenmeyen etkiler, gereksiz ilaç tüketimi de ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (WHO, 1993; Mangione-Smith vd., 2003). Yapılan araştırmalarda antibiyotik kullanımın fazla olduğu yerlerde değişik antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin de çok yüksek olduğu (Spach ve Black, 1998; Cizman, 2003), buna karşın antibiyotik kullanımının düşük olduğu bölgelerde dirençli pnömokok enfeksiyonlarının oranının en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (Stephenson, 1996; Arason vd., 1996). Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini artırmasının yanı sıra antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını da kolaylaştırmaktadır (Schwartz vd., 1997; Bauman, 2000). Ancak ÜSYE' larının büyük bir bölümünün viral etkenli olduğu ve kendini sınırladığı, ilaç gerektirmeden çoğunlukla iyileştiği bilinmektedir

ÜSYE'nin en yaygın sendromlarından olan öksürük tedavisinde kullanılan antstaminler, antitüsifler ve ekspektoranlardır. Cochrane derlemeleriyle birlikte çok sayıda derlemede bu ilaçların placebo ile karşılaştırıdıklarında önemli bir etki göstermediğini bildirmektedir. 6 yaşın altındaki çocuklarda dekonjestanlar kardiyak aritmi, antistaminler halüsülasyon ve antitüssifler de billinç kaybı ve ensefolopatiye sebep olmaktadır. Örneğin İngiltere'de bazı hastanelerden elde edilen epizod istatistikleri 14 yaşın altında 230 çocukta 39 zehirlenmenin ekspektoranlar 182 zehirlenme vakasının ise soğuk algınlığı ilaçlarıyla olmuştur. Amerika'da FDA bu ürünlerle kaydedilen ölüm vakasının ise 123 olduğunu rapor etmiştir. Henüz ÜSYe tedavisinde uygun ve tam olarak kabul edilebilir bir çalışma yoktur.

ÜSYE yüksek insidansı ve ekonomik maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Akut ÜSYE poliklinik başvurularının, iş ve okul kayıplarının en sık nedenidir. ÜSYE çoğu zaman kendini sınırlayıp hafif ve kısa süreli olsa da yaşam kalitesi ve iş kayıpları arasında değerlendirildiğinde; etkisinin büyüklüğü kronik hastalıklara eş değerdedir. Kesin tedavisinin olmaması, hızlı yaşam temposu, bir an evvel iyileşme isteği hem hastaları hem de hekimleri farklı tedavi arayışlarına itmektedir. Bu nedenle doğal, yan etkisi olmayan, çok sayıda faydalı etkileri bilinen arı ürünlerinin tedaviyi destekleyici etkisinin belirlenmesi bu araştırmanın temel amaçlarındandır.

Çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalığı akut üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bir erişkin yılda ortalama 2 kez, yuvaya devam eden bir çocuk ise tipik olarak 6-7 kez ÜSYE geçirmektedir. Viral veya bakteriyel kökenli olabilen bu hastalık, kış aylarında belirgin şekilde artarak toplum sağlığını tehdit etmektedir. Genelde hafif seyirli ve ciddi mortalitesi olmayan enfeksiyonlar olsa da uygun şekilde tedavi edilmelidir. Bu nedenle bu araştırma; ucuz, güvenilir ve uzun yıllardan beri geleneksel tıpta kullanılan arı ürünleri karışımının (bal, arı sütü, propolis) üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda etkinliğini belirlemek üzere planlanmıştır.

ÜSYE tedavisinde kullanılan antibiyotik ve diğer ilaçların çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. Dünya sağlık örgütü balı öksürük tedavisinde potansiyel yatıştırıcı (demulsent) olarak tanımlamıştır. Bu nedenle dünyanın önemli sağlık kuruluşları ve otoriteleri doğal desteklerin tedavide yardımcı olacağını önermekte ve desteklemektedir. Bal da bu doğal ürünlerden biri olarak tavsiye edilmektedir. Bu nedenle ÜSYE tedavisinde kullanılan çok sayıda ilacın yan etkisinden korunulmuş olacaktır. Gereksiz ilaç tüketiminin azaltılması ve bu yönde ekonomik kaybın önüne geçilmesi projenin hedeflerindendir.

Özellikle çocuklar ilaç içmek konusunda direnmekte aileler için tedavi zorlaşmaktadır. Oysa bal ve diğer arı ürünleri çocuklar için tanıdık, tüketilmesi kolay ve faydalı ürünlerdir. Bu nedenle bu araştırma çocukların da reddetmeyeceği ve rahatlıkla tüketip tedaviye detsek olunacağı düşünülen ürünlerin etkinliği test edilmiştir. Güvenilir, kabul gören, ucuz, çocuklar tarafından kolay tüketilebilen geleneksel bir ürünün ÜSYE enfeksiyonlarında tedaviyi destek rolü ortaya konulmuştur. Araştırmada elde edilen sonuçlar ile tüketici bilinçlendirilecek, bu konudaki endişeler aydınlatılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Arı ürünleri

2.1.1. Bal

Bal, bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımları salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının bal arısı *Apis mellifera* tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı doğal bir üründür (Resmi Gazete, 2014). Balın floral orijini; renk, su aktivitesi, şeker içeriği gibi fizikokimyasal özellikler ile toplam fenolik madde ve fenolik madde kompozisyonu, aminoasit ve protein içeriği, uçucu madde kompozisyonu gibi biyokimyasal özellikleri ile antioksidan-antiradikal ve mikrobiyolojik aktivite gibi biyolojik özelliklerinden sorumludur. Bal orijinine göre çiçek ya da salgı balı olarak tiplendirilmektedir (Bogdanov, 2004). Çiçek balı çiçeklerin nektarından elde edilirken, salgı balı ülkemizde *Pinus brutia* gibi ağaçlar üzerinde yaygın olarak yaşayan *Homophlebus helenicus* isimli koşnillerin hazım atıklarından elde edilmektedir.

2.1.1.1. Balın kimyasal yapısı

Botanik orijinine göre balın tadı ve rengi değişebilmekedir, örneğin yüksek fruktoz içeriğine sahip olan bal (akasya balı) yüksek glukoz içeriğine sahip olana göre daha tatlıdır (Bogdanov, 2004). Balın katı maddesinin % 82-85'i karbonhidratlardan oluşmaktadır. Balda bulunan temel şekerler glukoz ve fruktozdur (Crane, 1976). Balda fruktoz ve glukoza ilaveten en az 12 disakkarit bulunmaktadır. Bunlar; sakkaroz, maltoz, izomaltoz, nigeroz, turanoz, maltuloz, lökroz, kojibioz, neotrehalaz, gentibioz, laminariboz ve izomaltulozdur (D'Arcy, 2014). Balda iz miktarda tetra ve pentasakkaritler de izole edilmiştir. Salgı balları çiçek balları ile kıyaslandığında salgı ballarında melezitoz ve rafinoz gibi trisakkaritler daha yüksek miktardadır (Bogdanov, 2004).

Balın azot içeriği oldukça düşük olup ortalama % 0.4 tür. Balda bulunan toplam azotun % 40-65'i doğal proteindir. Azotun geri kalanı sadece iz miktarda bulunan serbest aminoasitlerden türevlenmektedir. Bu serbest amino asitlerden yoğun olarak bulunanlar; prolin, glutamik asit, alanin, fenilalanin, tirozin, lösin ve izolösindir (D'Arcy, 2014). Balda bulunan nişasta yada glikojeni daha küçük birimlere parçalayan ve balın kalitesinin ölçümünde kullanılan diastaz (α ve β amilaz), sakkarozu glukoz ve fruktoza parçalayan invertaz (sukraz, sakkaraz, glukosidaz) ile glukozdan glukonik asit ve hidrojenperoksit üreten glukoz oksidaz enzimleri balın temel enzimleridir. Diastaz enzimi bala ısıl işlem uygulanmasının belirlenmesinde kullanılan bir belirleyicidir. Glukozun glukonolaktona çevrilmesinden sorumlu olan glukoz

oksidaz balda bulunan dominant asit olan glukonik asitin oluşumundan sorumludur. Bal arısı tükrüğü, önemli oranda amilaz ve glukoz oksidaz içermektedir (D'Arcy, 2014).

Balda bulunan asitler, kuru maddenin % 0.5 inden sorumludur ve balın tat karakteristiğine katkıda bulunur. Balda bulunan organik asitlerin, glukonik, formik, asetik, butirik, laktik, okzalik, sitrik, suksinik, tartarik, maleik, malik, piroglutamik, pirüvik, alfa-ketoglutamik, glikolik, alfa ya da beta gliserofosfat ve glukoz 6 fosfat olduğu rapor edilmiştir (Crane, 1976). Balın asitliği mikroorganizmalara karşı stabiliteyi sağlamaktadır. Glukonik asit balda diğer asitlere göre en fazla oranda bulunan asittir ve glukoz üzerine etki eden bir enzim aktivitesiyle üretilmektedir. Glukonik asit dışında balda bulunan diğer asitlerin kaynağı bilinmemekle birlikte nektardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Arcot ve Brand-Miller, 2005).

Bal düşük miktarda vitamin ve mineral içerir. Balda potasyum, sodium, kalsiyum, magnezyum, demir, bakır, klorin, fosfor ve sulfur gibi mineraller tespit edilmiştir. Balda bulunan vitamin ve mineraller günlük tavsiye edilen (RDI; Recommended Daily Intakes) % 10'undan daha azdır (Arcot ve Brand-Miller, 2005). Farklı monofloral ballar farklı miktarda mineral içermektedir. Balın içerdiği iz elementlerden besleyiciliği açısından özellikle çocukların beslenmesinde (1-15 yaş) krom, manganez ve selenyum önem taşımaktadır. Kükürt, bor, kobalt, flor, iyot, molibden ve silikon da beslenme için önemlidir. Bunların dışında bal 0.3-2.5 mg/kg kolin ve 0.06-5 mg/kg asetilkolin içerir (Heitkamp, 1984). Kolin, kardiyovasküler ve beyin fonksiyonları, hücresel membran kompozisyonu ve tamiri için gerekli iken asetilkolin nörotransmitter olarak iş görmektedir (Bogdanov, 2004).

Balın nem içeriği % 12-27 arasında değişebilir, ancak genel olarak % 18-20 arasındadır. Balın yüksek ozmotik basınç ve düşün nem içeriğine sahip olması bakteri gelişimini önler. Balın su aktivitesi 0.5-0.6 arasında olup çoğu bakteri ve fungusun yaşayamayacağı seviyededir (Arcot ve Brand-Miller, 2005).

Balın besleyici değeri yanında 100 g bal 1320 kilojoule enerji sağlarken 100 g çay şekeri 1600 kilojoule enerji sağlamaktadır. Çay şekerinin 100 gramında 100 g karbonhidrat bulunurken balda 82.1 g civarındadır (English ve Lewis, 1991).

Balın şeker kompozisyonu floral kaynağına göre değiştiği için balın glisemik indeksinin de floral kaynağa göre değişebileceği düşünülmektedir. Balda bulunan monosakkaritlerin özellikle glukoz ve fruktozun glisemik indeks değerleri arasında önemli farklılıklar vardır. Fruktozun glisemik indeksi 23 tür. Bir şekerin glisemik indeksi glukozun şeker molekülündeki diğer monosakkaritlere molar oranı temelinde öngörülmektedir. Bu nedenle maltozun (glikoz+glikoz) skoru 100 civarında iken sakkarozun sadece 61'dir. Glukoz ve fruktoz karışımından oluşan balın da glisemik indeks değerleri arasında farklılıklar olacağı açıktır (Gurr, 1997).

2.1.1.2. Balın terapötik özellikleri

Bal, antik çağlardan beri, birçok kültür tarafından tedavi amaçlı kullanılmıştır. Enfekte yaraların tedavisinde en az 2000 yıldır kullanıldığı Dioscorides'in kayıtlarından anlaşılmaktadır. Günümüzde balın tedavi edici amaçlı kullanımı konusuna artan bir ilgi söz konusudur. Tedavi edici (terapötik) amaçlı olarak baldan; ülserlerin, yara ve yanık sonucu oluşan deri infeksiyonlarının ve yatak yaralarının tedavisinde yararlanılmaktadır (Malika vd., 2004; Mohapatra vd., 2011). Balın sadece bakterilere değil aynı zamanda virüs, mantar ve parazitlere karşı olan inhibe edici özelliklerini bildiren çalışmalar mevcuttur (Kılıçoğlu vd., 2006; Zeina vd., 1996). Balın antibakteriyel aktivitesi ile ilgili ilk laboratuar ve klinik çalışmaları Avustralya ve Yeni Zelanda'da yetişen *Leptospermum scoparium* ve *Leptospermum ericoides* adlı bitkilerden elde edilen manuka balı üzerinde yapılmıştır (Cooper vd., 1999). Manuka balının, aerob, anaerob, gram negatif ve pozitifler olmak üzere yaklaşık 60 değişik bakteri türüne karşı antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmektedir (Mandal ve Mandal, 2011).

Balın; şeker konsantrasyonuna bağlı yüksek ozmolarite, düşük su aktivitesi, düşük pH, hidrojen peroksit üretimi gibi karakteristik özellikleri antibakteriyel aktivitesinden sorumludur (Malika vd., 2004; Brudzynski ve Kim, 2011). Baldaki en önemli antibakteriyel bileşik, arıların hipofaringeal bezlerinde üretilen glikoz oksidaz enziminin baldaki glukozu okside etmesi sonucu oluşan ve inhibin faktör olarak da tanımlanan hidrojen peroksittir (Alvarez-Suarez ve ark., 2010). Bazı bitkilerin polenlerinden kaynaklanan katalaz enziminin hidrojen peroksiti inaktive ettiği ballarda antibakteriyel etkinin devam ettiği görülmüştür (Weston, 2000). Polifenoller, fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit) ve onların türevleri (metil syringate), aromatik asitler ve flavonoidler, glukonik asit gibi dissosiye olmayan organik asitler ve son zamanlarda Maillard reaksiyonu ürünlerinin de balın antibakteriyel aktivitesinde etkili olduğu ortaya koyulmuştur (Alvarez-Suarez vd., 2010, Stephens vd, ,2010). Lizozim ve uçucu bileşiklerin de bakteri inhibisyonunda rolü olduğu bildirilmektedir (Bogdanov, 1997). Bu bileşiklere non-peroksit bileşikler denilmektedir. Manuka balının antibakteriyel aktivitesinin non-peroksit bileşiklerden kaynaklandığı bildiirlmektedir (Molan, 2001). Koyu renkli balların antibakteriyel aktivitesinin açık renkli ballara göre daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu sonucun koyu renkli ballarda daha fazla bulunan fenolik bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Alvarez-Suarez vd., 2010).

Balın antibakteriyel etki gösterdiği bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* (Cooper vd., 1999), *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa* (Malika vd., 2004), *Enterobacter cloaca, Micrococcus luteus, Klebsiella pneomoniae ve Helicobacter pylori* 'nin

(Küçük vd., 2007); mantarlar arasında ise *Candida xerosis, Candida albicans, Candida tropicalis* ve *Rhodotorula rubrum'nın* (Küçük vd., 2007) yer almıştır.

Balda anti- bakteriyel aktivitedeki keskin düşüş ilk 3-6 ayda meydana gelmektedir (Bogdanov, 2008). 78 °C'de 15 dakika ısı işlemi uygulanan ballarda antibakteriyel aktivitenin büyük oranda azaldığı kaydedilmiştir (Rios vd., 2011).

Bundan başka balın immun sistemi aktive ettiği, kanser ve metastaza karşı koruyucu özellik gösterdiği bildirilmektedir (Bogdanov vd., 2008). Balın antioksidan özelliği nektarın toplandığı bitkisel kaynağa, mevsimsel ve çevresel faktörlere bağlıdır (Lachman vd., 2010). Bala antioksidan özelliği sağlayan bileşikler; flavonoidler (apigenin, pinobanksin, pinosembrin, kaempferol, galangin, luteolin, hes- peretin vb.) ve fenolik asitler (kafeik, ferulik, ella- gik, klorogenik asit vb.) gibi polifenoller, tiamin, riboflavin, α- tokoferol, askorbik asit gibi vitaminler, salisilik asit, sülfidril grupları, karotenoid türevleri, glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler, organik asitler (glukonik, sitrik, malik asit), Maillard reaksiyonu ürünleri, amino asitler ve proteinlerdir (Aljadi ve Kamuriddin, 2004; Alvarez-Suarez vd., 2010; Bertocelj vd., 2007). Ayrıca yapay balın antioksidan aktivitesinin doğal ballara göre çok düşük olduğu bildirilmiştir (Alvarez-Suarez vd., 2010).

2.1.2. Arı sütü

5-15 günlük işçi arıların yutak üstü salgı bezlerinden salgıladıkları bir üründür. Jel halinde akıcı kıvamda, kremsi-beyaz renktedir. Tadı ekşi ve kokusu keskin fenolik yapıdadır. Yoğunluğu 1.1 g/cm³ olup kısmen suda çözünebilmektedir. Memeli hayvanların memesinde oluşan süt ile ilgisi olmadığı halde yavru beslenmesinde kullanılması ve süte benzeyen görünümü sebebiyle Türkçe'de süt diğer dillerde ise kraliyete ait besin (İngilizce: Royal jelly) olarak adlandırılmaktadır. Arı sütü ana arının besini olup, besin değeri oldukça yüksektir. Ana arı ve işçi arılar yumurtadan (döllenmiş yumurta) çıktıklarında aynı genetik yapıya sahip olmalarına rağmen, larva döneminde farklı oranda ve sürede arısütüyle beslenmeleri yapılarının farklılaşmasına neden olmaktadır. Sadece altı günlük bu farklı beslenme sonucunda ana arı hastalıklara direnç kazanmakta, günde kendi ağırlığının iki katı kadar (1500-3000) yumurta üretebilmekte ve altı yıl kadar yaşamaktadır. Diğer işçi arılar ise kısırdırlar, dişi oldukları halde yumurta bırakamazlar ve sadece iki ay yaşarlar. İki birey arasındaki bu derece farklılaşma sadece arı sütü ile beslenmelerinden kaynaklanmaktadır. Arı sütü; işci arıların yutak bezlerinden salgılanan bir bal emülsiyonudur. Kraliçe arının besini olup, besin değeri son derece yüksektir. Tüm yaşamı boyunca arısütü ile beslenen kraliçe arının ömrünün uzunluğuna da buna en önemli işarettir (Bogdanov 2012).

2.1.2.1.Arı sütünün kimyasal yapısı

Arı sütünün yapısında; % 66 su, %12.34 protein, % 5.46 yağ, %12.49 şeker, % 0.82 mineraller, % 2.84 diğer bileşenler bulunmaktadır. Taze (fresh) arı sütü % 60-70 nem, % 12-15 ham protein, % 3-6 yağ, % 10-16 karbonhidrat, %1.5 mineral tuzlar ile vitaminleri içermektedir. Ayrıca; 10-HDA (10 hidroksil-2 dekenoikasit) gibi bağışıklık sistemi düzenleyici, antibakteriyel protein, yağ asitleri, peptitler gibi çok sayıda biyoaktif maddeler deiçermektedir (Bogdanov, 2012, Isidorov vd., 2009; Jamnik vd., 2007). Enzim, antibakteriyel ve antioksidan maddeler, iz miktarda C vitamin vardır. A,D,E,K vitaminleri arısütünde bol miktarda bulunur (Elnagar, 2009). Liyofilize örnekler; % 5'ten daha az su, % 27-41 protein, % 22-31 karbonhidrat ve % 15-30 lipit içerirler (Isidorov vd., 2009; Ramadana ve Al-Ghamdi, 2012). Arı sütünde ortalama olarak 7.30 mg/g serbest amino asit bulunmaktadır. En fazla bulunan serbest amino asitler ise prolin, lisin, ß-alanin, fenilalanin, aspartikasit ve serin'dir (Karabağ vd., 2010). Arı sütündeki lipitler, proteinden sonra ikinci önemli maddelerdir. Ayrıca % 80-85 yağ asidi, % 4-10 fenoller, % 5-6 vakslar, % 3-4 steroller ve % 0.4-0.8 fosfolipitler, arısütünde bulunan lipitlerdir (Bogdanov, 2012). Arı sütünün gaz kromatografi analizinde 26'dan fazla yağ asidi belirlenmiştir. Bunlardan başlıcaları; nonanoik, kaprik, undekanoik, tridekanoik, laurik, miristoleik, palmitik, palmitoleik, stearik, linoleik ve araşidoneik asitlerdir. Arı sütünün sağlık üzerine etkisini oluşturan maddeler yağasitlerinden oluşmaktadır (Karabağ vd., 2010). Yağasidi fraksiyonunun % 32'sı trans-10-hidroksi-2-dekenoik asitten (10-HDA), % 24'ü glukonikasit, % 22si 10-hidroksidekanoik asid (HDAA), % 5'i dikarboksilikasitler ve diğer yağ asitlerinden oluşur (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012). 10-HDA ve HDAA, arısütünün özel bileşenleridir (Isidorov vd., 2011, Karabağ vd., 2010, Ramadana ve Al-Ghamdi, 2012). Arı sütü; fruktoz, glukoz ve sakaroz gibi 3 önemli karbonhidrat ve izmiktardamaltoz, trehaloz, melibioz, riboz ve erloziçerir (Bogdanov, 2012). Arı sütünde esas olarak K, P, S, Na, Ca, Al, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn, izmiktarda (0.01-1 mg/100 g) ise Ni, Cr, Sn, W, Sb, Ti ve Bi bulunur. Sodyum içeriği 11.0 – 14.0 mg/100 g arasındadır (Stocker vd., 2005). Arı sütünde iz miktarda C vitamini vardır. A, D, E, K vitaminleri de arı sütünde bol miktarda bulunur (Karabağ vd., 2010). Arı sütündeki fenoliklerin çoğu flavonoid formundadır (Viuda-Martos, 2008). Arı sütünde bulunan temel flavonoidler (quersetin, kamferol, galangin ve fisetin), flavanonlar (pinosembrin, naringin ve hesperidin) ve flavonlardır (apigenin, akasetin, krisin ve luteolin) (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012). Arı sütünün kalitesi içerdiği 10-HDA oranına göre ölçülür. Bu değerler ürünün elde edildiği bölgeler, uygulanan teknikler vs. gibi etkenlere bağlıdır. 10-HDA oran ortalaması dünyada 1.4 ile 1.8 aralığında değiştiği bildirilmektedir. Türkiye'de resmi standard (TSE) olarak da aynen bu aralık kabul edilmiştir. HDA-10 oranının 1.8 üzerindeki değerleri ise yüksek kalite anlamına gelmektedir. Dünya genelinde üretimin

yüzde 15-20'si kadarı 1.8 üzeri kalitededir. Bu kalite çok ender olarak 2.4'e kadar çıkabilmektedir. Diğer arısütü asitlerinin farmakolojik özellikleri bilinmemektedir. Arı sütünde bulunan şeker içeriği, besleyici arılar için uyarıcı etki yapmakta ve daha fazla arısütü üretimi için teşvik edici rol oynamaktadır. Koloni başına aşılanan larva sayısı arttıkça, yüksük başına üretilen arısütü miktarı azalmaktadır. Ana arı yüksük sayısı arttıkça, arısütünde yer alan önemli yağ asitlerinden 10-HDA (10-hidroksi-2-dekenoikasit) düzeyi azalmaktadır (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012).

2.1.2.2. Arı sütünün farmakolojik ve terapötik özellikleri

Arıdan elde edilen bir gıda ürünü olan arısütü; sadece besleyici değere değil, aynı zamanda fonksiyonel ve biyolojik değere de sahiptir. Antioksidan, antiinflamatuar, antibakteriyel, antiviral gibi önemli etkilere sahiptir. Arı sütü, faydalı etkilerinden dolayı farklı gıdalara katkı olarak da kullanılabilmektedir. Arı sütünde ki proteinler albumin proteinlerdir ve bu sayede arı sütünün antioksidatif (Guo vd., 2005; 2009), bağışıklık sistemi düzenleyici (Okamoto vd., 2003), antibakteriyel (Romeanelli vd., 2011), antiinflamatuar (Majtan vd., 2010), yorulma önleyici (Kamakura vd., 2001), hipertansif (Maruyama vd., 2005), anti-alerjik (Okamoto vd., 2003), diyabet önleyici (Kramer vd., 1977), kolajenin artırıcı gibi (Tsuruma vd., 2011) etkileri vardır.

Arı sütünde temel olarak bulunan 10-HDA'nın (10-hidroksi-2-dekenoik asit) antibiyotik içerdiği, antitümör etkisinin olduğu, antioksidatif, hipoglisemik etkisinin olduğu bilinmektedir. 10-HDA'nın antibiyotik etkisi *Escherichia coli, Salmonella, Proteus, Bacillus suptillis* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda arısütünün 0.50 mg ve 1.00 mg miktarlarının bakteri gelişimini inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca bazı antibiyotiklere kıyasla bakteriler üzerinde daha etkili olduğu gözlenmiştir (Bogdanov, 2012; Ramadana ve Al-Ghamdi, 2012). Arı sütündeki protein ve fenolik fraksiyonlar, onun yüksek antioksidan aktivitesinden sorumludur. Flavonoidler; antibakteriyal, antiviral, anti-inflamatuar, antialerjenik, kalp koruyucu, enzimatik kahverengileşmeyi önleyici, vasodilator (damarların genişlemesi) etkileri vardır (Bogdanov, 2012). Ayrıca trombosit (kan pulcukları) çoğalmasını yok etmektedir (Viuda-Martos, 2008). Arı sütü doğal hormonlar, mineraller, B vitaminleri, folik asit, yağ asitleri, vücutta eksikliği Parkinson, Alzheimer ve benzeri diğer sinir sistemi hastalıklarına sebep olan asetilkolin maddesi, amino asitler, proteinler, yağlar ve karbonhidratlar bakımından zengindir. Ayrıca vücuttaki doku yenilemesinde ve büyümesinde önemli bir rolü olan aspartik asiti de içermektedir. Arı sütü antibakteriyel, antivirütik, besleyici ve yaşlanmayı önleyici etkilere sahiptir.

Hormonları ve metabolik fonksiyonları düzenlediği ve normalleştirdiği, insanın yaşı ilerledikçe bozulan hücre yenilenmesine de yardım ettiği bildirilmektedir (Bogdanov, 2012).

2.1.3. Propolis

Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyal, su geçirmez ve ısı yalıtan özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korur. Bu reçineli madde bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pelet haline getirilir ve kovana taşınır. Propolis, toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından transforme edilmesinden dolayı güçlü ve yapışkan bir özellik kazanmıştır. Propolis kelimesi Yunanca "şehrin korunması" anlamına gelir (Bankova vd., 2000). Propolis bal arıları kolonisinin hastalıklardan korunması, kovan duvarları ve petek gözlerinin kaplanarak hijyenik bir yaşama ortamı sağlanması, kovan içerisinde ölen canlıların kokuşmasının önlenmesi için kaplanması ve kovan giriş deliğinin küçültülmesi gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır. Propolisin ilaç olarak kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. Mısırlılar ölülerini mumyalarken, Yunan ve Romalı doktorlar antiseptik ve yara iyileştirici olarak propolis kullanmışlardır. Inkalar propolisi antipiretik bir ilaç olarak önerirken 17. yüzyılda Londra farmakopesinde propolis, resmi bir ilaç olarak listelenmiştir (Sforcin ve Bankova, 2011). Propolisin saf ya da başka doğal ürünlerle kombine bir şekilde kozmetik ve sağlık ürünlerinde kullanımı günümüze kadar devam etmiştir. Araştırıcılar son yıllarda daha çok propolisin kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri ile ilgilenmişlerdir (Ghisalberti, 1979; Castaldo ve Capasso, 2002; Bankova vd., 2005; Sforcin vd., 2002).

Propolisin rengi yeşilden kırmızı ve kahverengiye kadar değişir ve karakteristik bir kokusu vardır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer. Soğukta kırılgan ve sert, sıcakta ise yapışkandır. Genel olarak doğal yapısında % 30 mum, % 50 reçine ve bitkisel balsam, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen, ve diğer maddeler vardır (Burdock, 1998). Propoliste 300 den fazla komponent tanımlanmıştır ve kompozisyonu bitki kaynağı ve lokal floraya göre değişiklik göstermektedir (Ghisalberti 1979; Greenaway vd. 1991). Bununla birlikte Avrupa kavak propolisi, Brezilya yeşil ve kırmızı propolisleri gibi bazı propolis tiplerinin kimyasal yapısı iyi aydınlatılmış ve standardizasyonu sağlanmıştır (Popova vd., 2005).

Propolisin kimyasal yapısının aydınlatılmasında HPLC-DAD, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS gibi çok sayıda kromatografik alet kullanılmış olmakla birlikte propolisin polar yapısı gereği (molekül yapısında genelde OH^- grupları içerir) HPLC-DAD ve HPLC-MS'in iyi sonuç verdiği bildirilmektedir. Çok sayıda araştırma ise GC-MS ile yapılmıştır (Popova vd., 2005; Campo-Fernnadez vd., 2008; Hernandez vd., 2010; Özkök vd., 2013)

2.1.3.1. Propolisin kimyasal yapısı

Propolisin kimyasal yapısı, toplandığı bitki kaynağına göre değiştiğinden farklılık gösterir. Yapılan araştırmalarda özellikle karasal iklim bölgelerinde *Abies* spp. (köknar), *Acer* spp. (Akçaağaç), *Alnus* spp. (kızılaağaç), *Betula* spp. (Huş), Castanea sativa (kestane), *Eucalyptus* sp. (ökaliptus), *Corylus* sp. (fındık), *Pinus* spp. (çam), *Populus* spp. (kavak), *Quercus* spp. (meşe), *Prunus* spp. (erik), *Salix* spp. (söğüt), *Tilia* sp. (ıhlamur) ve *Ulmus* spp. (karaağaç) propolisin botanik kaynakları olarak gösterilmektedir (Bankova vd., 2005a). Ülkemiz zengin fitocoğrafik yapısı nedeniyle bu bitkilerin geniş doğal yayılış alanlarına sahiptir. Bu nedenle araştırıcılar Türkiye'de üretilen propolisin kimyasal yapısını aydınlatmaya çalışmışlardır. Bu araştırmalardan birinde, Kartal vd. (2002) Ankara (Kazan) ve Muğla (Marmaris) yörelerinden toplanan propolis örneklerinin GC-MS ile kimyasal analizini yapmış, örneklerde 24 farklı bileşik tespit etmişlerdir.

İki örnekte de kavak propolisinin bileşenleri olan flavonoid aglikonlar tespit edilmezken, isopimarik asit, androstan-1,17 dimetil -17-hidroksi-3-on, docosa-8,14-diyn-cis-1,22 diol ve thunbergol Kazan örneğinin, kafeik asit izomerleri, abietik asit, dehidroabietik asit ve izopimarik asit ise Marmaris örneğinin aktif bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada, Kazan örneğinden elde edilen analiz sonuçlarına göre, botanik orijini tahmin edilemezken, Marmaris örneğinin botanik orijininin *Pinus brutia* L. (çam propolisi) tomurcuk salgıları olabileceği bildirilmiştir. Bir başka araştırmada, Gencay ve Sorkun (2006) Doğu Anadolu (Kemaliye-Erzincan) yöresinden toplanan 30 propolis örneğinin mikroskobik analizlerini yaparak 32 farklı bitki familyası tespit etmişler ve Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Salicaceae ve Scrophulariaceae familyalarına ait türlerin polenlerinin örneklerde yoğun olarak bulunduğunu vurgulamışlardır. Farklı coğrafik orijinli propolislerle ilgili Sorkun vd. (2001)'nın yaptığı bir araştırmada, Bursa, Erzurum (Aşkale), Gümüşhane (Söğütağıl) ve Trabzon (Çağlayan) yörelerinden toplanan propolis örneklerinde GC-MS ile kimyasal analiz yapılmıştır. Trabzon ve Gümüşhane örneklerinin benzer kimyasal kompozisyona sahip olduğu ve temel bilşenlerin aromatik ve alifatik asitler ve esterleri ile ketonlar olduğu görülmüştür. Erzurum propolisinin ise, farklı bir kimyasal kompozisyona sahip olup aromatik asit esterleri ve alkollerin temel bileşenler olduğu ve diğer örneklerden daha fazla aminoasit içerdiği bildirilmiştir. Bursa örneğinde ise, flavanon, aromatik asit ve esterleri, terpenoidler, flavonlar ve ketonların temel bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda, Popova vd. (2005)'nın Türk propolisinin antibakteriyel aktivitesi ile kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu belirledikleri araştırmada, *Populus nigra* (kara kavak) ve *P. euphratica* önemli propolis kaynakları olarak gösterilmiştir. Bal arısı ırklarının propolis üretiminde önemini vurgulayan

Silici ve Kutluca (2005)'nın yaptığı ve aynı bölgede üç farklı bal arısı ırkı tarafından toplanan propolisin kimyasal kompozisyonu ve antibakteriyel aktivitesinin belirlendiği araştırmada, *A. mellifera caucasica* (Kafkas arısı) tarafından toplanan propolis örneğinin *A. m. anatolica* ve *A. m. carnica* tarafından toplanan propolis örneklerine göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Silici vd. (2007) tarafından yapılan, farklı bölgelerden toplanan Türk propolisinin bitki orijini için fitokimyasal ipuçları ve antibakteriyel aktivitenin değerlendirildiği araştırmada, propolisin ana bitki kaynaklarının *Populus alba, Populus tremuloides* ve *Salix alba* olduğu gösterilmiştir. Uzel vd. (2005) ise 4 farklı Propolisin kimyasal kompozisyonunu ve antimikrobiyal etkinliğini tespit etmişlerdir.

Velikova vd. (2000) ise; bir Bulgar iki Türk propolisini GC-MS ile incelediklerinde kimyasal kompozisyonların benzerlik gösterdiği ve muhtemelen kavak propolisi özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir. Örnekler özellikle kafeik asit ve ferulik asit bakımından zengin bulunmuştur. Ayrıca örnekler antibakteriyel, antifungal ve sitotoksik aktivite göstermiştir. Benzer şekilde Mohammadzadeh vd. (2007) Tahran propolisinin yapısını GC-MS ile incelemiş ve pinobanksin, pinobanksin-3 asetat, pinosembrin, pinostrobin flavanonları ile krisin ve galangin gibi flavonların bulunmasından dolayı İran propolisinin botanik kaynağının kavak olabileceği rapor edilmiştir. Gülçin vd. (2010), Erzurum'dan topladıkları propolisin antioksidan özelliğini araştırmışlardır. Propolisin içerdiği toplam polifenol içeriği ile antioksidan özelliği arasında korelasyon belirlemişlerdir. Araştırmada kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit, kuersetin, tokoferol, pirogallol, p-hidroksibenzoik asit, vanillin, p-kumarik asit, gallik ve askorbik asit miktarlarını HPLC ve LC-MS/MS ile tespit etmişlerdir.

2.1.3.2. Propolisinin farmakolojik ve biyoaktif özellikleri

Türkiye'de üretilen kavak propolisinin botanik orjini (Popova vd., 2005; Silici vd., 2007; Vardar-Unlu vd., 2008) ve kimyasal analizi (Doğan vd., 2006; Silici ve Kutluca, 2005) araştırmalarla tespit edilmekle birlikte antifungal (Özcan,1999; Özcan vd., 2004; Koç vd., 2005; Silici vd., 2005b; Silici vd., 2007; Koç ve Silici, 2008), antimikrobiyel (Öksüz vd., 2005; Sağdıç vd., 2007), antioksidan (Eraslan vd., 2007; 2008; Kanbur vd., 2009; Çetin vd., 2010; Yonar vd., 2012), antikarsinojenik (Özkul vd., 2005; Eroğlu vd., 2008), yara iyileştirici (Çam vd., 2009), anti-leşmaniyal (Özbilge vd., 2010), immunstimulan-bağışıklık sistemini güçlendirici (Çetin vd., 2010b; Yonar vd., 2011; Yonar vd., 2014) aktiviteleri ile diş hekimliğinde (Arslan vd., 2012a,b) hayvan besleme (Denli vd., 2005; Seven vd., 2011) ve gıdada koruyucu (Silici vd., 2005c; Koç vd., 2007; Özcan vd., 2003) olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma rapor edilmiştir.

Kavak propolisi dünyanın karasal iklim gösteren pek çok ülkesinde üretilebilmektedir. Popova vd. (2007), kavak propolisinin kimyasal karakteristiğini belirlemek üzere farklı ülkelerden 114 örnek üzerinde çalışmışlardır (Popova vd., 2007). Elde edilen sonuçlara göre iki grup oluşmuştur; Orta ve Güney Avrupa, Türkiye, Suriye ve karasal iklimdeki diğer lokasyonlar (97 örnek) birinci grubu, aynı zondaki *P. nigra'*nın yayılış alanının daha kısıtlı olduğu daha soğuk bölgelere (kuzey ve dağlık bölgeler; Baltık ülkeleri, İngiltere, Ukrayna, Sibirya, Kanada ve İsviçre) ait olanlar da ikinci grubu oluşturmuştur. Bu iki grup fenolik ve flavonoid içeriği bakımından oldukça değişkenlik göstermiştir. Kuzey ve dağlık bölge propolisleri test edilen birinci grup propolislerine göre % 25 fenolik, % 38 flavon ve flavonol, % 17 flavonon/dihidroflavonol bakımından daha düşük değere sahip bulunmuştur. Ancak tüm örneklerin antimikrobiyal aktivitesi arasında önemli farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.

Propolis immunomodulatör, antitümör, anti-inflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter gibi çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir (Sforcin vd., 2000; Freitas vd., 2006). Propolisin faydalı biyolojik özellikleri daha çok flavonoidler ve hidroksisinnamik asit türevleri gibi fenolik maddelere atfedilmektedir. Flavonoidler kimyasal yapı ve karakteristikleri birbirinden farklı, güçlü antioksidan, radikal süpürücü ve metal şelatı (kıskacı) olan polifenolik konjuge aromatik bileşiklerdir (Harborne vd., 2000). Propoliste bulunan en önemli bileşik grubu olarak flavonoidler görülmektedir. Flavonoidler fotosentez yapan hücrelerde bulunurlar ve benzo λ piron türevleridirler. Sekonder bitki metabolitleri olarak bulundukları için insanlar tarafından sentezlenemezler ve bu nedenle insan beslenmesi için önemlidirler (Havsteen, 1983). Amerika'da günlük flavonoid glikozitlerin alımı günde 1000 ya da 650 mg olarak bildirilmiştir (Kühnau, 1976). Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise glikonlar olarak ifade edilen flavon ve flavonollerin alımı için önerilen dozun günde 23 mg olduğunu rapor etmektedir (Hertog vd., 1993). Flavonoidler memeli hücrelerinde çok sayıda biyokimyasal etkiye sahiptirler. Ayrıca, *in vitro* çalışmalarda memeli enzim sistemleri ve iletim yollarında önemli etkiye sahip oldukları ispatlanmıştır (Williams vd., 2004). Flavonoidlerin fizyolojik etkilerinin bir kısmı indirgeyici (elektron transport katalizi, radikal süpürücü etkisi) etkisinden dolayı antioksidan etkilerine atfedilmektedir (Cao vd., 1997; Jasprica vd. 2007a; Sfrocin ve Bankova, 2011).

Propolis ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu *in vitro* ve hayvan deneylerinden oluşmaktadır. Sağlıklı ya da hasta gönüllüler üzerinde yapılan araştırma sayısı yok denecek kadar azdır. Nitekim araştırıcıların önerileri, doğal bir ürünün güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için öncelikle kimyasal yapısının iyi aydınlatılması daha sonra *in vitro* deneyler, hayvan deneyleri ve bu deneylerin sonunda olumlu etkiler gözlendiğinde sağlıklı gönüllüler üzerinde araştırmalar yapılması yönündedir (Sfrocin ve Bankova, 2011). Propolisin farklı biyolojik

etkileri ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı dozlar kullanılmıştır; immunomodulatör aktivitede; *in vivo* 200 mg/kg (Orsatti vd., 2010), *in vitro* 3-300 μg/100 μl ile 50-150 mg/kg (Orsi vd., 2005; Orsolic vd., 2005), antitümoral aktivitede 5-100 μg/100μl (Bassani-Silva vd., 2007), antibakteriyel *in vitro* 0.4-14.0 % v/v, antifungal *in vitro* 0.4-14.0 % v/v (Sfrocin vd, 2000), antiviral *in vitro* 5-100 μg/100 μl, antidiyabetik in vivo 100-300 mg/kg (Sforcin vd., 2001) ve anti-ülseratif *in vivo* 50, 250 ve 500 mg/kg (Barros vd., 2007) şeklindedir. Fareler ve insanlarla yapılan çalışmalarda propolisin olumsuz ya da toksik etkileri görülmemiştir (Kaneeda ve Nishima, 1994; Sforcin vd., 1995; Jasprica vd., 2007b). Burdock'a (1998) göre propolis toksik olmayan bir bileşiktir ve farelerde LD_{50} değeri 2-7.3 g/kg arasında değişmektedir. Araştırıcı, insanların günde 1, 3 ve 6 mg/kg/gün oranında yaklaşık 70 mg/gün şeklinde güvenle tüketebileceklerini önermektedir. Cuesta vd. (2005) 6 hafta boyunca günlük propolis tüketiminin mortalite ya da gelişme oranı üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (Cuesta vd., 2005). Dünyada farklı orijinli propolislerin alerjik etkisi hakkında çok sayıda araştırma vardır (Walgrave vd., 2005; Cho vd., 2011; Shinmei vd., 2009). Reaksiyonlar genelde kontak dermatit, stomatitis, dudak şişliği, perioral ekzama ve dispne şeklindedir (Cho vd., 2011). Propolisteki major allerjenler ise orta Avrupa'da orjini kavak olan propolisler için kaffeat esterlerdir. Botanik orijini kavak olmayan propolisler için ise 3- metil 2- butenil, benzil salisilat ve benzil cinnamat'tır (Gardana vd., 2007; Lee vd., 2006; Çelikel vd., 2006). Alerjik reaksiyonlar daha çok propolisle direk temasta bulunan arıcılarda görülmekte olup, propolisle sık temasta olan arıcılarda sistemik reaksiyon prevalansı % 6.5'tir ve bunların sadece % 2'si anafilaktik reaksiyonlardır (Çelikel vd., 2006).

Propolisin ratlarda farklı konsantrasyonlarda tüketiminden sonra (1, 3 ve 6 mg/kg/gün) ve su ve etanolden özütlenen propolisin farklı ekstrakları farklı tüketim zamanlarında (30, 90 ve 150 gün) uygulandığında toplam lipid, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol seviyelerinde önemli değişimler görülmemiş, aspartat aminotrasferaz (AST) ve LDH enzim seviyelerinde de farklılık olmamış ve canlı ağırlık da değişmemiştir (Mani vd., 2006). Kolankaya vd. (2002), Türk kestane propolisinin kimyasal içeriğini belirlemiş, alkol sebepli oksidatif strese karşı propolisin etkisini incelemiş ve 200 mg/kg 15 gün boyunca erkek ratlara verilmiştir. Alkol verilen grupta HDL düşüp, LDL yükselirken propolis grubunda tam tersi bir durum gözlenmiştir. Propolis grubu ile alkol grubu karşılaştırıldığında, propolis grubunda alkalin fosfataz (ALP) ve AST enzim aktiviteleri düşerken, LDH enzim aktivitesi artmıştır. Araştırıcılar propolisin herhangi bir toksik etkisinin görülmediğini, propolisin dejeneratif hastalıklar ile alkol sebepli oksidatif strese karşı koruyucu role sahip olduğunu vurgulamışlardır. Sforcin vd. (2002) Brezilya propolisinin ratlarda total protein, glukoz, üre, kreatinin, trigliserit, kolesterol,

ve HDL kolesterol düzeylerinde bir değişikliğe sebep olmadığını bununla birlikte araştırmanın amacı olan herhangi bir yan ekinin görülmediğini bildirmişlerdir.

Propolisin antioksidan aktivitesi ile ilgili dünyada çok sayıda araştırma mevcuttur (Russo vd., 2004; Kumozova vd., 2004; Isla vd., 2001; Ahn vd., 2004). Türkiye'de üretilen propolisin antioksidan aktivitesi konusunda Eraslan vd. (2008) ratlarda bazı biyokimyasal değişiklikler üzerine sipermetrin'in etkilerini incelemiş, propolisin koruyucu rolünü tespit etmişlerdir. Serum glikoz, trigliserid, ürik asit, kolesterol, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve ALP aktiviteleri/seviyeleri, plazma ve doku malondialdehit (MDA) seviyeleri, eritrosit ve doku süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri belirlendiği araştırmada propolisin antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Eraslan vd. (2007) sodyum florid ile muamele edilen farelerde bazı biyokimyasal parametreler üzerine propolisin etkilerini değerlendirmiş ve sodyum florid tarafından oluşturulan serbest radikaller üzerine propolisin anti-radikal aktivitesinin olduğunu ispatlamışlardır. Antioksidan aktivitenin incelendiği bir başka araştırmada, Kanbur vd. (2009) farelerde propetamphos etkisine karşı propolisin antioksidan etkisini incelemiş, plazma ve doku (karaciğer, böbrek ve beyin) MDA düzeyleri, eritrosit ve doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ölçülmüştür. Araştırmada propolisin anti-radikal ve antioksidan etki gösterdiği ve bu yolla oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmıştır. Çetin vd. (2010b) ise dört farklı konsantrasyonda porpolis ilavesinin yumurtacı tavuklarda hematolojik ve immünolojik parametreler üzerine etkisini incelemiş, diyete 3 g/kg propolis eklenen diyetin diğer uygulama grupları ve kontrol grubuyla kıyaslandığında serum IgG ve IgM seviyelerinde artış, periferal kan T-lenfosit yüzdesinde ise önemli düşüş belirlenmiştir. Buna ilaveten 3 g/kg propolis ilavesi diğer gruplarla kıyaslandığında eritrosit sayısını (kırmızı kan hücreleri) önemli oranda artırmıştır ($p<0.05$). Diğer yandan hemoglobin ve hematokrit değerleri ile total lökosit (beyaz kan hücreleri) ve farklılaşmış lökosit sayıları propolis ilavesinden etkilenmemiştir.

Kavak propolisinin hepatoprotektif aktivitesi de araştırmalarla gösterilmiştir (Banskota vd., 2000; Gonzalez vd., 1994; 1995; Lin vd., 1997). Ramadan vd. (2012) 5 g/kg dozda farelerde 8 hafta propolis uygulamanın herhangi bir toksik etki oluşturmadığını, mortaliteye sebep olmadığını karaciğer ve böbrekte toksik değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Mani vd. (2006) ise ratlara 30 gün boyunca (1, 3, ve 6 mg/kg/gün) propolis vermiş ve bu uygulamanın kolesterol, HDL kolesterol, total lipit, trigliserit seviyeleri ile AST ve LDH enzim seviyeleri üzerine olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir. Banskota vd. (2000), Brezilya, Peru, Hollanda ve Çin'den toplanan propolis örneklerinin sitotoksik, radikal süpürücü ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka araştırmada, Banskota vd.

(2001) Brezilya propolisinin hepatoprotektif etkisini ispatlamışlar ve bu etkiyi flavonodilere atfetmişlerdir.

Yapılan literatür incelemesi ışığında, propolisin sağlıklı gönüllülerde etkisi ile ilgili araştırma sayısı ancak birkaç tanedir. Bunlardan birinde, günde 1000 mg Propolis (2 x 500 mg kapsül) uygulama sonrası 13. günde TNF-alpha, IL-6 IL-8, IL-1beta sitokinlerin plazma düzeyini arttırmazken zamana bağlı olarak sitokin salınım kapasitesinde artış görülmüştür. Araştırıcılar çalışma süresince herhangi bir yan etki görülmediğini bildirmişlerdir (Bratter vd., 1999). Elli sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir başka araştırmada ise propolis içeren gargara, ağızdaki bakteriler üzerinde kloreksidin içeren gargara kadar etkili olmasa da kloreksidin içeren gargaraya oranla gingival fibroblastlara daha az sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Özen vd., 2010).

Gardana vd. (2007)'nın araştırmasında, mum içermeyen propolis ekstresinde propoliste bulunan temel polifenollerin (kafeik asit, pinobanksin-3-asetat, krisin, pinosembrin, galangin, pinobanksin-3- asetat, pinobanksin esterleri ve kafeik asit fenil ester) absorbsiyonu incelenmiştir. Araştırmada, 15 sağlıklı gönüllü 5 ml 125 mg flavonoid içeren ticari propolis ürünü olan EPID® kullanmıştır. Tüketimden 1-5 saat sonra alınan kan örneklerinde flavonoid seviyesi standart olarak morin kullanılarak LC-MS-MS ile analiz edilmiştir. Tüketimden 8 saat sonra kandaki flavonoid seviyesi yükselirken 24 saat sonra belirlenememiştir. Sonuç olarak araştırıcılar EPID® propolis ürünündeki flavonoidlerin absorbe edildiğini, metabolize edildiğini, özellikle galangin ve pinobanksin 5 metil eterin (P-5ME), krisin, pinosembrin ve pinobanksine göre daha yüksek oranda bulunduğunu ispatlamışlardır.

Jasprica vd. (2007a) 47 sağlıklı erkek ve kadında toz haline getirilmiş propolis ekstresinin (ticari) 30 gün boyunca günlük alımının antioksidan parametreler ile total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, glukoz, ürik asit, ferritin, transferrin ve rutin kırmızı kan hücreleri parametrelerine etkisini incelemişlerdir. Propolis tüketiminin cinsiyete göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Erkek test grubunda propolis alımından 15 gün sonra MDA konsantrasyonu seviyesinde % 23.2 azalma olmuştur. Bununla birlikte 30 günlük kullanımdan sonra SOD aktivitesinde ise % 20.9 artış gözlenmiştir. Kadın test gruplarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bazen ilaçların uzun süreli kullanımında akut kullanımından faklı etkileri de görülebilmektedir. Astım hastalarının tedavilerine yardımcı olarak 2 ay süreyle propolis verilmesi neticesinde gece astım atak sayısı ve şiddetinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalmanın kullanılan süreye bağlı olarak arttığı belirtilmiştir (Khayyal vd., 2003).

2.2. Üst solunum yolu enfeksiyonları,

Genel bir tanımlama ile larenks üstü lokal enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) olarak kavramlaştırılmıştır (Akan, 2012). Çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalığı, akut üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Wilke vd., 1996). Komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları, tipik burun akıntısı ve tıkanıklığı, boğazda ağrı veya kaşıntı ve gıcıklanma hissi ile öksürüğe neden olmaktadır (Hueston, 1997). Viral veya bakteriyel kökenli olabilen bu hastalıklar kış aylarında belirgin şekilde artarak toplum sağlığını tehdit etmektedir. Farenjit bogazın mukozal ve submukozal yapılarının inflamatuar bir hastalıgıdır. Orofarenks, nazofarenks, hipofarenks, tonsil ve adenoid etkilenebilir. Tonsilit de dahil olmak üzere faranjit ayaktan hasta muayenelerinin %15'ini teskil etmektedir. Üst solunum yolu ve oral kavitenin normal florası primer olarak gram pozitif aerobik organizmalardan meydana gelmektedr. Bunların arasında alfa hemolitik veya gamma hemolitik streptokoklar ve peptostreptokokkus, fusobakteriyum ve farklı bacteroides türleri bulunur. Enfeksiyöz tablolarda bu organizmalar veya bunlara gram negatif ve anaerop etkenlerin oldugu karışık enfeksiyonlar meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda farenjitten en sık sorumlu tutulan bakteri A grubu beta hemolitik streptokoktur (*Streptococcus pyogenes*). *Streptococcus pneumoniae*, C grubu streptokok ve diger streptokoklar da farenjite neden olabilirler. Bu organizmalar normal kisilerden de izole edilebilirler. Semptomatik farenjiti olan bir hastada farenjitin tedavi edilip edilmemesi hala tartısmalıdır. A grubu beta hemolitik streptokoklar için kuluçka süresi 12 saat ile 4 gün arasındadır (İnci, 2008).

Öne çıkan başlıca viral etiyoloji, rinovirüs, influenza virüs, adenovirüs, enterovirüs ve parainfluenza virüslerinden oluşmaktadır. Üst solunum yolu engfeksiyonlarına 200'den fazla virus sebep olabilirken en sık karşılaşılan etken rhinovirüslerdir. Parainfluenza virüs, respiratuar sinsityal virüs, enterovirüs gibi virüsler birbirinden ayırd edilemeyen hastalık tablosu oluşturabilmektedir. Virüsler temelde üst solunum yolu epitel hücrelerini infekte ederek klinik tabloyu oluştururlar. Rhinovirüs gibi bazı virüsler enfekte olmuş mukozadan histamin, bradikinin gibi kimyasal mediyatörlerin salınımına neden olarak klinik tabloyu belirginleştirirler. İnfluenza virüs ise solunum yollarının silyalı epitelinde deskuamasyona neden olarak mukoza hasarı oluşturmakta ve H. influenzae, S. aureus ve Tip-1 pnömokok gibi bakterilerin hasarlı mukozaya tutunmasını kolaylaştırarak sekonder infeksiyon ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Viral üst solunum yolu infeksiyonlarında klinik hızlı başlangıçlıdır. Kısa bir inkübasyon süresini takiben (24-72 saat) halsizlik, yaygın vücut ağrıları, burun akıntısı, hapşırma, boğaz ağrısı, öksürük gibi semptomlar ortaya çıkar. Semptomlar ilk 3-5 gün artarak devam eder ve iyileşme dönemini takiben genellikle 7-14 gün

içinde kendiliğinden düzelir. Ateş genellikle normaldir. Bazen hafif olarak yükselebilirse de (<38°C) en geç 3 gün içinde normale döner. Gözlerde yanma ve yaşarma sık olmakla birlikte gerçek anlamda konjunktivit sadece adenovirüs ve daha az olarak da enterovirüs infeksiyonlarında görülür. Ayrıca adenovirus infeksiyonlarında streptokokal tonsillofarenjitlerle karıştırılabilen eksudatif tonsillit bulgusuna da rastlanabilir. Parainfluenze virüsü enfeksiyonlarında ses kısıklığı ve öksürük rhinovirüs enfeksiyonlarında coryza, herpes virüs enfeksiyonlarında ise gingivostomatit ön plana çıkmaktadır. Enterovirüs enfeksiyonlarında üst solunum yolu bulgularına diyare de eşlik edebilmektedir. İnfluenza virüs enfeksiyonları ateş, öksürük, retrosernal ağrı, başağrısı ve miyalji gibi ciddi belirtilerle syretmektedir. Buurn akıntısı ve tıkanıklığı rhinovirüs enfeksiyonlarına göre daha hafif olmaktadır. Göz hareketlerinde olan ağrı da sık rastlanılan bir bulgudur. Viral ÜSYE'nda hafif öksürük diğer semptomların gerilemesinden sonra 2-3 hafta daha sürebilmektedir. Ayrıca sinüs dolgunluğu, pürülan akıntı ve baş ağrısı gibi sinüziti düşündüren semptomar da görülebilmektedir(Akan, 2012, İnci, 2008).

Ünüvar vd. (2009) 1-80 ay yaş aralığında 234 ÜSYE olan çocuktan aldıkları nazal sürüntü örneklerinde PCR ve hücre kültürü yöntemi kullanmışlar ve en sık görülen etkenlerin İnfluenza A, adenovirüs ve parainfluenza virüsü olduğunu tespit etmişlerdir. Ünüvar vd. (2008) çocuklarda ÜSYE' nda 2006-2008 dönemi viral etiyoloji araştırmasında, 2006-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 1-180 ay yaş aralığında 380 ÜSYE olan vakadan alınan nazal sürüntü örneklerinde en sık izole edilen virüslerin sırasıyla influenza-A (% 62.5) ve respiratuar sinsisyal virus (% 28.4) olarak saptanmıştır. Bu araştırmada influenza A tüm yaş gruplarında en yüksek oranda bulunan virüs olmuştur, özellikle >5 yaş vakalarda % 78.1 oranında influenza virüsü izole edilmiştir. İlhan vd. (2005)' nın yaptığı retrospektif bir çalışmada ise; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fırat Tıp Merkezi İmmunoloji Laboratuvarına gelen hastaların kanlarında Ocak-Temmuz 2005 tarihleri arasında immunoglobulin değerleri araştırılmıştır. Temelde üst solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni olarak bilinen respiratuvar virus (RSV), adenovirüs, influenza-A ve İnfluenza B virüslerine karşı IGM ve IGG tipindeki antikorların ELISA yöntemi ile incelenen 166 kan örneğinde, kadın hastaların 45 (% 74.6), erkeklerin 51 (% 68.2) ve çocukların ise 21 (% 70) inde söz konusu virüslere karşı IGG koruyucu antikor saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde her bir grupta bir influenza A Ig M ve çocuklarda 4 adenovirüs Ig M olmak üzere toplam 6 hastada Ig M pozitifliği saptanmıştır, geri kalanlar ise negatif olarak tespit edilmiştir. Çiçek vd. (2012)'nın araştırmalarında, klinik örneklerden izole edilen adenovirüsler PCR ve DNA dizi analiz yöntemleriyle tiplendirilmiş ve 22 adenovirüs suşu belirlenmiştir.

Bu enfeksiyonlar, genelde hafif seyirli ve ciddi mortalitesi olmayan enfeksiyonlar olsa da uygun şekilde tedavi edilmediklerinde önemli komplikasyonlara ve sekel oluşumlarına neden olabilmektedir (Wilke vd., 1996; Ebell vd., 2000). Enfeksiyona yol açan başlıca bakteri grubu ise A grubu streptokoklardır (Gantz vd., 2001). Bunlar dışında; *Corynebacterium diphtheriae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitis, Neisseria gonorrhoea* etken olabilen diğer bakterilerdir. Boğaz ağrısının bakteriyel nedenlerinin başında streptokokkal enfeksiyonlar gelmektedir. Streptokok enfeksiyonları kalp kapaklarında (romatoid ateş) ve böbreklerde hasara (nefrit) neden olabilmektedir. Streptokokkal enfeksiyonlar yüksek ateş, tonsillit, pnömoni, sinüzit ve kulak enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Streptokoksik enfeksiyonun bu komplikasyonlara neden olmaması için antibiyotikle tedavi edilmesi gerekmektedir (Doğan vd., 2012). Boğaz kültürü hastanın tanısında klinik ve epidemiyolojik bulgulara bakarak streptokokkal enfeksiyonlardan şüphelenince istenmektedir Ancak hastanın henüz antibiyotik kullanmamış olması gereklidir. Kültürün streptokokkal boğaz enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi için tedavi takibinde kullanılmasına gerek yoktur (Doğan vd., 2012).

ÜSYE başlığı altında başlıca dört ana klinik tablodan bahsedilebilir; rinit, akut tonsillofarenjit, akut otitis media ve akut rinosinüzit. 5-15 yaş arasında görülen akut tonsillofarenjitlerin % 75'I viralken geriye kalan bakteriyeldir ve bakteriyel olanların tamamına yakını A grubu beta hemolitik streptokoklardır (AGBHS). Akut tonsillofarenjitler klinik bulgular ve fizik muayene ile viral-bakteriyel ayırımı yapılsa da boğaz kültürü sonucu ayırımın yapılması ve buna göre antibiyotik ya da semptomatik tedavi verilmesi gereklidir. Boğaz kültürü tonsillofarenjit tanısında gereklidir; ucuz, pratik, her yerde yapılabilen ve çok duyarlı bir yöntem olmakla birlikte, 24 saat sonra sonuç alınmaktadır. AGBHS tonsilofarenjit tanısında bir diğer laboratuvar yöntemi de boğaz sürüntsünden yapılan hızlı antijen saptama testleridir. Bu test 20-30 dakikada gibi kısa sürede sonuç verse de yalancı negatiflikleri fazla olduğundan boğaz kültürü yapılması gerekli olmaktadır. ABGHS tonsillofarenjit tanısında kan incelemeleri de faydalı olmaktadır. Periferik kanda lökositoz ABGHS'yi desteklerken lökopeni ve/veya lenfomonositoz ise viral taonsillofarenjit yönündedir. Streptokokkal tonsillofarenjitte antistreptolisin-O (ASO) yüksekliği ve C-reaktif protein (CRP) pozitifliği de saptanabilmektedir (Ulusoy, 2008).

2.2.1. Üst solunum yolları enfeksiyonunda tedavi

2.2.1.1.Semptomatik tedavi

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde antibiyotik ve analjezik suistimalinin yaygın olduğu düşünülen hastalıkların başında gelmektedir (Steinman vd., 2003; Chlabicz vd. 2004),. Akılcı olmayan

ilaç kullanımı, başta antibiyotik direnci olmak üzere yetersiz ya da toksik etki, yanlış ilaç seçimine bağlı istenmeyen etkiler, gereksiz ilaç tüketimi de ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (WHO, 1993; Mangione-Smith vd., 2003). Yapılan araştırmalarda antibiyotik kullanımın fazla olduğu yerlerde değişik antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin de çok yüksek olduğu (Spach ve Black, 1998; Cizman, 2003), buna karşın antibiyotik kullanımının düşük olduğu bölgelerde dirençli pnömokok enfeksiyonlarının oranının en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (Stephenson, 1996, Arason vd., 1996). Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini artırmasının yanı sıra antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını da kolaylaştırmaktadır (Schwartz vd., 1997; Bauman, 2000). Ancak ÜSYE' larının büyük bir bölümünün viral etkenli olduğu ve kendini sınırladığı, ilaç gerektirmeden çoğunlukla iyileştiği bilinmektedir (Colgan ve Powers, 2001; Bauman, 2000). Akıcı vd. (2004) İstanbul'da yaptıkları araştırmada ÜSYE tanılı reçetelerin % 73.8'nin antibiyotik içerirken Leblebicioğlu vd. (2002) Samsun'da yaptıkları araştırmada bu oran % 91.8'dir. Nitekim ABD'de 1997-1999 yılları arasında akut solunum yolu enfeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını araştıran bir makalede hastaların % 63'üne antibiyotik yazıldığı (Steinman vd., 2003) ancak 1992 ABD ulusal sağlık kayıtları kullanılan bir başka araştırmada ise bu oranın % 52 olduğunu göstermiştir (Gonzales vd., 1997).

Müdehalenin temel önemi ateş, nazal tıkanıklık ve öksürüğün dindirilmesi semptomudur. Çeşitli adrenerjik agonist, antikolinerjik, antistamin preparasyonları, antitussifler ve ekspekteronlar bu amaçlı satılmaktadır. Bu gibi medikasyonların yaygın içerikleri birinci generasyon antistaminler, antipiretikler (parasetamol) yada antiinflamatuvar ajanlar (ibuprofen), dextromethorphan gibi öksürük supresanlar, ekspektoranlar (guaifenesin gibi) ve pseudoephedrine ve phenylpropanolamine gibi dekonjestanları içermektedir (MMWR, 2007). Bunlar symptom iyileşmesi sağlarken semptomların süresini kısaltmalarıyla ilgli karşılaştırmalı deliler yoktur (Schroeder vd., 2004; Paul vd., 20004). Yakın zamanda FDA (2007) iki yaşın altındaki çocuklarda ÜSYE için reçete edilmeyen ilçaların kullanımına karşı savaşta bir tavsiye yayınlamıştır. Bu durum bu medikasyonları aldıktan sonra ölen 6 aylık yaşın altındaki 3 bebeğin raporu sonucu ortaya çıkmış ve muhtemelen bu durumun pseudoephredine komponentleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çünkü herhangi bir yaşta çocuklarda bu medikasyonların placebo üzerinden faydaları ispatlanmamış ve çocuklardaki yan etki riskleri büyük olacağı düşünüldüğünden, doktorların bu terapileri reçetelerken yada tavsiye ederken dikkatli olmaları önerilmiştir (FDA, 2007).

Çoculardа ÜSYE de antibiyotik kullanımı tartışmalıdır çünkü enfeksiyonların % 90'ından fazlası viral etiyolojidir. Reçete edilen antibiyotikler için mevcut sebepler; diagnostik

belirsizlik, sosyo kültürel ve ekonomik baskılar, malpraktis litigasyon ve bir antibiyotiğin parental beklentisidir (Pichichero vd., 1999). Antibiyotikler ÜSYE tedavisi için yüksek oranda reçete edilmektedir ve bu durum antibiyotik direncini desteklemektedir (Dowel vd., 1998a). Bununla birlikte şiddetl akut otitis media ile on günden fazla süren şiddetli akut rhinosinüzit gibi tanımlanmış endikasyonlarda rolü olduğu bir gerçektir (Dowel vd., 1998b). Fahey ve Stocks (1998)'un pediatrik ÜSYE için plaseboyla antibiyotiklerin karşılaştırıldığı kontrollü randomize deneyler ile ilgili sistematik derlemesinde antibiyotik tedavisinin klinik durumu değiştirmediği ve komplikasyon oranını azaltmadığını rapor etmişlerdir. Bununla birikte araştırıcılar gelişen komplikasyonların daha yüksek temel riskli bir alt grupta etkinliğinin daha yüksek olabileceğini vurgulamışlardır.

Bununla birlikte bakteriyel enfeksiyonlarda, boğaz kültürünün sonucu streptokok enfeksiyonunu veya diğer tedavi edilebilen bakteriyel patojenli bir durumu göstermeden antibiyotik tedavisine başlanmamalıdır. Streptokoksik boğaz enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra en uygun antimikrobiyel tedaviye başlanmalıdır (Lan ve Colford, 2000). Bu tedavi spesifik, uyumlu, ucuz ve güvenli olmalıdır. Kullanılabilecek antibiyotikler arasında; Penisilin V (300 mgpo3x1) veya 4x1 10 gün veya 600 mg po 2x1 10 gün Amoksisilin (40 mg/kg/gün 3x1 10 gün (EBV enfeksiyonlarında döküntü yapmaktadır), Eritromisin (30-40 mg/kg/gün 2x1 veya 3x1 7-10 gün max 2 g/gün (Penisilin alerjisinde kullanılır) yer almaktadır.

Antibiyotik seçiminde enfeksiyon etkeninin saptanması ya da doğru tahmin edilmesini takiben direnç ve süper enfeksiyon gelişimine daha az katkıda bulunan ve genel olarak yan etkileri az olan, maliyeti daha ucuz, dar spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi gerekmektedir (Colgan ve Powers, 2001, Mylotte, 1999). Akıcı vd., (2004)' nın yaptığı araştırmada yazılan reçetelerin % 5.6 sına 2 kalem antibiyotik yazılması en sık penisilin+beta-laktamaz inhibitörler kombinasyonları (% 41) ile sefalosporinlerin (%17) yazılması bu konuda yanlış tutumun bir göstergesi olmuştur. Nitekim T.C. Sağlık Bakanlığı'nın birinci basamağa yönelik hazırladığı "Tanı ve Tedavi Rehberleri"nde ÜSYE'larının tedavisinde geniş spektrumlular başta olmak üzere hekimlerin gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaları genel olarak tavsiye edilmiştir (Anonim, 2002). Bununla birlikte antibiyotik içermeyen reçetelerde sıkça rastlanan, romatizmal hastalıklar ve diğer kas iskelet sistemi hastalıkları gibi endikasyonlarda giderek daha sık kullanılmaya başlanan COX-II inhibitörlerinin gastrointestinal sistem yan etkileri az olsa da bir takım önemli yan etkileri bildirilmiş (Brooks, 1998; Wright, 2002) ve bir süre sonra da ilaç kullanımına sınırlama getirilmiştir.

Tedavi semptomatik olup tam iyileşme 7-10 günü bulmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunun virüslerle meydana gelmesi nedeniyle viral ya da bakteriyel

ayrımının iyi yapılması, gereksiz antibiyotik kullanımının en az indirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Wilke vd., 1996; Ebell vd., 2000).

Çoğunlukla viral sebepli olmakla birlikte ÜSYE septomlu çocuklara antibiyotik önerilmektedir. Antibiyotikler semptomları iyileştirmesi, hastalık süresini azaltması, pnömoni yada akut otitis media gibi sonradan oluşabilecek semptomları önlenmesi nedeniyle ail hekimlerince sıkça önerilmektedir (Fahey vd., 1998). Ancak bu durum klinik verilerden elde edilen bilgilere dayanmamaktadır. Çoğu kez semptomatik tedavi gerektiren durumlarda antibiyotikler fayda yerine zarar vermektedir.

Solunum yolu enfeksiyonları arasında en sık saptanan ve antibiyotiklere gittikçe artan oranda direnç kazanan mikroorganizmalar *S.penumoniae* ve *H. influenza'dır* (Bilgi vd., 2013). ÜSYE'nın klinik sendromları arasında en sık görülen öksürük ve ateşle birleşen coryza'dır (Fahey vd., 1998). Öksürük yaşam kalitesini kötüleştiren, anksiyeteye neden olan hem çocuk hem de ailelerin uyku düzenini olumsuz etkileyen ve doktora gitmeyi gerektiren en önemli rahatsızlıklardandır (Oduwole vd., 2014). Paul vd. (2007), Amerika'da çocuklar tarafından iyi tolere edildiği için sıkça kullanılan öksürük ilaçlarının etkilerinin olmadığı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunduğunu ve anafilaksi, psikozis, halusülasyon, atak, insulin bağımlı diyabet gibi çok sayıda yan etkiye sebep olduklarını belirtmiştir. Benzer şekilde ÜSYE semptomlarından olan öksürük İngiltere'de her yıl 12 milyon hastanın kliniklere başvuru sebebi olmuştur. Vaka başına ortalama maliyet en az 31.5 pound olarak bildirilirken, antihistaminik, dekonjestan, antitussif ve ekspektoranların maliyeti 2009 yılında 437.2 milyon pound olarak bildirilmiştir. Öksürük ilaçlarının advers etkileriyle ilgili çok sayıda araştırma vardır, 6 yaşın altındaki çocuklarda; dekonjestanların kardiyak aritmi, antihistaminiklerin halüsulasyon, antitüssiflerin baskılanmış şuur ve enselopatiye neden olduğu bildirilmektedir (Sharfstein vd., 2007). Yine, 2006-2007 yılları arasında İngiltere'de hastane kayıtları 14 yaşın altındaki 230 çocukta antitüssiflerden dolayı 11 zehirlenme, ekspektoranlardan dolayı 39 ve soğuk algınlığı tedavisinde önerilen diğer ilaçlardan dolayı 182 zehirlenme vakası olduğunu göstermiştir. Amerika'da ise bu gibi ilaçlarla ilgili 123 ölüm vakası rapor edilmiştir (MHRA, 2009). MHRA (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) 6 yaşın altındaki çocuklarda soğuk algınlığı ve öksürük ilaçlarını tedavi için önermemektedir (MHRA, 2009).

2.2.1.2. Alternatif tedavi

Enfeksiyona bağlı boğaz ağrısında tedaviye yardımcı olarak; bol bol dinlenmek ve sıvı tüketmek (meyve suyu, su, limonlu su, ballı açık çay), yumuşak gıdalar tüketmek, ılık tuzlu su ile sık sık gargara yapmak, sigara içememek ve içilen ortamdan kaçınmak, ağrı ve ateş mevcutsa aspirin veya asetaminofen almak, boğaz pastili almak ve odanın nemini artırmak

önerilmektedir (Doğan vd., 2012). Ülkemizde, TAT (Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi) uygulamaları Avrupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmakla birlikte bitkisel tedavilerin ön planda yer aldığı görülmektedir. Bu konuda ÜSYE ile ilgili özgün çalışma sınırlı olup mevcut olanlar daha çok homeopatik uygulamalar ve bitkisel terapi üzerinedir (Akan, 2012). Dünyada, ekinezya (Nahas ve Balla, 2012), C vitamini (Douglas vd., 2007), çinko (Singh ve Das, 2011), *Pelorgonium sidoides* (Umckaloaba) (Timmer, 2008), probiyotikler (Hao vd., 2010), sarımsak (Lissiman vd., 2012), tuzlu su irrigasyonu (Kassel vd., 2010) araştırılan terapiler olmuştur. Sonuçta ekinezya, probiyotikler ve çinko etkili görülürken, C vitamininin koruma amaçlı mega dozlar gerektirmesi, sarımsak, tuzlu su irrigasyonu ve sıcak buhar gibi uygulamalar üzerine çalışmaların yetersiz olduğundan yorumlanamadığı bildirilmektedir. Bunların dışında Biswas vd. (1999) 6 yaşın altında 174 çocukta A vitamin saplementinin diare ve akut solunum yolu enfeksiyonlarında etkisi incelenmiş, tek doz oral uygulamanın diare insidansı ve akut solunum yolu üzerine etkisi belirlenememiştir.

WHO (World Health Organisation, 2001) limon suyu ve bal gibi bazı güvenli antitüssiflerin öksürük tedavisinde kullanımını teşvik etmekte, bu gibi preparatların pahalı olmadığını bildirmektedir. Bal, karbonhidratlar (glikoz, fruktoz, sakkaroz, maltoz vd.), serbest aminoasitler, vitaminler, mineraller, organik asitler ve antioksidanlar (fenolik bileşikler, flavonoidler, enzimler, karatenoid benzeri bileşikler ve diğer fitokimyasallar) gibi 200 den fazla bileşik içermektedir. Balın antimikrobiyel etkisi üzerine araştırmalar onun gram pozitif ve gram negatif bakterilerden oluşan geniş spektrumlu bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın etkeni olan *Staphyloccoccus aureus, Streptococcus faecalis, Candida albicans, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli,* Salmonella spp. ve *Shigella dysenteriae* gibi bakterilere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Adeleye ve Opiah, 2003). Balın antiviral aktivitesi üzerine de araştırmalar bulunmaktadır (Bogdanov vd., 2008). Nitekim bu özellikleri nedeniyle bal öksürük tedavisinde uzun yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır (Adeleye ve Opiah, 2003). Enfekte yaraların tedavisinde de kullanılan bal, öksürük şuruplarına ingredien olarak katılmıştır. Bal inflamasyon ve ödemi azaltmakta, epitelizasyon, doku rejenerasyonu ve granulasyon ile debridman gelişimini stimüle etmektedir (Bogdanov vd., 2008; Subrahmanyam, 1991). Bal gingivit ve periodontal hastalıkların tedavisinde terapötik özellikleri ile dental hijyen için tavsiye edilmektedir (Bogdanov vd., 2008). WHO (2001) balı öksürük için demulsent bir ajan olarak önermektedir. Bal tatlı bir ürün olduğu için solunum yollarındaki mukus sekresyonu ile tükürük sekresyonunu stimüle etmektedir. Görülen bu etki balın hiperozmolaritesi ile antioksidan ve antiinflammatuvar özellikleriyle birleşmektedir.

Viral sebepli öksürüğü olan 616 çocuk üzerinde yapılan 8 pediatrik denemenin Cochrane

meta analizi OTC (reçete dışı yazılan) ilaçlarının öksürüğün frekansı, şiddeti, öksürük sayısı ve balgam üretimi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (Smith vd., 2012). Çocuklarda öksürük tedavisi için dextromethorphan (nonselektif serotonin yeniden alımı inhibitörü ve σ_1-reseptör agonisti) ile dipheydramine (birinci genaerasyon antikolinerjik, antitussive, antiemetik ve sadatif özellikli antistamin) yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki ilacın da çocuklarda öksürükve uyku kalitesi üzerine gece sendromlarını iyileştirici etkisi plasebodan yüksek bulunmamıştır (Paul vd., 2004). Yıllardır codeine de merkezi sinir sisteminde öksürüğü baskıladığı gerekçesi ile bir tedavi ajanı olarak görülmektedir. Ancak kodeinin plasebodan daha etkili veya güvenilir olmasıyla ilgili de delil yoktur (Goldman, 2010)

ÜSYE'de komplementer ve alternative ilaçların kulanımı konusunda ilgi giderek artmaktadır. Bu konuda sıklıkla herbal ilaçlar çalışılmakta ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. En yaygın kullanılan ve çalışılan bitkiler *Echinacea eve Andrographis paniculata* olup her ikisinin de immunostimulan olduğuna inanılmaktadır. Benzer şekilde Propolis (arı reçinesi) de çalışılmış ve antibody üretimini artırdığı görülmüştür. Ancak bitkisel ürünlerin kullanımı ve incelenmesindeki en önemli problem standardizasyon yoksunluğudur (Shah vd., 2007).

Yakın zamanda Shah vd. (2007) tarafından yapılan bir meta analizde Echinaceae (ekinezya) nin soğuk algınlığı gelişimini % 58 azalttığı bulunmuştur. Bu konuda yapılan on dört çalışmadan en az ikisi çocuklarla ilgilidir. Araştırıcılar standardize edilmiş preparasyonları kullanarak ve iyi tanımlanmış end points leri ölçerek geniş randomize deneyler aramışlardır. Hala güenlik konusunda yetersiz veri vardır, özellikle de uzun sureli kullanımlarda. Örneğin ekinezyanın rash (isilik) e sebep olduğu sıklıkla rapor edilmektedir (Myers, 1998; Mullins 1998).

Çocularda ÜSYE nin tedavisi ve önlenmesi için altı CAM çalışmasının etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bir çalışmada ekinezya nın ÜSYE nin şiddeti ve süresini azaltmadığı bulunmuştur, fakat hem Ekinezya hem de *Andrographis paniculata* nazal sekresyonları azaltmıştır. Ekinezya placebo ile kıyaslandığında yüksek oranda rash (isilik) e sebep olmuştur (p= 0.008). Bu derlemede bu bitkilerin propolis ve askorbik asit ile komibnasyonu ÜSYE episodlarını, semptomların süresini ve hastalık gün sayısını azalttığı rapor edilmişitr. Bununla birlikte derlemede çocuklarda ÜSYE nin önlenmesi ve tedavisinde CAM kullanımındaki verilerin yetersiz olduğunu vurgulanmıştır (Carr ve Nahata, 2006).

2.2.1.3. Diğer pratik tedaviler

Tuzlu su içeren nazal spreylerin bu konuda faydalı olacağı düşünülmektedir. Örneğin Swedish military askerlerinin yer aldığı bir çalışmada günlük fizyolojik tuz spreylemelerinin soğuk algınlığının insidansını ve nasal semptomları önemli oranda azalttığı belirlenmiştir

(Tano ve Tano, 2004). Yakın zamanda yapılan ÜSYE li çocuklarda yapılan bir çalışmada deniz suyu bazlı bir preparasyonla günlük nazal yıkamanın standart medikasyonlarla kıyaslandığında semptomları önemli oranda azalttığı belirlenmiştir (Slapak vd., 2008).

Çinko suplementasyonu ÜSYE tedavisi etkili olmamasına karşın Fe suplementasyonu belirgin şekilde etkili bulunmuştur (Caruso vd., 2007).

Kültürel önlemlerden el yıkama promosyonu fakir komunitelerdeki çocuklarda hem solunum hemde gastrointestinal enfeksiyonların insidansını azaltmıştır (Luby vd., 2005). Parental sigara içme çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarını alevlendirmekte ve astıma yatkınlık kazandırmaktadır (Peat vd., 2001).

2.3. Üst solunum yolu enfeksyonlarında tedavisinde arı ürünlerinin yeri

Üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle öksürük tedavisinde balın kullanıldığı araştırmalar mevcuttur. Bunlardan;

Paul vd. (2007) tarafından yapılan kısmen double-blind randomize çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş çocuklarda uyuma zorluğu ve gece öksürüğünün azaltılmasında tek gece dozu verilen (yatmadan 30 dk önce) karabuğday balı, bal aroması katılmış dextromethorpan (DM) ve ilaç tedavisi verilemeyen grubu karşılaştırmışlardır. İki gün süren çalışmada ilk gece tüm gruplara hiç bir ilaç ya da bal alınmaması söylenirken ikinci gece uygulama yapılmıştır. ÜSYE olan (hastalık süresi 7 gün ya da daha az olan) 2-18 yaş arasında 105 çocuk üzerinde yürütülen araştırmada, öksürük frekansı ve şiddeti öksürüğün niteliği ile aile ve çocukların uyku kalitesi değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılık belirlenirken bal grubu sonuçları herhangi bir tedavi verilemeyen kontrol grubundan daha iyi bulunmuş, DM grubu sonuçları kontrol grubundan iyi bulunmamıştır. Sonuç olarak araştırıcılar ÜSYE nedeniyle uyku zorluğu çeken ve gece öksürüğü olan çocukların semptomatik tedavisinde balın tercih edilebileceğini, balın güvenli ve iyi tolere edilebilen bir alternatif olarak hekimler tarafından tavsiye edilebileceğini belirtmişlerdir.

Benzer bir araştırmada Shadkam vd. (2010) ÜSYE nedeniyle öksürüğü olan 24-60 aylık yaşta 139 çocuk üzerinde yürüttükleri araştırmada dört grup oluşturmuşlardır; bal, DM (dextromethorpan), DPH (diphenhydramine) ve kontrol grubu. Gruplarda öksürük frekansı ve şiddeti değerlendirilmiş, DM ve DPH gruplarının sonuçları arasında istatistiki olarak farklılık gözlenmezken bal grubu sonuçları tüm gruplara göre daha iyi bulunmuştur. Sonuç olarak araştırıcılar DM ve DPH ile kıyaslandığında ÜSYE üzerine uyumadan önce alınan 2.5 ml balın iyileştirici etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Paul vd. (2007) ile Shadkam vd. (2010)'nın araştırmalarını da değerlendiren bir çalışma olan Oduwole vd. (2014) tarafından yapılan araştırma 2-18 yaş grubu aralığında 265 çocukta akut

öksürük tedavisinde balın etkinliği üzerinedir. Araştırmada yaygın olarak tavsiye edilen öksürük ilaçlarının bileşenleri olan DM ve DPH ile ilaç tedavisi verilmeyen gruplar 7 nokta Likert skalası kullanılarak karşılaştırılmış, bal grubu ilaç tedavisi verilmeyen gruba göre öksürük frekansının azalmasında daha iyi olmakla birlikte DM grubundan farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte bal grubunda 7 çocukta sinirlilik, insomnia (uykusuzluk) ve hiperaktivite, DM grubunda ılımlı advers reaksiyonlar ile DPH grubunda 3 çocukta uyuşukluk gözlenmiştir, ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulunmamıştır. Sonuç olarak Oduwole vd. (2014) balın ilaç tedavisi verilmeyen grup ile DPH verilen gruplara göre öksürük frekansını azaltma, hem aile hem de çocukların uyku kalitesini iyileştirme yönünde daha iyi sonuç vermekle birlikte, DM grubundan daha iyi olmadığını vurgulamışlardır.

Farklı botanik orijine sahip balların test edildiği bir araştırmada, Cohen vd. (2012) 2009 yılında ÜSYE olan 1-5 yaş aralığında 300 çocuk üzerinde tek gece dozu şeklinde üç farklı botanik orijine sahip ballar (ökaliptus, narenciye ve ballıbaba balları) ile hurma şurubu özütünün (rengi kahverengi, bala benzer tatta olduğu için) gece öksürüğü ve uyuma zorluğu üzerine etkisini araştırmışlardır. Hasta çocuklara 10 g bal yatmadan 30 dk önce verilmiş, öksürük frekansı ve şiddeti öksürüğün niteliği ile aile ve çocukların uyku düzeni 7 nokta Likert skala kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bal grubu hurma ekstraktı verilen gruba göre gece öksürüğü ve uyku zorluğunun semptomatik tedavisinde daha iyi olduğu belirlenmiş ve tavsiye edilmiştir. Bal grupları arasında farklılık belirlenmemiştir. Araştırmada 4 hastada mide ağrısı, bulantı ve kusma (2 narenciye, 1 ökaliptus ve 1 ballıbaba) aileler tarafından bildirilirken 1 advers reaksiyon da plasebo grubundan bildirilmiştir ve bu açıdan gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmamıştır.

Eccles (2005) tarafından yapılan bir derlemede balın ÜSYE da görülen olumlu etkilerinin tatlı gıdaların doğal ve refleksif olarak tükürük salgısını artırdığına ve solunum yollarında mukus salgılanmasına neden olarak farinks ve larinks üzerinde demulsent etkiye ve dolayısıyla da öksürüğün azalmasına neden olmasına atfetmiştir. Ayrıca bu sekresyonların ekspektoran mekanizma yoluyla solunum yolundaki mukosiliyer klirensi geliştirebildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte Eccles (2005) opioid responsif algı filamentleri ile tat alma sinirler arasındaki interaksiyon merkezi sinir sistemi mekanizmasıyla antitüssif etki üretmelerine yardımcı olabildiğini rapor etmiştir.

Ancak Cohen vd. (2012) yaptığı araştırmada da görüldüğü gibi bal ve hurma (araştırmada plasebo) her ikisi de tatlı gıdalardır. Eğer gözlenen olumlu etkiler sadece balın tatlı olmasından ileri gelseydi, hurma ve bal sonuçlarının birbirinden farklı olmaması gerekirdi. Bu nedenle balın gözlenen olumlu etkilerinden sadece tatlı olması değil içerdiği faydalı bileşiklerden de kaynaklanmış olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Raessi vd. (2014) enfeksiyon sonrası öksürük (post-infectious cough-PPC) tedavisinde prednisolone, kahve, bal, kahve-bal'ın terapötik etkilerini incelemiş ve etkileri karşılaştırmışlardır. Araştırma 2005-2013 yıllarını kapsamış ve 245 yetişkin üzerinde yürütülmüştür. Test ürünlerinden reçel benzeri karışım hazırlanmış gönüllülere bir hafta boyunca 25 g alınarak 200 ml sıcak suyla çözüp 8 saatte bir içmeleri önerilmiş ve öksürük şiddeti takip edilmiştir. Gruplar arasında öksürük şiddeti üzerine en etkili grup kahve-bal kombinasyonu verilen grup olmuş, kısa zamanda başarı göstermiş ve araştırıcılar tarafından da tavsiye edilmiştir.

Sopo vd. (2014) tarafından spesifik olmayan akut öksürükten müzdarip 134 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, süt (90 ml) ve çiçek balı (10 ml) karışımının etkileri DM ve levodropropizine (LDP) ile karşılaştırılmıştır (DM ve LDP İtalya'da yaygın olarak kullanılan ve reçetesiz satılan öksürük ilacı aktif bileşeni). Üç gün üst üste verilen uygulama sonrasında terapötik başarı bal+süt grubunda % 80, OTC medikasyon gruplarında % 87 olmuştur ($p<0.25$). Araştırıcılar ballı sütün en az DM ve LDP grupları kadar spesifik olmayan öksürükte etkili olduğunu göstermişlerdir.

Bir başka araştırmada, İran'da soğuk algınlığı semptomlarıyla hastaneye başvuran 60 hastanın 30'una (grup I; yaş ortalaması 27.4) klasik tedavi rejimi uygulanırken (acetaminophen 325 mg/q 6 saat, naproxen 250 mg/q 12 saat+ chlorpheniramin 4mg/q 6 saat) diğer 30 hastaya (grup II, yaş ortalaması 24.4) günlük 50 g doğal bal verilmiştir. Araştırmaya katılan hastalarda rinit, kas ağrısı, ateş, boğaz konjesyon, öksürük, nezle gibi semptomlar günlük olarak takip edilmiştir. Araştırma sonunda semptomların süresi bakımından gruplar arasında farklılık önemli bulunmuş, bal verilen grupta semptomlar kontrol grubuna göre 1-2 gün daha kısa sürmüştür. Görülen bu etki araştırmacılarca balın fenolik asit, flavonoid ve peroksidaz içeriği ile antioksidan ve antimikrobiyel etkisine atfedilmiştir (Pourahmad ve Sobhanian, 2009). Başka bir araştırmada ise Naveed vd. (2013), 1-6 yaş arasında ÜSYE teşhisi konulmuş çocuğu olan ailelere bal yedirmeleri istendiğinde 40 aileden 39'unun bunu kabul ettiğini bildirmiştir. Raessi vd. (2013) enfeksiyon sonrası kalıcı öksürük (PPC) tedavisinde sistemik steroid ve bal-kahve karışımının etkilerini kıyaslamışlardır. Üç haftadan fazla PPC problemi olan 97 erişkin üzerinde yürütülen araştırmada, birinci gruba bal-kahve, ikinci gruba prednisolone (steroid) ve üçüncü gruba kontrol olarak guaifenesin verilmiştir. Gönüllülerin bir hafta boyunca 8 saatte bir sıcak suda çözdükleri bu solüsyonları içmeleri önerilmiştir. Sonuç olarak PPC için en etkili grubun bal-kahve grubu olduğu tespit edilmiştir. Araştırıcılar PPC'de alternatif olarak bal ve kahve karışımın kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Paul vd. (2007) balın diğer tedavi ilaçlarına göre daha ucuz, daha güvenli olduğunu bildirmiş, özellikle işlenmiş balın çok az alerji riski taşıdığını ifade etmişlerdir. Bununla birlikte bir yaşın altı çocuklarda *Clostridium botulunim* toksikasyonu nedeniyle bal verilmemesi dikkat çeken bir noktadır (Oduwole vd. 2014).

Carr ve Nahata (2006) nın 2005 yılında yaptıkları derlemede ÜSYE'nın önlenmesi ve tedavisinde alternatif terapinin güvenilirliği ve etkilerini araştırmışlardır. 2005 yılında herbal preparasyonların kullanımını inceleyen 6 klinik deney ve diğer CAM (Complementary and Alternative Medicine) terapilerini içeren 9 araştırmayı değerlendirmişlerdir. Bu araştırmaların tümü güvenlik ve etkinlik bakımından kritik edilmiştir. Ekinezyanın ÜSYE'larının süre ve şiddetini azalttığını, *Andrographis paniculata* (ekinezya)'nın nazal sekresyonları azalttığını ama ÜSYE septomlarını etkilemediğini belirtmişlerdir. Ekinezya-propolis-askorbik asit ÜSYE epizot sayısını, semptom süresini ve hasta olunan gün sayısını azalttığını ifade ederken askorbik asit yada homeopatinin etkili olmadığını rapor etmişlerdir. Çinkonun etkinliğinin açık olmadığını ve çocuklarda yan etkiye sebep olabileceğini, osteopatik manipülasyonun otitis media epizotlarını azaltırken triponstomik tüpe ihtiyaç duyulduğunu, stres yönetimi terapisinin ise relaksasyon terapisine göre ÜSYE süresini azalttığını derlemlerinde ifade etmişlerdir.

Kumar vd. (2011) geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamalarının güvenlilik olgusu nedeniyle çocuklarda yoğun olarak kullanıldığını, özellikle balın ÜSYE' larında kullanılan geleneksel bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmada 92 aile ile 30 sağlık profesyoneli (11 fokus aile) nin görüşleri alınmıştır. Ailelerin % 29'u balı çocuklarında kullandıklarını balın geleneksel, kabul gören, kolay ulaşılabilir, doğal ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle ÜSYE' nda sıcak su ve limon ile birlikte kullandıklarını ifade etmişlerdir. Sağlık profesyonellerinin ise % 40'ı çocuklarına bal verdiklerini belirtirken diğerleri infant botulunizm riski nedeniyle endişe duyduklarını belirmişlerdir.

Balın asiditesi, ozmolaitesi ve hidrojen peroksit üretiminin bu olumlu etkilerde önemli olduğu bildirilmektedir. Bal, aplikasyon bölgesindeki prostoglandin sentezini azaltarak prostoglandin konsantrasyonunu düşürmektedir. Antioksidan ve anti inflamatuvar etkilere sahip bal lezyonlardaki nitrik oksiti iyileştirmektedir (Al-Waili, 2003). Ayrıca balın güvenli, kabul gören, ucuz ve kolayca tüketilebilir ve kısa zamanda etkili bir ürün olduğu rapor edilmektedir (Raessi vd., 2014).

Paul vd. (2007) balın bir yaşın altında infant botulunizm ve Karadeniz yöresi ballarında yoğun grayanotoksin içermesi dışında bir risk içermediğinden güvenli olduğunu da rapor etmiştir.

Waren vd. (2007) çocuklarda balın gece öksürüğü ve uyku kalitesi üzerine etkilerini değerlendirdiği çalışmasında balın ilaç tedavisi verilmeyen gruba göre semptom skorlarını iyileştirdiğini ve öksürük frekansını azalttığını bildirirken, çalışmada anket için uygun

pisikometrik verilerin eksik olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte araştırma için düşük fiyatlı, nispeten düşük advers etkilere sahip balın potansiyel faydaları nedeniyle önerdiklerini rapor etmişlerdir.

Olumlu etkilerin gözlendiği bu araştırmalar dışında bir araştırmada Mulholland ve Chang (2009) spesifik olmayan kronik öksürük için bal ve lozenge (boğaz pastili)'nin etkisini karşılaştırdıkları klinik araştırmada her ikisinin de etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Arı sütü; yavruları beslemek amacıyla genç işçi arıların hipofaringeal salgı bezlerinden salgılanmaktadır. Beyazımsı sarı rengi, keskin kendine has kokusu ve tadı vardır. Arı sütünün temel bileşenleri su, protein, karbonhidratlar, lipitler ve mineral tuzlarıdır. Arı sütü sahip olduğu biyolojik aktiviteleri ile geleneksel tıpta, kozmetikte ve ilaç sanayiinde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Arı sütü antioksidatif etkisiyle serbest radikallerin etkisiyle oluşabilecek bir takım rahatsızlıklara özellikle kanser, koroner hastalıklar, inflamatuar rahatsızlıklar, nörolojik dejenerasyon ve yaşlanmaya karşı insan sağlığını koruduğu bildirilmektedir (Nagai ve Inoue, 2004; Tamura vd., 1987; Nakajin vd., 1982).

Diğer arı ürünü propolis, bal arısı kolonilerinin ağaçların tomurcuklarından toplayıp içerisine bal mumu ve enzim katarak kovanda mikroorganizmalardan koruyucu özelliğiyle çok çeşitli amaçlarla kullandıkları reçine içeriği yüksek üründür. Kimyasal içeriğinde % 45-50 reçine, % 30 bal mumu, % 5 polen, %10-15 diğer organik maddeler bulunmaktadır. Son 50 yılda propolisin kimyasal ve biyolojik aktivitesi ile insan sağlığı üzerine olumlu etkileri konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Propolisin kimyasal yapısı botanik ve coğrafik orijine göre değişiklik göstermektedir. En çok araştırılan özelliklerinin başında bakteri, maya, küf ve mayalara karşı antimikrobiyel etkisi gelmektedir. Kimyasal yapıları farklılık gösterse de araştırılan tüm propolis örneklerinin antimikrobiyel etkiye sahip olduğu görülmüştür. Propolisin sağlık üzerine faydalı etkileri içerdiği fenolik bileşenlere atfedilmektedir (Ghisalberti, 1979; Burdock, 1998; Fouad vd., 2012). Propolisin antiviral etknliği de çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur (Amoros vd., 1992; Harish vd., 1997; Serkedjia vd., 1992).

Yapılan literatür incelemesi ışığında, arı sütünün üst solunum yolu enfeksiyonlarında etkisi ile ilgili araştırma bulunmamakla birlikte, propolisin özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan bakterilere karşı etkili olduğu araştırmalar mevcuttur (Park vd., 1998;). Fouad vd. (2012) 2011 yılında 11 yaşın üzerindeki ÜSYE' lu çocuklardan 17 boğaz sürüntüsü örneği alarak propolisin etkinliğini araştırmışlardır. Hasta gönüllülerden 9 çocuğun *S. pyogenes* kültürleri pozitif (% 52.9 prevalans) iken onu 2 çocuğun kültüründe *H. influenza* (%11.8) takip etmiş ve 6 çocuğun kültürlerinde ise *C. albicans* (%35.5) tanımlanmıştır. 8-11 yaş grubund *S.pyogenes* oranı en yüksek oranda tespit edilmiştir. *H. influenza* ise 3 yaşın altındaki

çocukların kültürlerinden izole edilmemiştir. *C. albicans'a* ise en yüksek 3 yaş üstü gruptan izole edilmiştir. Tüm izolatların propolise hassas olduğu tespit edilmiştir. *S. pyogenes, H. influenza* ve *C. albicans* 200 mg/ml propolis konsantrasyonda inhibe olmuştur. Bununla birlikte propolisin ÜSYE'nda tedavi edici etkisi 41 pediatri hastasında test edilmiş, tüm hasta çocuklarda streptokokkal ve kandidal semptomların komple remisyonu 2-5 gün daha kısa zamanda sağlanmıştır. Araştırmada propolis+keçi sütü karışımının çocuklarda bakteriyel ve kandidal türler tarafından sebep olunan boğaz enfeksiyonlarında etkili bir antimikrobiyel ajan olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca Cohen vd. (2004) ekinezya, propolis ve C vitamini içeren preparasyonun çocuklarda 12 haftalık kış periyodu boyunca ÜSYE' nin önlenmesindeki etkinliğini incelemişlerdir. Araştırmada yaşları 1-5 arasında 430 çocuk yer almıştır. Araştırılan herbal preparasyon (Chizukit) grubunda hastalık vaka sayısında % 55 azalma, çocuk başına vaka sayısında % 50 azalma ve çocuk başına ateş sayısında % 62 düşüş gözlenmiştir. Bireysel epizodların süresi ve hastalık toplam gün sayısı Chizukit grubunda önemli oranda azalmıştır. Sonuç olarak ekinezya, propolis ve C vitamini içeren preparasyonun ÜSYE nın insidansını önleyici etki göstermiştir.

Ophori ve Wemabu (2010) araştırmalarında, ÜSYE enfeksiyonlarının bakteriyel ajanlarını belirlemiş ve izolatların propolise hassasiyetini belirlemişlerdir. Nijerya'da Benin City merkez hastanesinde ÜSYE teşhiisi konulan 15-30 yaşları arasındaki hastalardan (142 erkek, 108 kadın) 250 boğaz kültüründe 0.25, 0.5, 1,2,4, ve 10 ug/ml propolisin etanol ekstraktı test edilmiştir. 250 örneğin 160'ı (%64) en yüksek prevalans gösteren *Haemophilus influenzae* pozitif kültürleri iken onu *Klebsiella pneumoniae* (%19.2) *Streptococcus pneumoniae* (%12), *Moraxella catarrhalis* (%10), *Streptococcus pyogenes* (%2) takip etmiştir. En yüksek izolat oranı 15-18 yaş grubundan elde edilirken 23-26 yaş grubundan *M. catarrhalis* ve *S. pyogenes* izole edilmemiştir. Propolisin tüm konsantrasyonlarına tüm izolatlar hassasiyet gösterirken *K. pneumonia* ve *S. pneumonia* inhibisyon zonları 32 ve 30 mm bulunmuştur sırasıyla. Sonuç olarak araştırıcılar propolisin bakteriyel türler tarafından sebep olunan ÜSYE nin yönetilmesi ve tedavisinde çok etkili antimikrobiyel bir ajan olduğunu vurgulamışlardır (Ophori ve Wemabu, 2010). Bir başka araştırmada, El-Shouny vd. (2012) Al-Thawrah Hastanesi'nde (Yemen) ÜSYE teşhisi konulmuş çocuklarda (toplam 17 boğaz swab) ÜSYE sebebi olan mikrobiyel ajanlarını belirlemiş, izolatların propolis ve antibiyotiklere hassasiyetlerini tespit etmişlerdir. 17 örneğin 9'unda *S. pyogenes* pozitifit ve en yüksek prevalansa sahip bulunmuştur (% 52.9), onu *H. influenza* (% 11.8) izlemiş 6 izolat ise *C. albicans* olarak tanımlanmıştır (%35.3). *S. pyogenes* 8-11 yaş grubunda en yüksek oranda izole edilmiştir. *H. influenza* 3 yaş grubunda izole edilmemiştir. *C. albicans* 3 yaş grubunda en yüksek oranda kaydedilmiştir. Tüm izolatların ciprofloxacin, amoxicillin ve cephalexin e

hassas olduğu espit eidlmiştir. Bazı izolatlar ise ampicillin ve erythromycin e direnç göstermiştir. H. influenza nın iki izolatı ciprofloxacin ve lincomycin ve cephalexin e karşı hassas iken erythromycin etkisiz bulunmuştur. *Nystatin C. albicas* izolatlarına karşı pozitif antifungal aktivite göstermiştir. Antimikrobiyel aktiviteye sahip propolise tüm izolatlar sensitifti. *S. pyogenes, H. influenza* ve *C. albicans'* ın gelişimi 200 mg/ml MIC de 24, 17 ve 19 mm inhibisyon zonuyla inhibe edildi. ÜSYE enfeksiyonlarına karşı propolisin etkinliği 41 pediatrik hastada da test edilmiştir. Propolis ve keçi sütü karışımı kullanılarak antimikrobiyel etki gözlenmiştir. Hem streptokokkal hem de kandidal semptomlarn tamamı remisyonu kısa zamanda (2-5 gün) de elde edildi, tüm çocuklarda her bir ajanın tek doz kullanımında başarılan iyileşme zamanına göre. Bulgular kaçi sütü ile karıştırılmış propolis çocuklarda bakteriyel ve kandidal türler tarafından sebep olunan boğaz enfesiyonlarının management ve tedavisi için çok etkili bir antimikrobiyel ajan olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir (El-Shouny vd., 2012).

Marchisio vd. (2010) tekrarlayan otitis media'dan müzdarip 1-5 yaş arasında 122 çocukta propolis ve çinko solusyonunun etkisini incelemiştir. Üç aylık araştırma süresince 31 çocuğa (%50.8) propolis ve çinko solusyonu verilirken 43 çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Çocuk/ay başına AOM epizodlarının ortalama sayısı propolis grubunda 0.23+0.26 iken konrol grubunda 0.34+0.29 tespit eidlmiştir. Redüksiyon oranı % 32 olarak hesaplanmıştır (p=0.03) rOAM hikayesi olan çocuklarda propolis ve çinko verilmesinin OAM epizod riskini azalttığı, ailelerin memnuniyyetiyle birlikte güven ve tolerabilite konusunda herhangi bir problem yaşanmadığı bildirilmiştir.

Propolisin antimikrobiyel etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada Mirzoeva vd. (1997) *B. subtilis, E. coli* ve *R. sphaeroides* mikroorganizmalarının fizyolojisi üzerine propolisin etkisi incelenmiştir. Araştırmada propolisin etanolik ekstraktının bakterisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Propolisin gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu ancak bu bakterisidal etkinin türe bağlı olduğu belirlenmiştir. Propolisin bakteriyel membranın iyon permeabilitesi üzerine etki ederek membran potansiyelinin dağılmasına/bozulmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Membranı geçen protonların elektrokimyasal gradienti, bakterilerin ATP sentezi, membrane transportu ve motilitesi dolayısıyla canlı kalabilmesi için gereklidir. Propolisin membran potansiyeli ve permeablitesi üzerine etkisi genel anlamda sitotoksik aktivitesine bütük oranda katkıda bulunmakta ve diğer antimikrobiyel bileşenlerle birlikte bakterinin direncini azaltabilmektedir. Bu durum propolisin bazı antibiyotiklerle sinerjik etki göstermesi ile de açıklanmaktadır. Propolisin CAPE ve kuersetin gibi bazı bileşikleri, iyonforlar gibi iş görerek bakteriyel motilitenin inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bakteriyel motilite ve kemotaksisin bakterilerin ilgili bölgelere yapışma ve invazyonuna rehber olduğu

düşünülrse bu etkinin önemi ortaya çıkmaktadır (Finlay ve Falkow, 1989; Tamura vd., 1995). Sonuç olarak propolis bileşenlerinin bakterilerde antimotilite aksiyonu bakteriyel patogenezin ve enfeksiyon gelişiminin inhibisyonunda önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir. Bu bileşiklerin muhtemelen flavonodiler ve kafeik asit esterleri olduğu düşünülmektedir (Pepeljnajk vd., 1985). Bununla birlikte sinnamik asit türevleri (kaffeik asit ve CAPE) ile flavonoidler (kuersetin ve naringenin) içeren saf (pure) propolis komponentlerinin bakteriyel membran potansiyeli ve mobilitesini etkilediği ve muhtemelen propolisin bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilerinin bu gibi bileşiklerin kombin etkisi sonucu olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca propolisin güçlü bakterisidal komponentlerinin tanımlanması ve karakterizasyonu yeni antibiyorik drugların geliştirilmesi için faydalı olacağı önerilmektedir.

Propolis ve *Arnica montana'nın* antimikrobiyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 15 mikroorganizma kullanılmıştır. *Candida albicans* NTCC 3736, F72; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; *Streptococcus sobrinus* 6715; *Strep. sanguis* ATCC 10556; *Strep. cricetus* HS-6; *Strep. mutans* Ingbritt 1600; *Strep. mutans* OMZ 175; *Actinomyces naeslundii* ATCC 12104, W 1053; *Act. viscosus* OMZ 105; *Porphyromonas gingivalis; Porph. endodontalis* ve *Prevotella denticola* (son üçü klinik izolatlardır). Antimikrobiyel aktivite agar difüzyon metodu ve gelişme zonlarının inhibisyonunu ölçülmesiyle belirlenmiştir. Propolis test edilen tüm mikroorganizmaları önemli oranda inhibe etmiş ve en geniş inhibisyon zonu Actinomycetes spp. de görülmüş iken Arnica özütü bu etkiiyi göstermemiştir. Hücre tutulumu ve suda çözünmez glukan formasyonu propolis tarafından 400 ve 500 mg/ml konsantrasyonda inhibe edilmiştir. (Koo vd., 2000).

Sönmez vd. (2005) nın yaptığı bir araştırmada; 6 farklı propolis solüsyonu (sigma propolisi ve türk propolisi propilen glikol ve alkol ile, amerika ve avustralya propolisleri) kullanılmıştır. Bu 6 solüsyonun oral patojen mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel etkisi ve human gingival fibroblastlar üzerine sitotokisk etkisi MTT testi ile belirlenmiştir. Çalışmada altı propolis örneğinin periodontopatojen mikroorganizmalar lar üzeirne ektili dilusyonları gingival fibroblastlar üzerine sitotoksik bulunmuştur. Tüm solüyonlar güçlü antifungal aktivite göstermiş ve etkili dilusyonlar gingival fibroblastlar için güvenli bulunmuştur. % 30 luk alkol içermeyen Amerika ve % 20 lik Avustralya propolisleri % 10 oranda % 70 lik etilk alkol ve % 70 lik PG li Türk ve sigma propolislerinden daha yüksek periodontopatojen mikroroganizmalar üzerine antimikrobiyel etki gösterse de sitoktoksik bulunmuştur. (Sigma ve türk propolisi sitotoksik değildi). Araştırmada kullanılan tüm propolis örnekleri düşük konsantasyonlarda *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* inhibisyonunda etkili bulunmuştur ve bu araştırmada sonuç olarak propolisin oral patojenl mikorlara karşıantibakteriyel ve antifungal aktivitesi gösterilmiştir.

Brezilya'dan su bazlı alkolik propolis ekstraktının ve onun fraksiyonlarının peirodontitise sebep olan bakteriler üzerindeki inhibitor aktivitesi *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29 523 and FDC Y4, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 10 953, *Fusobacterium necrophorum* ATCC 25 386, *P. gingivalis* ATCC 33 277, *P. intermedia* ATCC 25 611 and *Prevotella nigrescens* ATCC 33 563, *Eubacterium lentum* ATCC 25 559 ve *Peptostreptococcus anaerobius* ATCC 27 337'den oluşan 9 mikrobiyel hat üzerinde agar dilusyon metoduna göre test edilmiş ve incelenen bakteri türlerinin tümü propolis ekstraklarına karşı hassas bulunmuştur (MIC 64-1024 mg/ml). Fraksiyonar da antimikronbiyel etki göstermesine rağmen hiç bir fraksiyon ekstrak kadar etkili bulunmmaıştır. Fraksiyonlardaki fenolik bileşikler değişken polarite göstermiştir. Sonuç olarak fraksiyonların hiçbiri ekstrak kadar etkili bulunmaması propoliste bulunan çeşitli bileşiklerin sinerjistik etki gösterdiğini sonucunu çıkarmıştır (Santos vd., 2002). Scazzocchio vd. (2006) propolisin etanol ekstraktının sub-inhibitör konsantrasyonlarının antibakteriyel aktivitesini ve bazı antibiyotiklerin antibakteriyel aktivitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmada gram pozitif bakteri hatlarının klinik izolatları kullanılmıştır. Ayrıca EEP nin sub inhibitor konsantraysonlarının lipaz ve koagülaz enzimleri gibi bazı önemli virülens faktörleri ile *S. aureus* da biofilm oluşumu üzerine etkileri incelenmiştir. EEP nin test eidlen tüm klinik izolatlar üzerine önemli antmikrobiyel etki gösterdiği tespit edilmiştir. EEP nin test edilen antibakteriyel droglara eklenmesi ampicillin, gentamycin ve streptomycinin antimikrobiyel etkisini güçlü bir şekilde artırdığı, chloramphenicol, ceftriaxone ve vancomycin in etkisini ılımlı olarak artırıken erythromycin üzerine etki göstermemiştir. Ayrıca EEP nin 18 *S. aureus* suşunun lipaz aktivitesi üzerine inhibitor etkisine test edilen 11 *S. aureus* suşu üzerine inhibitor etkisine de vurgu yapılmıştır. Bunun dışında *S. aureus* ATCC 6538P de adhezyon ve ardısıra biofilm oluşumu ile negative interaksiyon göstermiştir. Araştırmada 263 bakteriyel klinik izolat test edilmiştir; 140 Staphylococcus spp. strains (35 *S. aureus*, 63 *S. epidermidis*, 7 *S. hominis*, 18 *S. haemolyticus*, 10 *S. warnerii*, 4 *S. capitis*, 3 *S. auricularis*) and 123 Streptococcus spp. strains (59 S. faecalis, 30 S. viridans, 15 S. *b-haemolyticus*, 19 *S. pneumioniae*). Test edilen antibakteriyel droglar ise; gentamycin (GENT), streptomycin (STREP), ceftriaxon (CFT), erythromycin (ERIT), vancomycin (VANC), chloramphenicol (CLM), ampicillin (AMP) (Sigma-Aldrich S.r.l.Milano) dur ve konsantrasyonları 1 mg/ml şeklindedir. Test edilen propolis İtalya'dan elde edilmiştir ve flavonoidler (kuersetin, galangin, pinosembrin ile kafeik asit, benzoik asit, sinnamik asit) içermiştir ve muhtemelen mikrobiyel membrane ya da hücre duvarına fonksiyonel ve yapısal hasar vermesine atfedilmiştir. Örneğin *S. aureus* için MIC 50 ve 90 1.25 mg/ml iken range 0.62-2.5 aralığında tespit edilmiştir. Benzer şekilde 123 Streptococcus klinik izolatı üzerine AMP nin MIC 50 ve 90 değerleri 0.78 ve 100 iken (range 0.78-100ug/ml)AMP+EEP 0.19 ve

3.12 (range 0.05-3.12) bulunmuştur.(başka bir örnek ise STREP 50 ve 100 iken (range 1.56-100 ug/ml) STREP+EEP 3.12 ve 6.25 (range 0.05-6.25 ug/ml) tespit edilmiştir.)

Türkiye'nin 4 farklı bölgesinden ve Brezilyadan elde edilen bir propolis örneğinin antimikrobiyal aktivitesi 9 anaerobik hatta karşı test edilmiştir. Agar dilusyon metounun kullanıldığı araştırmada Ankara propolisinin MBC değerlerinin 8-512 mg/ml olarak tespit edilmiştir. Ölümler Peptostreptococcus anaerobius, Lactobacillus acidophilus ve *Actinomyces naeslundii*'de 4 saat, *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica* ve *Porphyromonas gingivalis*'de 8 saat *Fusobacterium nucleatum*'da 12 saat ve *Veillonella parvula*'da 16 saat sonra gerçekleşmiştir. Propolis örneklerinin gram pozitif olanlara gram negative olanlara göre daha etkili olduğu tepit edilmiştir. Propolisin temel komponentlerinin pinobanksin, kuersetin, naringenin, galangin, krisin ve aromatik asitler olduğu belirlenmiştir. Araştırmada propolisin antimikrobiyel aktivitesi nedeniyle oral kavite hastalıklarında kullanılabileceği önerilmiştir (Koru vd., 2007).

Lu vd. (2005) *Staphylococcus aureus*'a karşı Tayvan propolisinin antibakteriyel aktivitesini incelemiş, hücre yaşı, inkübasyon sıcaklığı ve pH açısından değrlendirmişlerdir. Bakeriyel kültür yaşı önemli bulunurken geç exponential fazda propolise daha hassas olunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca pH 35 C ve 37.8 C nin daha etkili olduğu da belirtilmiştir.

İnsanlığın başlangıcından beri var olan ve son yıllarda önemi bir hayli ortaya çıkan Apiterapi adı verilen arı ürünleri ile tedavi yöntemleri pek çok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde etkili olmaktadır. Bal, polen, propolis ve arı sütü gibi doğal ürünler, insan karaciğeri ve tüm hücreler ile genellikle dost olup yüksek antioksidan kapasiteye sahip maddelerdir. Bal arılarının doğadan toplayıp konsantre hale getirdikleri pek çok karbohidrat, vitamin, koenzim, polifenol, aroma bileşikleri, fitosteroller, ve fonksiyonları tam olarak bilinmeyen pek çok terpen ve terpenoidler, alifatik bileşikler, yağ asitleri gibi uçucu bileşikler bu doğal ürünlerde yer almaktadırlar (Mercan vd., 2007). Bitkiler sınırsız olarak aromatik ve alifatik yapılı bileşikleri üretebilme kapasitesine sahip (Peterson ve Dwyer, 1998) olduklarından bal arıları tarafından bitkilerden toplanan nektarların ve polenlerin oluşturdukları bal, polen, propolis ve diğer arı ürünlerinin yapısında bol miktarlarda polifenolik maddeler bulunmaktadır. Apiterapik arı ürünlerinin hemen hepsi antioksidan etkiye sahip A vitamini (β-karoten), C vitamini (askorbik asit), fenolik asitler, flavonoidler, antosiyaninler, metabolizmada düzenleyici olarak kullanılan ve mutlaka dışardan alınması gereken koenzim fonksiyonuna sahip B vitaminleri (B1-B12) ve Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Se, F ve Cl gibi metal iyonları ve eser elementlerce zengin birer kaynak oluştururlar (Ferreres vd., 1993; Challem, 1994, 1996; Leja vd., 2007; Viuda-Martos vd., 2008). Oksidasyon, oksijenli solunum yapan tüm canlılarda meydana gelen ve yavaş yanma olarak adlandırılan bir kimyasal reaksiyon olup, yaşlanma ve pek çok

hastalı- ğın oluşumuna neden olan temel reaksiyonlardır. Oksijenin normal metabolizmada kullanımı esnasında yan ürün olarak meydana gelen çeşitli serbest oksijen radikalleri (süperoksit, singlet oksijen, hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi) ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaklanmamış elektron içerdiklerinden dolayı son derece aktif yapıya sahip olup, önlerine çıkan protein, lipit, karbohidat, nükleik asit gibi biyomoleküllerden ya elektron koparır ya da elektron aktarırlar. Bu biyomolekülleri yapılarında bulunduran hücre membranlarında, mitokondrilerde, ribozomlarda, nükleus ve diğer hücre altı yapılarda organellerin üç boyutlu yapılarından fonksiyonlarına kadar pek çok homeostatik denge bozuklukları meydana gelmektedir. Sonuç olarak oksidasyondan kaynaklanan pek çok rahatsızlık ortaya çıkmaktadır (Sies, 1991). İnsan organizması açısından bakılacak olursa, antioksidanlar, büyük çoğunluğu diyetle bitkisel kaynaklar tarafından alınan ve oksidatif hasara karşı organizmayı koruyan birer savunma molekülleridir. Diyetle alınan veya organizma tarafından üretilen antioksidan moleküller depo edilmediklerinden dolayı düzenli olarak alınıp atılırlar. Antioksidanlar moleküller etkinliklerini türlerine göre gösterirler. Örneğin, A vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar hidrofobik ortamlarda fonksiyon gösterirken (yağda çözünen) askorbik asit (C vitamini) ve fenolik maddeler (gallik asit, kateşin, kuersetin, kaffeik asit, sinnamik asit, ferulik asit, kumarik asit, resvaratrol, rutin, kamferol, naringinin, apigenin, luteolin) gibi pek çok bileşik sulu (hidrofilik) ortamlarda etkilidirler. Tüm antioksidan moleküller hücrelerde birer koruyucu gibi davranırlar ve herhangi bir şekilde oluşan oksitleyici etkiye sahip radikalik ajanların etkisini kendi üzerlerine alıp diğer biyomolekülleri her türlü oksidan hasardan korumaktan sorumludurlar (Silva vd., 2006). Özet olarak, yüksek antioksidan kapasiteye sahip ve birer doğal ürün olan bal, polen, propolis ve arı sütünün düzenli bir şekilde tüketilmesi vücudun antioksidan kapasitenin artmasına ve her türlü nekrozun önlenmesine yardımcı olabilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma düzeni

Araştırma, Erciyes Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2014 tarihli ve 2014/140 sayılı kararınca alınan etik krurul ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırmada randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneme düzeni kullanılmış ve çalışma 1 Ekim-31 Şubat 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan-Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi'nde, 5-12 yaş aralığında ateş, boğaz ağrısı, ve yutma güçlüğü gibi tonisllofarenjit tablosunu tanımlayan ana semptom ve bulguları olan 200 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Grup seçimi tamamen randomize bilgisayar atamasına göre yapılmıştır. Gönüllü çocuklardan oluşturulan 4 grubun her birinde 50 çocuk yer almıştır. Bunlardan 50'u plasebo (kontrol grubu) AÜK ile eşit miktarda nişasta ve esmer şeker içermekte olup ticari firma tarafından hazırlanmıştır. Bunun sebebi hastalara verilen tüm ürünlerin aynı ambalaj, renk, paketleme ve görünüme sahip olması gerekliliğindendir. Hastalara verilen ürünler numaralanmış ve tamamen 10 ar adetlik poşetler içerisinde verilmiştir. Bu sebeple hastaya hangi ürün verildiği ne doktor ne de hasta tarafından bilinmemektedir. Hastaların teşhis sonrası araştırmaya dahil edilip edilmeme kriterleri aşağıda şekilde belirlenmiş, hasta ebeveynelerine doktor tarafından bilgilendirilme yapılmıştır;

Araştırmaya alınma kriterleri;

1. kronik bilinen bir hastalığının olmaması (astım, pnömoni, laringotrankeabronşit, sinüzit, alerjik rinit vd.)
2. son 7 gün içerisinde hastalık bulgularının olması
3. üst solunum yolu enfeksiyonunu gösteren bulguların olması
4. hastaneye yatışı gerektirecek bir durumunun olmaması
5. gönüllü oluru vermesi
6. ÜSYE'dan sadece tonsillofarenjit tanısı konulanlar

Araştırmaya alınmama kriterleri;

1. kronik bilinen bir hastalığının olması
2. uzun süreli (>7 gün) üst solunum yolu enfeksiyonu olması
3. üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olmaması
4. hastaneye yatışı gerektiren bir durumun olması
5. gönüllü oluru vermemesi

6. ÜSYE'dan tonsilofarenjit dışında tanı konulması

3.2. Klinik bulgular ve izlem

Başvuru anında araştırmaya alınan hastaların ayrıntılı öyküleri alınmış, alerji hikayesi sorgulanmış, fizik muayene bulguları yapılıp boy kg vs kaydedilerek, vaka formu doldurulmuştur. Vakaların klinik bulguları kaydedilmiştir. Araştırmaya dahil edilen ve çocukları için gönüllü oluru alınan ailelere bir adet dijital termometre ile Tablo 3.1'deki CARIFS Skor Tablosu'ndan (Canadian Acute Respiratory Illnes and Flu Scale) 10 adet verilmiştir. Skor arkalı önlü olmak üzere bastırılmış ailelerden bu skor tablosunu doldurmaları istenmiştir. Ayrıca şikayetlerin ne zaman başladığı, tedaviden önce çocuğun herhangi bir ilaç alıp almadığı sorgulanmış, tedavi sırasında herhangi bir yan etki görülmesi durumunda kaydetmeleri istenmiştir. İlk gün skor doktor tarafından doldurularak, ateş kaydedilmiştir. Jacobs vd. (2000) tarafından semptomlar (örneğin öksürük) fonksiyon (oyun oynama gibi) ve aile görüşlerinden (anneye düşkünlük) oluşan 18 veri içeren bir skala oluşturmuşlardır. Bu araştırmada kullanılan skor tablosu daha önce 220 çocuk üzeinde değerlendirilmiş ve 206'sı (% 94) için uygun bulunmuştur. Herbir soruya verilen cevaplar (sorun yoksa=0, az sorun=1, orta derecede sorun=2 ve büyük sorun=3) değerlendirmeye alınmıştır.

Bununla birlikte skor tablosunun ön yüzü aşağıdaki sorulardan oluşmuştur;

1. Kardeş sayısı:
2. Çocuğun herhangi bir alerjisi var mı?
3. Anne/bakıcı/ebeveyn eğitim durumu:
4. Anne/bakıcı/ebeveyn çalışıyor mu?
5. Çocuk yılda kaç kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor?
6. Çocuk hastayken kaç gün okula devamsızlık yaptı?

Tablo 3.1. CARIFS skor tablosu

	Sorun yok	Az sorunlu	Orta sorunlu	Büyük sorun	Bilmiyor/ tanımlayamıyor
1. İştahsızlık					
2. Uykusuzluk					
3. İrrite, huzursuz, telaşlı					
4. Kendini iyi hissetmeme					
5. Enerjisi yok, yorgun					
6. Oyun oynama isteksizliği					
7. Normalden fazla ağlama					
8. Ekstra tedaviye ihtiyaç olma					
9. Anneye bağımlılık					
10. Baş ağrısı					
11. Boğaz ağrısı					
12. Kas ağrısı					
13. Ateş					
14. Öksürük					
15. Burun tıkanıklığı, akıntı					
16. Kusma					
17. İlgisizlik					
18. Yatma isteksizliği					

3.3. Bakteriyel ve viral analizler

Hastalardan hem boğaz hemde nazofariks sürüntü alınmıştır. Hastalardan alınan üst solunum yolu örnekleri Viral transport taşıma besiyerinde Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Solunum yolu örneklerinden nükleik asit izolasyonu QIAsymphony cihazında (Qiagen, Almanya) yapılmıştır. Nükleik asit ekstraksiyonu sonrası amplifikasyon işlemi multipleks real-time PCR yöntemiyle (The Fast Track Diagnostics Respiratory Pathogen 33, Lüksemburg) ile çalışılmıştır. Alınan sürüntüler uygun taşıma ortamında laboratuvara ulaştırılmış, A grubu beta hemolitik streptokoklar için koyun kanlı agarda ekim ve tanısı yapılmıştır. Yine hastalardan nazofarinks sürüntüleri alınıp viral taşıma ortamında laboratuvara ulaştırılmıştır. Nükleik asit izolasyonu otomatik izolasyon cihazında yapıldıktan sonra ‘real time PCR’ yöntemi ile solunum yolunda etken olan virüsler araştırılmıştır. Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen boğaz sürüntüleri % 5’lik koyun kanlı

agara eküvyon döndürülerek sürülmüştür. Kültürler 18-24 saat 37°C'de inkübe edilmiş, A grubu beta hemolitik Streptokok (AGBHS) olduğu düşünülen kolonilerden öze ile % 5 koyun kanlı agar besiyerine ekim yapılmıştır. Basitrasin (0.04 U) ve trimetoprim/sulfametoksazol (SXT) (1.25 + 23.75 µg) diskleri kullanılarak 37 ºC de 24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Gram pozitif, zincir şeklinde mikroskobik görünüme sahip ve basitrasine duyarlı STX'e dirençli bulunan, lateks aglütinasyon testi (SLIDEX® Strepto Plus, Biomerieux) ile A grubu olarak doğrulan suşlar AGBHS (Streptococcus pyogenes) olarak kabul edilmiştir. The Fast Track Diagnostics Respiratory Pathogen 33 kiti ile influenza A, İnfluenza B, İnfluenza C, İnfluenza A(H1N1) domuz gribi, parainfluenza virüsleri 1, 2, 3 ve 4; coronavirüsler NL63, 229E, OC43 ve HKU1, human metapneumovirüs A ve B, rhinovirus, raspiratory syncytial virüsler A ve B, adenovirus, eneterovirüs, parechovirüs, bocavirüs, siella pneumoniza, Legionella sp. Salmonella sp. ve Haemophilus influenza mikroorganizmalarının nükelik asitleri araştırılmıştır (Huh vd., 2014). Mikrobiyolojik teşhis ve testler ise CLSI (2012**)**, Baron ve Gtes (1979), Borah ve Mahata (2011)'e göre yapılmıştır.

3.4. Kan testi

Tüm vakalardan 5 cc kan örneği alınmış ve bu kan örneklerinde, ASO, CRP ve tam kan sayımı testleri yapılmıştır. Testler Erciyes Üniversitesi Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.5. Gruplar

1. Grup bakteriyel kökenli ÜSYE- Antibiyotik (amoksisilin +klavulanik asit) grubu
2. Grup bakteriyel kökenli ÜSYE- Antibiyotik+ AÜK verilen grup (20-40 g/gün)
3. Grup viral kökenli ÜSYE- antibiyotik/ herhangi bir ilaç verilmeyen grup, plasebo
4. Grup viral kökenli ÜSYE- AÜK verilen grup (20-40 g/gün)

*(3 ve 4. Gruplarda ateş 38 C nin üzerine çıktığında parasetamol 10mg/kg 6 saate bir ve Ibuprofen 5mg/kg 8 saate bir verilmesi önerilmiştir, böyle bir durum var olduğunda skalaya kaydetmeleri istenmiştir.)

Araştırmada kullanılan arı ürünleri karışımı ve plasebo AÜK Altıparmak Şirketi tarafından hazırlanmıştır. Bunun sebebi araştırmanı doğası gereği kalite ve kantite açısından ürünlerin eşdeğer olması plaebonun ise uygulama grubundan farklı görünüme sahip olmamasıdır. AÜK hasta gruplarına günde bir kez (30 kg altındaki çocuklara 20 g/gün, 30 kg üzerindeki çocuklara 40 g/gün) bir kavanoz=25 cc) tüketmeleri istenmiştir (Dozlar 10 günlük porsiyonlar halinde 25 cc lik cam kavanozlarda hazırlanmıştır). Karışımın içeriği % 96.7 bal, % 3 arı sütü, % 0.03 propolis şeklinde hazırlanmıştır. Balın maksimum nem miktarı % 20, serbest asitliği

maksimum 50 meq/kg, HMF değeri maksimum 40 mg/kg, fruktoz+glıkoz içeriği minimum 60 ve sakkaroz içeriği maksimum % 5 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, araştırmada kullanılacak karışımda bulunan bal, arı sütü ve propolisin antibiyotik, pestisit analizleri yapılarak kalıntı riski bulunmadığından emin olunmuştur (bu analiz sonuçları Altıparmak Şti.nden temin edilmiş, ancak rapora dahil edilmemiştir). Antibiyotik ise (Amox+klav 30 mg/kg/gün 2 dozda) şeklinde verilmiştir. Araştırma 10 gün sürmüş, üç günde bir aileler telefonla aranarak takip edilmiştir.

3.6. İstatistiksel analiz

Yaş grubu, cinsiyet, viral/bakteriyel etiyoloji ANOVA ile analiz edilecektir. Spearman korelasyon testi kullanılacak, grup içi korelasyon katsayısı REM “Random Effects Model” kullanılacaktır, skorlar arasındaki varyasyon ise “repeated measures ANOVA” ile hesaplanacaktır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 200 kişi dahil edilmekle birlikte 104 skor tablosunun geri dönüşümü sağlanabilmiştir (% 52). Araştırma boyunca hastalar takip edilmekle birlikte skor tablolarında daha yüksek geri dönüşümün sağlamama sebepleri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

1. Erciyes Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Kayseri ili çevresinde pekçok il (Nevşehir, Sivas, Yozgat, Niğde, K.Maraş vd) ve ilçeden hasta almaktadır. Tedaviyi alan hasta ebeveynleri skorları geri getime imkanları olmadığını bildirmişlerdir.
2. Ebeveynler çeşitli şekillerde skor tablosunun zarar gördüğünü (su döküldü, çocuk yırttı, kaybettik vs.) bildirmişlerdir.
3. Skor tablosunu getirdiklerini ancak başka birimlere (laboratuvar, sekreterya, başka birimler vs) teslim ettiklerini bildirmişlerdir.

Bu nedenle bakteriyel ve viral analizler tüm hastalardan alınan örneklerde yapılmış olmakla birlikte skor değerlendirmeleri yalnız 104 hasta verileri kullanılarak değerlendirilebilmiştir. Gruplar ve katılım frekansı ile yüzdeleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Araştırmaya katılan araştırma gruplarının frekansı ile yüzdeleri

Gruplar	**Frekans**	**%**
1. Antibiyotik (bakteriyel)	27	26.2
2. Antibiyotik+karışım (bakteriyel)	23	21.4
3. Karışım (viral)	29	28.6
4. Plasebo (viral)	25	23.8

Hastaların 59'u erkek (% 56,73) ve 45'i kızdır (% 43.27). Hastaların 11'i (% 11.44) 5 yaşında, 8'i (% 8.32) 6 yaşında, 14'ü (% 14.56) 7 yaşında, 16'sı (% 16.64) 8 yaşında, 18'i (% 18.72)9 yaşında, 14'ü (% 14.56)10 yaşında, 12'si (% 12.48) 11 yaşında ve 11'i (%11.44) 12 yaşındadır. Bu sonuçlara göre araştırma grubunda cinsiyet olarak erkek ve yaş grubu olarak ta 9 yaş grubu diğer gruplara göre daha fazla sayı ile temsil edilmişlerdir.

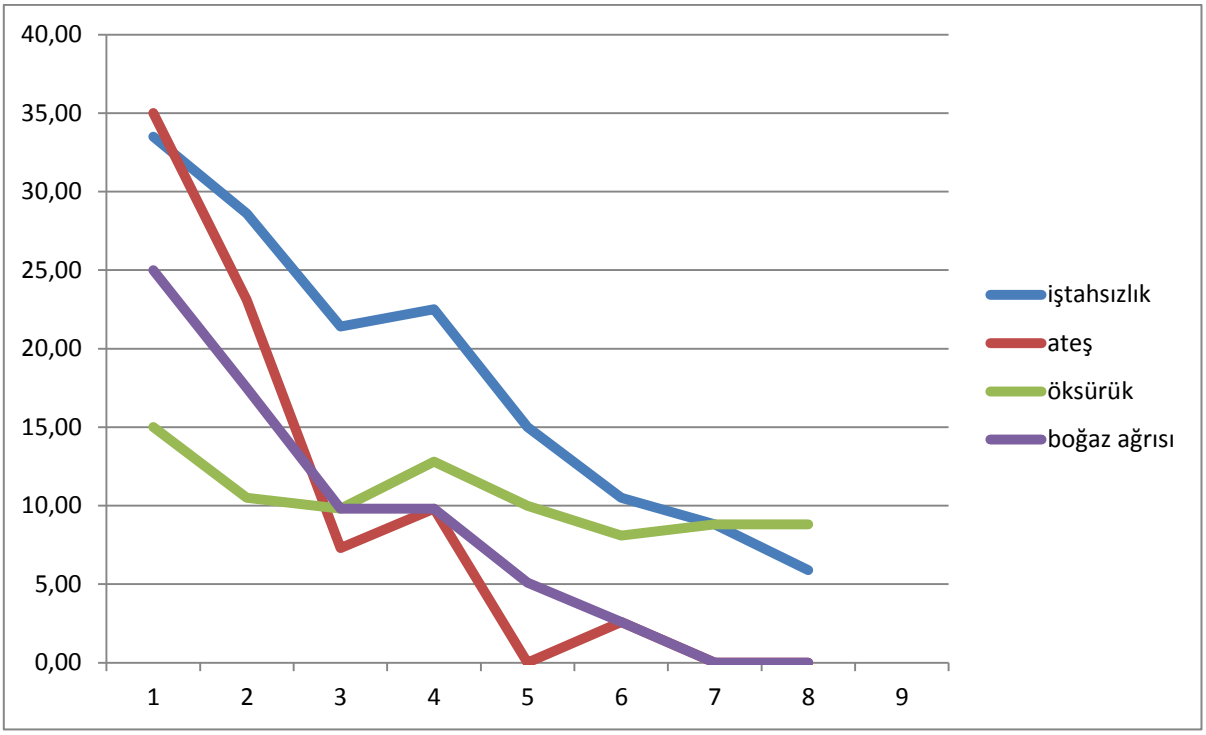
1 Ekim-31 Şubat 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan-Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi'ne başvuran ve ÜSYE teşhisi konulan hastalarda belirlenen şikayetler Tablo 4.2'de ve bu şikayetlerin seyri Şekil 4.1'de verilmiştir. Bu şikayetler; ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kusma, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, kulak ağrısı, bulantı, karın ağrısı, halsizlik, burun akıntısı ve bunların bir ya da bir kaçının bir arada olduğu şikayetlerden oluşmuştur.

Araştırmaya katılan hastalar için oluşturulan sekonder faktörler hakkında verilen cevaplar değerlendirildiğinde; hasta ebeveynlerinin % 78.1'inin çalışmadığı ve % 34.7'sinin ilkokul

mezunu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hasta çocukların %77.1'inin herhangi bir alerjisi olmadığı ancak % 53.5 oranında evlerinde sigara içildiği de tespit edilmiştir. Hastaların EBV negatif olma durumu ise % 98.3 tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. ÜSYE hasta şikayetleri

No	**Şikayet/ler**	**%**
1	Ateş	26.9
2	Ateş, öksürük	21.8
3	Ateş, boğaz ağrısı	14.1
4	Boğaz ağrısı, öksürük	6.4
5	Ateş, boğaz ağrısı, öksürük	5.1
6	Ateş, öksürük, kusma	3.8
7	Ateş, kusma	3.8
8	Burun tıkanıklığı, ateş	2.6
9	Ateş, boğaz ağrısı	2.6
10	Boğaz ağrısı, baş dönmesi, ateş	2.6
11	Karın ağrısı	1.3
12	Bulantı	1.3
13	Ateş, öksürük, kulak ağrısı	1.3
14	Boğaz, kulak ağrısı	1.3
15	Ateş, halsizlik, mide bulantısı	1.3
16	Ateş, burun akıntısı	1.3
17	Kulak ağrısı	1.3
18	Kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, ateş	1.3
19	öksürük	1.3



Şekil 4.1. ÜSYE çocuklarda temel şikayetlerin 10 gün boyunca seyri

Tablo 4.3. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplar ve genel muayene bulguları

Anket soruları	**Frekans**
EBV testi	
Negatif	98.3
Pozitif	1.7
Evde sigara içiliyor mu?	
Evet	46.5
Hayır	53.5
Çocuğun alerjisi var mı?	
Evet	22.9
Hayır	77.1
Annenin eğitim durumu	
İlkokul	34.7
Ortaokul	16
Lise	26.7
Ön lisans	1.3
Lisans	21.3

Annenin çalışma durumu	
Evet	21.9
Hayır	78.1
Genel durum	
Iyi	100
BB	
Problem yok	100
KVS	
Problem yok	100
SS	
Problem yok	100
Batın	
Problem yok	100
NMS	
Problem yok	100

Ayrıca araştırmaya katılan gönüllü hastaların kardeş sayısı 0-4 arasında değişirken hastayken okula devamsızlıkları 0-5 gün arasında bir yılda geçirdikleri ÜSYE sayısı ise 1-10 arasında olduğu, hastayla ilgilenen ebeveyn (anne) yaşı 24-63 arasında olduğu belirlenmiştir. Hastaların vücut ağırlığı 13-45 kg arasında değişirken hastaneye başvurduklarında ateş ölçümleri 36.5-37.7 ^{o}C arasında değişiklik göstermiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplar

	Ortalama	**Median**	**Standart Sapma**	**Minimum-maksimum**
Kardeş sayısı	1.99	2	0.91	0-4
Okula devamsızlık	4.15	3	4.42	0-15
Hastalık sayısı	4.32	4	2.36	1-10
Anne yaşı	35.73	35	6.54	24-63
ateş	37.5	37.7	1.11	35-39.4
Vücut ağırlığı	22.8	21	7.38	13-45

Hastaların hastaneye başvurduklarında ilk gün alınan kan örneklerinde kan değerleri Tablo 4.5. ‘te verilmiştir.

Tablo 4.5. ÜSYE hastalarının kan değerleri

Kan değerleri	Ortalama	Median	Standart Sapma	Minimum-maksimum
CRP	26.84	12.7	33.25	3.18-149
ASO	268.29	188	282.64	47.5-1490
WBC (beyaz küre	10.38	8.62	5.85	2.5-29.60
HGB(hemoglobin)	12.93	12.9	0.95	9.6-14.8
PLT (Platelet)	269.9	267	87.5	26-559
NE (%) nötrofil	65.7	66.4	15.03	31.7-89.7
EO (%) eozinofil	0.84	0.4	1.11	0-4.9
LY (%) lenfosit	24.31	21.05	13.3	5.5-54.7
BA (%) bazofil	0.27	0.2	0.22	0-1.5
MO (%) monosit	7.31	6.5	7.52	3.1-66
LUC (%)	2.38	1.95	1.92	0.6-12.8
Nötrofil	7.33	5.31	5.34	1.01-26.54
LY lenfosit	2.18	1.99	1.26	0.44-7.22
MO monosit	0.63	0.58	0.32	0.16-1.35
EO eozinofil	0.08	0.04	0.11	0.-0.71
BA bazofil	0.03	0.02	0.03	0.-0.22
LUC boyanmamış	0.21	0.18	0.21	0-1.62
RBC eritrosit sayı	4.77	4.81	0.68	0.12-4.58
NBRC (%)	0.21	0	0.88	0-4.96
NBRC	0.01	0	0.05	0-0.3
HCT hematoktit	38.22	38.35	5.53	0-45.2
MCV eritrosit vol	79.94	80.85	6.62	40.7-92.6
MCH ort eritrosit	27.60	26.8	6.89	20.2-82
MCHC ort erit kon	33.19	33.25	1.32	27.5-35.6
CHCM ölçülenEK	33.31	33.4	1.38	29.9-36.5
CH eritrosit Hb	26.75	26.7	1.86	20.1-31.1
RDW eritrosit dağ	14.39	13.95	1.74	12.1-25.4
HDW Hb dağılım	2.86	2.68	1.39	2.31-14
MPW ort plat vol	6.88	6.85	0.80	2.4-8.6
PCTplatekrit	0.32	0.19	1.11	0.1-9.3
PDW plt dağ gen.	45.72	46.05	8.55	0.2-61.4

Bununla birlikte kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştıması Tablo 4.6'da verilmiştir ve bu değişkenler açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.6. Kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırması

	Gruplar				
	BAK A+K ***n* (%)**	**BAK A** ***n* (%)**	**VİR K** ***n* (%)**	**VİR P** ***n* (%)**	*p*
EBVvca					
Negatif	16 (100)	11 (100)	18 (94.7)	12 (100)	1.000
Pozitif	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	
Sigara					
Evet	10 (55.6)	5 (31.3)	12 (57.1)	6 (37.5)	0.320
Hayır	8 (44.4)	11 (68.8)	9 (42.9)	10 (62.5)	
Alerji Durumu					
Var	6 (35.3)	3 (17.6)	4 (20.0)	3 (18.8)	0.608
Yok	11 (64.7)	14 (82.4)	16 (80)	13 (81.3)	
Anne Eğitim					
İlköğretim	2 (10.0)	5 (29.4)	9 (42.9)	10 (58.8)	0.194
Ortaokul	5 (25.0)	3 (17.6)	3 (14.3)	1 (5.9)	
Lise	6 (30.0)	5 (29.4)	5 (23.8)	4 (23.5)	
Önlisans	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lisans	7 (35.0)	3 (17.6)	4 (19.0)	2 (11.8)	
Anne İş					
Çalışıyor	4 (22.2)	4 (23.5)	5 (25.0)	3 (16.7)	0.962
Çalışmıyor	14 (77.8)	13 (76.5)	15 (75.0)	15 (83.3)	

Normal dağılım göstermeyen değişkenler için karşılaştırmalar yapılmıştır. Kardeş sayısı, okula devamsızlık, bir yıl boyunca geçirdiği ÜYE sayısı, anne yaşı, ateş ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Gruplar kan değerleri açısından karşılaştırıldığında; CRP, WBC, nötrofil, eozinofil, MCH, CH, PCT açısından gruplar arasındaki fark istatistki olarak önemli bulunmuştur (p<0.05). CRP ve WBC ve nötrofil değerleri BAK A+K ile BAK A yani bakteriyel sebepli ÜSYE hasta gruplarında yüksek bulunurken eozinofil, MCH ve CH diğer gruplara göre VİRK grubunda en yüksek VİRP grubunda en düşük bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında; viral sebepli ÜSYE hasta gruplarında PCT değeri daha yüksek bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar				
	BAK A+K	**BAK A**	**VİR K**	**VİR P**	
	***M* (*min-max*)**	***M* (*min-max*)**	***M* (*min-max*)**	***M*(*min-max*)**	***p***
Kardeş Sayısı	2 (0-4)*	2 (1-4)	2 (0-4)	2 (1-3)	0.967
Okula devamsız	4 (2-7)	2 (0-10)	3 (1-10)	3 (2-15)	0.114
Hastalık Sayısı	4 (2-10)	3 (1-10)	4 (1-10)	4.5 (2-8)	0.999
Anne yaşı	34.7 (27-43)	36.3 (24-63)	38.11 (29-46)	35.06 (25-48)	0.605
Ateş	37.9 (36-39.4)	37.06 (36-38.4)	37.61 (35-39.3)	37.41 (36-38.8)	0.314
Vücut Ağırlığı	26.64 (18-44)	23.71 (17-32)	20.86 (17-28)	22.13 (13-45)	0.540
CRP	25.9 (3.3-149)[a**]	20.9 (3.3-147)[a]	11.8 (3.2-106.)[b]	10.7 (3.3-65.4)[ab]	<0.001
ASO	276.69 (47.5-670)	345.18 (47.5-1490)	218.86 (47.5-387)	186.86 (47.5-421)	0.740
WBC (beyaz küre)	12.28 (5.2-29.6)[a]	12.82 (4.55-20.78)[a]	8.31 (2.5-25.4)[b]	8.39 (3.53-16.33)[b]	0.017
HGB (Hemoglobin)	12.94 (9.6-14.8)	12.91 (11-14)	13.04 (12-14.6)	12.81 (11.4-14)	0.919
PLT (Platelet)	300 (158-559	299 (181-434)	250.08 (26-472)	231.13(131-340)	0.048
NE% (Nötrofil)	70.96 (42.1-89.7)	69.08 (36.3-85.4)	59.84 (31.7-88.7)	63.96 (47.4-84.2)	0.094
EO%(Eozinofil)	0.85 (0-4.7)	0.49 (0-1.8)	1.44 (0-4.9)	0.39 (0.1-1.1)	0.056
LY% (Lenfosit)	18.91 (5.5-43.5)	22.46 (7.8-54.7)	28.6 (6.9-52.0)	26.7 (8.6-41.4)	0.087
BA % (Bazofil)	0.27 (0-0.6)	0.27 (0.1-0.7)	0.30 (0.1-1.5)	0.25 (0.1-0.6)	0.914
MO % (Monosit)	10.05 (3.8-66)	5.76 (3.5-9.9)	6.59 (3.1-12.4)	6.42 (3.5-8.7)	0.289
LUC %	1.89 (0.6-3.6)	1.94 (0.7-5.4)	3.23 (1-12.8)	2.28 (1.5-4.3)	0.110
Nötrofil	9.51 (2.21-26.54)[ab]	9.30 (2.01-17.74)[a]	5.29 (1.01-21.97)[b]	5.49 (2.13-12.12)[ab]	0.010
LY (Lenfosit)	1.92 (0.79-3.39)	2.47 (0.71-6.65)	2.21 (0.56-7.22)	2.13 (0.44-4.21)	0.957
MO (Monosit)	0.75 (0.31-1.33)	0.73 (0.18-1.24)	0.53 (0.16-1)	0.54 (0.19-1.35)	0.068
EO (Eozinofil)	0.07 (0-0.25)[ab]	0.05 (0-0.21)[ab]	0.13 (0.01-0.7)[a]	0.03 (0-0.09)[b]	0.026

BA (Bazofil)	0.29 (0.01-0.09)	0.03 (0-0.08)	0.03 (0-0.22)	0.18 (0.08-0.34)	0.071
LUC (boyan mamış hücre)	0.21 (0.06-0.62)	0.22 (0.07-0.83)	0.23 (0-1.62)	4.86 (4.39-5.6)	0.347
RBC (Eritrosit sayısı)	4.89 (4.34-5.51)	4.88 (4.16-5.39)	5.26 (0.12-5.48)	5.08 (4.39-5.6)	0.069
HCT (hematokrit)	39.11 (31.4-45.2)	39.13 (33.7-44.5)	36.73 (0-43.1)	38.25 (34.2-43.6)	0.792
MCV (ort. Eritrosit volüm)	80.02 (66.4-87.2)	80.21 (70.2-90.1)	80.05 (40.7-92.6)	79.43 (74-87.1)	0.409
MCH (ort. Eritrosit Hb)	26.48 (20.2-29.8)[ab]	26.47 (22.9-29.2)[a]	30.37 (25.7-82)[b]	26.4 (24.3-28)[a]	0.032
MCHC (ort erit Hb kons)	33.09 (30.5-34.4)	33.04 (31.3-34.9)	33.39 (27.5-35.6)	33.24 (31-34.7)	0.488
CHCM (ölçülen erit Hb kons.)	32.65 (30.6-34.4)	33.56 (29.9-35.6)	33.53 (30-36.5-)	33.51 (31.1-34.8)	0.105
CH (eritrosit Hb)	25.98 (20.1-28.5)[a]	26.79 (20.9-31.1)[ab]	27.59 (24.3-31.1)[b]	26.47 (24.1-28.9)[a]	0.046
RDW (eritrosit dağlım geniş.)	14.52 (13-18.4)	14.11 (12.8-16.4)	14.64 (12.4-25.4)	14.22 (12.1-16.9)	0.728
HDW (Hb dağılım geniş.)	2.69 (2.34-3.14)	2.66 (2.34-3.1)	3.30 (2.31-14)	2.68 (2.31-3.08)	0.657
MPV (ort. Platelet vol.)	6.77 (6-7.8)	7.13 (6.4-8.4)	6.85 (2.4-8.6)	6.79 (5.4-7.8)	0.196
PCT (Platekrit)	0.2 (0.11-0.34)[a]	0.2 (0.14-0.32)[a]	0.64 (0.11-9.3)[b]	0.16 (0.1-0.22)[b]	0.013
PDW (Platelet dağlım geniş.)	45.36 (34.2-54.2)	47.36 (31.7-57.7)	45.91 (0.2-61.4)	44.14 (34.5-56.5)	0.352
Sedimantasyon	17.5 (2-53)	22.17 (2-54)	20.02 (2-68)	16.30 (4-40)	0.950

*: Değerler; ortalama (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir.

**:Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak farklı grupları temsil etmektedir ($p<0.05$).

Normal dağılım gösteren değişkenler için karşılaştırmalar değerlendirildiğinde annenin yaşı, ateş, hemoglobin ve RBC (kırımızı kan hücresi) açısından istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Platelet sayısı açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunurken bakteriyel sebepli ÜSYE hasta gruplarında en yüksek değer VİRP grubunda ise en düşük değer tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar				p
	BAK A+K	**BAK A**	**VİR K**	**VİR P**	
Annenin yaşı	34.7±4.4*****	36.3±9.5	39.0±5.2	35.1±6.2	0.605
Ateş	37.9±1.2	37.1±0.9	37.6±1.3	37.4±0.9	0.314
Hgb hemoglobin)	12.9±1.3	12.9±0.9	12.9±0.8	12.8±0.7	0.919
PLT (paltelet)	300±105 [a]******	299±66 [a]	250±93 [ab]	231±54 [b]	**0.048**
RBC (eritrosit)	4.88±0.35	4.88±0.35	4.49±1.11	4.89±0.36	0.211

*: Değerler; ortalama±Standart Hata şeklinde ifade edilmiştir.

****:**Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak farklı grupları temsil etmektedir (p<0.05).

Hastalardan izole edilen örneklerde teşhis edilen bakteriler; *Staphylococcus aureus (S.aureus,* 71 hastada*), Haemophilus influenzae (H. influenzae,* 60 hastada*), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae,* 52 hastada*), Moraxella catarrhalis (M. catarrhalis,* 89 hastada*), Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia,* 11 hastada*) ve Mycoplasma pneumonia (M. pneumonia,* 1 hastada*)* iken virüsler; İnfluenza A (H1N1)=Domuz Gribi (32 hastada), İnfluenza A =Domuz gribi dışındaki influenza A türleri (12 hastada), İnfluenza B (17 hastada), İnfluenza C (3 hastada), Rhinovirüs, (36 hastada), Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), 11 hastada), Adenovirüs (21 hastada), Human Metapneumovirus (6 hastada), Human parainfluenza virus 1 (HPIV1, 6 hastada), Human parainfluenza virus 3 (HPIV3, 3 hastada), Human parainfluenza virus 4 (HPIV4, 3 hastada), Human bocavirus (HBoV, 15 hastada), Coronavirüs 229E (2 hastada), Coronavirus HKU1, Coronavirus OC43 (3 hastada) Coronavirus NL63 (1 hastada), Enterovirüs mantarlar ise *Pneumocystis jiroveci* (1 hastada) olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak 6 bakteri 16 virüs ve 1 mantar tespit edilmiştir.

En fazla sayıda teşhis edilen bakteri *Moraxella catarrhalis (% 44.5) onu S. aureus (% 35.5), H. influenzae (% 30), S. pneumoniae (% 26), K. pneumonia (%5.5) ve M. pneumonia (% 0.5) takip etmiştir. En fazla sayıda teşhis edilen virus ise % 18 ile rhinovirüstür. Onu H1N1 (% 16),* Adenovirüs (% 10.5), İnfluenza B (%8.5), HBoV (% 7.5), İnfluenza A (% 6), RSV (% 5.5), Coronavirus HKU1 (% 3), HPIV1 (% 3), HPIV3 (% 1.5), HPIV4 (%1.5), İnfluenza C (% 1.5), Coronavirus OC43 (%1.5), Coronavirüs 229E (%1) Coronavirus NL63 (%1.5) ve enterovirus (%0.5) olmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ÜSYE hastalarından izole edilen bakteri ve virüsler

No	Mikroorganizma
1	*S. aureus*
2	*K. pneumoniae, H. influenzae*
3	*K.pneumoniae, S. pneumoniae, Rhinovirus*
4	*S. aureus*
5	Ø
6	Human para influenza 3 (HPIV3), adenovirus
7	*M. catarrhalis*
8	Coronavirus 229E, *M. catarrhalis*, Adenovirüs
9	Influenza (H1N1), H. influenzae
10	Human Bocavirus (HBoV), *H. influenzae*
11	*M. catarrhalis*
12	*M. catarrhalis*
13	*M. catarrhalis*
14	*H. influenzae, S. pneumoniae*
15	Adenovirus, Rhinovirus
16	*K. pneumoniae*, Rhinovirus
17	Adenovirus
18	*S. aureus*, Adenovirus
19	*M. catarrhalis, S. aureus*, Adenovirus, *H. influenzae*
20	*H. influenzae*
21	*M. catarrhalis*
22	Ø
23	*M. catarrhalis*
24	*M. catarrhalis*
25	*H. influenzae*
26	Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), *M. catarrhalis*
27	İnf A (H1N1), *S. aureus, M. catarrhalis* Adenovirüs
28	*K. pneumoniae, H. influenzae*, HPIV, *S. aureus*
29	*M. catarrhalis, S. aureus*
30	*M. catarrhalis, S. aureus, H. influenzae*
31	*S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae*, Adenovirus
32	Adenovirus
33	*S. aureus*, Adenovirus
34	*M. catarrhalis, H. influenzae*, Rhinovirus
35	*S. aureus, Adenovirus, H. influenzae*
36	*Adenovirus*
37	*M. catarrhalis, H. influenzae, S. pneumoniae*
38	*M. catarrhalis*
39	*S. aureus, H. influenzae*

40	HPIV 3, Rhinovirus
41	*M. catarrhalis, S. Pneumoniae, S. aureus*
42	*M. catarrhalis, S. aureus, H. İnfluenzae*, Coronavirus OC43, *S. pneumoniae*
43	*S. aureus, H. influenzae*, HBoV
44	HBoV, İnfluenza B, Coronavirus OC43, *H. influenzae, S. pneumoniae*
45	*M. catarrhalis, H. influenzae*, İnfluenza B
46	*M. catarrhalis, H. İnfluenzae, S. pneumoniae*, Human Metapneumovirus
47	HBoV, K. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae
48	*M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. aureus*
49	*K. pneumoniae, S. pneumoniae*, İnfluenza B, Human Metapneumovirus
50	HBoV, S. aureus, *H. influenzae*
51	*S. aureus, M. catarrhalis, H. influenzae*
52	*H. influenzae*
53	*S. aureus, H. influenzae*, Adenovirus, Rhinovirus
54	*M. catarrhalis, S. Pneumoniae, H. İnfluenzae*, İnfluenza B
55	*S. aureus, M. catarrhalis*, İnfluenza B
56	Influenza A (H1N1), *S. aureus*
57	HBoV, *S.pneumoniae*
58	*S. aureus, H. influenzae*, Adenovirus, İnfluenza C
59	Influenza A (H1N1), *S.aureus, M. catarrhalis, S.pneumoniae*
60	*M. catarrhalis*, HBoV, Rhinovirus, *S.pneumoniae, H. influenzae*
61	*S.aureus, H. influenzae K. pneumoniae,* İnfluenza B
62	İnfluenza B, *S.pneumoniae, H. influenzae*
63	Coronavirus OC43
64	Ø
65	*M. catarrhalis*, İnfluenza B, HBoV
66	Influenza A (H1N1), H. influenzae, *K. pneumoniae*
67	RSV
68	Influenza A (H1N1), *S. aureus, K. pneumoniae*
69	Influenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
70	*S. aureus,* İnfluenza B
71	İnfluenza B
72	*S. aureus, H. influenzae*
73	*M. catarrhalis*, İnfluenza B, *H. influenzae*
74	HBoV, *S. aureus*
75	*S. pneumoniae*, Rhinovirus
76	*S. aureus*
77	*S. aureus, M. catarrhalis*
78	İnfluenza A (H1N1)
79	İnfluenza B
80	İnfluenza B, *S. aureus, H. influenzae*

81	İnfluenza B
82	Rhinovirus, *S. pneumoniae*
83	*M. catarrhalis, S. pneumoniae*
84	*M. catarrhalis*
85	*H. influenzae*
86	Rhinovirus
87	*M. catarrhalis, H. influenzae*
88	Ø
89	*S. aureus*, İnfluenza B
90	*S. aureus, S. pneumoniae*, Rhinovirus
91	*S. aureus*, İnfluenza B
92	*S. aureus, S. pneumoniae, M. catarrhalis*
93	*S. aureus, M. catarrhalis*, Adenovirus
94	Rhinovirus, İnfluenza B, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*, Adenovirus
95	*S. pneumoniae*, Adenovirus
96	Ø
97	*S. aureus, M. catarrhalis*, Rhinovirus
98	HBoV, *Pneumocystis jiroveci, M. catarrhalis*
99	*S. pneumoniae, M. catarrhalis S. aureus, H. influenzae*
100	İnfluenza A, Rhinovirus
101	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
102	İnfluenza A, *M. catarrhalis*
103	İnfluenza A
104	İnfluenza A
105	*S. pneumoniae*, Coronavirüs NL63
106	*S. aureus*, H. influenzae, *M. catarrhalis*
107	İnfluenza A, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
108	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
109	RSV, Human Metapneumovirus, *M. catarrhalis*
110	HBoV, *S. aureus, M. catarrhalis*
111	*M. catarrhalis*, HBoV, *S. pneumoniae*
112	İnfluenza A (H1N1), *S. aureus*
113	Ø
114	*S. aureus, M. catarrhalis*, HPIV4, Rhinovirus
115	Coronavirus HKU1, *S. aureus*, HBoV, *H. influenzae*
116	İnfluenza A (H1N1), *S. pneumoniae*
117	İnfluenza A (H1N1), *H. influenzae*
118	İnfluenza A (H1N1), Rhinovirus Coronavirus HKU1, *S. pneumoniae, M. catarrhalis, , H. influenzae*
119	RSV, *S. aureus, M. catarrhalis*, Adenovirus, *H. influenzae*
120	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
121	*M. catarrhalis*, Adenovirus

122	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*, Human Metapneumovirus
123	RSV, *M. catarrhalis*
124	RSV, *M. catarrhalis, S. pneumoniae, H. influenzae*
125	İnfluenza A (H1N1), Coronavirus HKU1, RSV, *H. influenzae*
126	*M. catarrhalis*, Rhinovirus
127	İnfluenza A (H1N1), Rhinovirus, *S. aureus, M. catarrhalis*
128	Human Metapneumovirus, İnfluenza C
129	Rhinovirus, *S. pneumoniae*
130	İnfluenza A (H1N1), *S. pneumoniae*
131	HPIV1, *S. aureus, H. influenzae*
132	Influenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
133	*S. aureus, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
134	Rhinovirus
135	İnfluenza A (H1N1), *K. pneumoniae H. influenzae*
136	İnfluenza A, *S. pneumoniae*
137	Rhinovirus, *S. pneumoniae, H. influenzae*
138	İnfluenza A, *S. aureus, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
139	RSV
140	Coronavirus HKU1
141	HPIV4, *S. pneumoniae M. catarrhalis, H. influenzae*
142	İnfluenza A (H1N1), Coronavirus HKU1, *S. aureus, H. influenzae*
143	HPIV1, *S. aureus, H. influenzae*
144	Rhinovirus, *S. aureus, H. İnfluenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
145	Adenovirüs
146	Rhinovirus, *S. aureus, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
147	Rhinovirus HBoV, İnfluenza C, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
148	*M. catarrhalis, H. influenzae*
149	*M. catarrhalis, H. influenzae, S. pneumoniae*
150	*H. influenzae*
151	Ø
152	S. aureus
153	*S. aureus, M. catarrhalis*, Coronavirus HKU1
154	*S. aureus*
155	*S. pneumoniae*
156	Enterovirüs, Rhinovirüs, *H. influenzae*
157	HPIV1, *S. aureus*, Coronavirus HKU1, *K. pneumoniae*
158	HPIV3, *M. catarrhalis*
159	Ø
160	*M. catarrhalis, H. influenzae*
161	*S. aureus, M. catarrhalis*, Rhinovirüs
162	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis H. influenzae*, Rhinovirüs

163	S. aureus, M. catarrhalis, Rhinovirüs, RSV, *S. pneumoniae*
164	*M. catarrhalis*, RSV, *S. pneumoniae*
165	*S. aureus, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
166	*S. aureus*, Rhinovirüs, HPIV4
167	*S. aureus*, Rhinovirüs, Adenovirüs
168	*S. aureus*, Rhinovirüs, İnfluenza C
169	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
170	*S. aureus*
171	Ø
172	*M. catarrhalis, S. pneumoniae*
173	İnfluenza A (H1N1), *S. aureus, M. catarrhalis*
174	*S.aureus, S. pneumoniae, H. influenzae*
175	*S. aureus, M. catarrhalis, S. pneumoniae*
176	HPIV1, *M. catarrhalis*, Rhinovirüs
177	*S. aureus*
178	*M. catarrhalis*, Rhinovirüs, *S. pneumoniae*
179	Ø
180	HPIV1, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
181	İnfluenza A (H1N1), HBoV, *M. catarrhalis, H. influenzae*
182	İnfluenza A (H1N1), Coronavirus HKU1, *S. aureus*
183	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
184	Ø
185	RSV, *M. catarrhalis*
186	İnfluenza A (H1N1), *M. catarrhalis*
187	İnfluenza A, *S. aureus*
188	*S. aureus, M. catarrhalis*, Rhinovirüs
189	Human Metapneumovirus
190	Ø
191	Ø
192	İnfluenza A, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
193	Coronavirüs 229E, *M. catarrhalis*
194	İnfluenza A, *H. influenzae*
195	İnfluenza A, Rhinovirüs
196	İnfluenza A, Rhinovirüs, *M. catarrhalis, S. pneumoniae*
197	İnfluenza A (H1N1), *S. aureus, M. catarrhalis*
198	Ø
199	*H. influenzae*
200	İnfluenza A, *S. pneumoniae*

Araştırmada 10 gün boyunca hasta ebeveynlerinden alınan skorlama tablosuna göre Gün x gruplar için p değeri 0.030 bulunmuş ve Tablo 4.10'da verilmiştir. General linear model sonuçlarına göre gruplar ile ölçümler arasındaki etkileşim istatistiki olarak anlamlıdır. Grupların gün puanlarına (skorlarına) göre; 1. ve 3. gün skor değerleri birbirine benzerdir. 2. günde BAK A grubu skor değeri VİR K grubuna göre istatistiksel olarak yüksek iken gruplar benzerdir. 4. günde VİR K grubu skor değeri BAK A ve VİR P gruplarına göre düşüktür. 5 ve 6. günlerde BAK A grubu skor değeri VİR K grubuna göre yüksek iken iğer gruplar benzerdir. 7, 8, ve 9. günlerde VİR P, VİR K ya göre yüksektir ve diğer gruplar benzerdir.10. günde VİR P grubu BAK A+K ve VİR K gruplarına göre yüksek iken diğer gruplar benzerdir.

Sonuç olarak ikinci günde rakamsal olarak skorun düştüğü görülmekle birlikte 4. gün VİR K grubundaki skor düşüklüğü dikkat çekicidir. Dördüncü günü takip eden günlerde de VIR K grubunda skor düşüklüğü hem VİR P hemde bakteriyel sebepli ÜSYE hasta gruplarında istatistiki anlamda önemli dercede düşük bulunmuştur.

Tablo 4.10. Her bir gün için gruplar arası karşılaştırmalar

	Gruplar				***p***
	BAK A+K	**BAK A**	**VİR K**	**VİR P**	
1. gün	21.2±2.8[*]	26.5±2.62	17.3±2.0	22.4±2.9	0.099
2. gün	16.0±2.5[ab**]	25.9±3.2[a]	13.2±2.1[b]	19.7±2.9[ab]	0.008
3. gün	11.9±2.2	18.8±2.7	10.1±2.1	16.1±2.9	0.061
4. gün	10.1±2.1[ab]	17.0±2.4[a]	6.2±1.2[b]	15.9±2.6[a]	0.001
5. gün	10.7±2.7[ab]	13.8±2.3[a]	5.0±1.2 [b]	12.4±2.3[ab]	0.023
6. gün	7.3±2.1[ab]	12.5±2.3[a]	5.2±1.3[b]	11.5±2.4[ab]	0.030
7. gün	6.2±1.7[ab]	9.5±1.8[ab]	4.5±1.1[a]	12.4±2.6[b]	0.014
8. gün	6.6±1.8[ab]	7.6±1.7[ab]	4.1±1.0[a]	12.3±2.7[b]	0.019
9. gün	5.1±1.7[ab]	5.7±1.3[ab]	2.8±0.9[a]	10.5±2.7[b]	0.016
10. gün	3.5±1.0[a]	4.3±1.2[ab]	1.8±0.7[a]	9.9±2.6[b]	0.002

[*]: Değerler; ortalama±Standart Hata şeklinde ifade edilmiştir.

[**]:Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak farklı grupları temsil etmektedir ($p<0.05$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmada randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneme düzeni kullanılmış ve başlangıçta 200 hastayla çalışmaya başlanmasıyla birlikte 104 hastanın sonuçları değerlendirilebilmiştir. Araştırma boyunca hastalar takip edilmekle birlikte (telefon görüşmeleri ile) yüksek oranda geri dönüşümün sağlanamamasının sebepleri; ERÜ Mustafa Eraslan-Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi'nin perifer il ve ilçelerden yoğun hasta alması nedeniyle skor tablolarını getirememeleri, skor tablolarının zarar görmüş olması, skor tablolarını ebeveynlerin doldurmayı unutması, başka biirmlere teslim etmemeleri yada kaybetmeleridir. Bu sebeplerin temel nedeni muhtemelen ebeveynlerin büyük kısmının eğitim seviyesinin düşük olması ile ilgili olup hasta çocuk iyileşme gösterdikten sonra takip kısmını önemsememelerindendir. Bununla birlikte benzer çalışmalar (klinik çalışmalar) değerlende katılımcı sayısının çok düşük olmadığı da görülmektedir. Nitekim, Paul vd. (2007) tarafından yapılan üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş çocuklarda uyuma zorluğu ve gece öksürüğünün azaltılması ile ilgili kısmen double-blind randomize çalışmada 105 çocuk yer almıştır. Benzer çalışmlarda; Shadkam vd. (2010) nın çalışmalarında 24-60 aylık yaşta 139 çocuk, Oduwole vd. (2014) nda 2-18 yaş arası 265 çocukta, Cohen vd. (2012)'da 1-5 yaş arası 300 çocukta, Marchisio vd. (2010) propolis ve çinko solusyonun etkisinin incelediği araştırmada 1-5 yaş arasında 122 çocukta, Sopo vd. (2014) nın çalışmasında 134 çocukta Naveed vd. (2013) araşırmalarında 1-6 yaş arası 39 çocukta Pourahmed ve Sobanian (2009) da 60 hasta üzerinde Naveed vd. (2013) nın araştırmalarında ÜSYE teşhisi konulmuş 1-6 yaş arası 60 hastada araştırmalara katlım sağlanmıştır. Bu sebeple klinik araştırmalarda başlangıçta hasta sayısının yüksek tutlmasının önemli olduğunu vurgulamak gerekmektedir.

Yapılan araştırmalarda ve derlemelerde özellikle Cochrane derlemelerinde sekonder faktörlerin gözardı edilmesi araştırmaların önemli bir eksiği olarak vurgulanmaktadır. Bu araştırmada bu değişkenler açısından önemli fark bulunmamakla birlikte çok sayıda faktör değerlendirilmiştir. Benzer şekilde ÜSYE ile ilgili yapılan çalışmaların önemli bir kısmında her ne kadar iyileşme 8-10 gün arasında gerçekleşse de (Cohen vd., 2012) tam etkinin görülmesi için araştırma süresinin kısa tutulmasının sonuçları etkilileiği belirtilmektedir. Bu araştırmada 10 gün süresince değerlendirme bu açıdan yeterli görülmüştür.

Araştırmaya başlangıçta katılan ÜSYE tonsillofarenjit teşhisi konulan 200 hastadan izole edilen mikroorganizmalar teşhis edilmiştir. Araştırma sonucunda 6 bakteri 16 virüs ve 1 mantar tespit edilmiştir. En fazla sayıda teşhis edilen bakteri *Moraxella catarrhalis* (% 44.5) iken onu *S. aureus* (% 35.5), *H. influenzae* (% 30), *S. pneumoniae* (% 26), *K. pneumonia* (% 5.5) *ve M. pneumonia* (% 0.5*) takip etmiştir.* En fazla sayıda teşhis edilen virus ise *% 18* ile *rhinovirüstür. Onu H1N1 (% 16),* Adenovirüs (% 10.5), İnfluenza B (% 8.5), HBoV (% 7.5),

İnfluenza A (% 6), RSV (% 5.5), Coronavirus HKU1 (% 3), HPIV1 (% 3), HPIV3 (% 1.5), HPIV4 (% 1.5), İnfluenza C (% 1.5), Coronavirus OC43 (% 1.5), Coronavirüs 229E (% 1) Coronavirus NL63 (% 1.5) ve enterovirus takip etmiştir.

Viral orijinli ÜSYE'nın büyük çoğunluğunun rhinovirus, parainfluenza virus, coronavirus, adenovirus, respiratory syncytial virus ve influenza virus olduğu bildiirlmektedir (Clarke vd., 2004; Lykova vd., 2003). Virüsler dışında ÜSYe'ye sebep olan bakteriyel patojenler ise *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Streptococcus pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve bazı Enterobacteriaceae olarak belirtilmektedir. (Isenberg ve D-Amato, 1985; Ndip vd., 2003). Rhinovirus; tek zincirli bir RNA virustur, 100 den fazla antijenik antijenik tipi vardır, çocuk ve yetişkinlerde ÜSYE'nin en yaygın sebebidir (Turner, 2007). Rhinovirusün kültüre alınması zor olduğu için sadece sensitive ve spesifik revers traskriptaz polimeraz zincir reaksiyon teknikleri ile doğal hikaye dökümante edilmektedi. Pappas vd. (2008) Amerika'da yaptıkları bir survey de 5-15 yaşları arasındaki çocuklardan 81 vaka 10 gün boyunca takip edilmiş ve vakaların 37'sinde (% 50) rinovirüs tespit edilmiştir. En yaygın belirtileri öksürük ve aksırık en yaygın semptomları ise tıkanıklık ve göz yaşarmasıdır. Rinovirüs tarafından sebep olunan solunum yolu enfeksiyonalarının hastaneye alınan çocuklarda gözlenmesi ile ilgili iki araştırma vardır. Amerika'da akut üst solunum yolu hastalığı nedeniyle hataneye yatırılan 5 yaşından küçük çocukların % 26 sında rhinovirus bulunmuştur (Miller vd. 2007). Rinovirus RSV ye göre daha sık belirlenmektedir. İspanyada iki yaşın altındaki çocuklarda yapılan benzer bir çalışmada solunum yolu hastalıkları ile giriş yapanların % 25 inde rhinovirüs tespit edilmiştir (Calvo vd., 2007). Influenza A, B ve C çift bandlı RNA orthomyxovirüsleridir, A ve B genellikle insanlarda influenze salgınlarından sorumludur. Influenza pnömoni, ensepalopati yada ensephalit, myocarditis ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gibi ciddi sekellere yol açabilmektedir (Falsey vd., 2007).

Çoculardа ÜSYE'larının % 90'ı viral olduğundan antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Reçete edilen antibiyotikler için mevcut sebepler; diagnostik belirsizlik, sosyo kültürel ve ekonomik baskılar, malpraktis litigasyon ve bir antibiyotiğin parental beklentisidir (Pichichero vd., 1999). Yüksek düzeyde reçete edilen antibiyotikler antibiyotik direncini artırmaktadır (Dowel vd., 1998a). Topaloğlu vd. (2013)'nın yürüttüğü bir araştırmada; Çanakkale 18 Mart Üniversitesi ve Araştırma Hastaneleri Genel Pediatri Kliniğine Ekim-Şubat 2012 arasında öksürük, boğaz ağrısı, whhezing ve üst/alt solunum yolu enfeksiyonu teşhisi konulmuş 214 hasta/aileleri dahil edilmiştir. Ailelerin % 93.7'si bu tür durumlarda ilaç kullanmadıklarını bildiriken, alternative uygulamaları kullananların % 62.7, ilaçla birlikte kullananların % 6.7 ya da hiç kullanmayanların oranının % 1.9 olduğu belirlenmiştir. Öksürüğü azaltmak için en sık

kullanılan uygulamanın saf bal vermek (% 30.6) ateşi düşürmek için ise ılık duş almanın (% 48.1) en sık kullanılan uygulamalar olduğu rapor edilmiştir. Bu konuda bilgi almak için en çok doctor/ hemşire gibi sağlık profesyonllerine başvurulduğu (% 84.5) tespit edilmiştir. Eğitim durumu ve ilaç içermeyen uygulamaların kullanımı arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir.

Bu nedenle antibiyotik teadvisiden çok destekleyici ve tamamlayıcı tedaviden faydalanılmaktadır.Enfeksiyona bağlı boğaz ağrısında tedaviye yardımcı olarak; bol bol dinlenmek ve sıvı tüketmek (meyve suyu, su, limonlu su, ballı açık çay), yumuşak gıdalar tüketmek, ılık tuzlu su ile sık sık gargara yapmak, sigara içememek ve içilen ortamdan kaçınmak, ağrı ve ateş mevcutsa aspirin veya asetaminofen almak, boğaz pastili almak ve odanın nemini artırmak önerilmektedir (Doğan vd., 2012). Ülkemizde, TAT (Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi) uygulamaları Avrupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmakla birlikte bitkisel tedavilerin ön planda yer aldığı görülmektedir. Bununla birlikte arı ürünlerinin ÜSYE'de kullanımı yeni değildir ve bu konuda son yıllarda çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Bal, kompleks kimyasal kompozisyona sahip viskoz likid ve tatlı bir sıvıdır. Yaklaşık 25 karbonhidrat (Sanz, 2004), serbest aminoasitler (Hermosin, 2003), vitaminler, eser elementler (Hernandez, 2005; Tüzen, 2007) ve flavonoidler (Havsteen, 2002) içermektedir. Ayrıca antioksidan olarak fonksiyon görmesini sağlayan bileşikler de içermektedir (Nagai, 2006). Balın antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiği de rapor edilmektedir (Lusby, 2005; Tonks, 2003). Balın antimikrobiyel etkisi üzerine yapılan bir çalışma balın çeşitli gram negative ve gram pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyel etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Agbaje, 2006; Garedew 2004) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus faecalis* (*S. faecalis*), *Candida albicans* (*C. albicans*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), Salmonella spp. and *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteriae*) gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında bulunan yaygın bakterilere karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (Adeleye 2003; Mullai 2007). Başka bir çalışmada ise balın antiviral etkinliği görülmüştür (Zeina, 1996). Bu özellikleri nedeniyle bal geleneksel tıpta öksürük tedavisinde kullanılmıştır (Adeleye, 2003). Ayrıca modern tıpta enfekte olmuş yaraların tedavisinde (Lusby, 2005; Molan 2006) ve bazı öksürük şuruplarının içeriğinde yer almıştır (Zeina, 1996). Bununla birlikte bir yaşın altındaki çocuklarda, kontamine olmuş bir balda bulunabilecek *Clostridium botulinum* a karşı zayıf immünite göstermelerinden dolay kullanımı sınırlandırılmıştır (Küplülü, 2006; Nevas, 2002).

Balın çocuklara ÜSYE'nda kullanımı ile ilgili çalışma sonuçları balın bu konuda etkinliğini göstermektedir. Paul vd. (2007), karabuğday balı ve DM yi karşılaştırdıkları araştırmada balın

ÜSYE sebepli uyuma zorluğu ve gece öksürüğünün teadvsinde çocuklarda güvenle kullanılabilecek ve iyi tolere edilebilen bir alternative olduğunu bildirmişlerdir. Shadkam vd. (2010) ise, ÜSYE sebepli öksüürk üzerine bal, DM, DPH ve kontrol grubunu kıysaladıkları araştırmada yatmadan önce tüketilen 2.5 ml balın iyileştirici özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Oduwole vd. (2014) ise ÜSYE sebepli öksüürk üzerine bal, DM ve DPH'nin kıyaslandığı araştırmada balın öksürük frekansını azalttığını, ail eve çocukların uyku kalitesini iyileştirdiğini bildirirken bu etkinin DPH grubundan yüksek DM grubundan düşük olduğunu bildirmiştir. Başka bir araştırmada, Cohen vd. (2012) tek doz ökaliptus, narenciye ve ballıbaba ballarının hurma şurubu ile karşılaştırıldığında hastalara yatmadan önce verilen 10 g balın hurmadan daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Enfeksiyon sonrası öksürük tedavisinde Raessi vd. (2014) nın araştırmasında prednisolone, kahve, bal ile kahve-bal gruplarından en etkili olanın kahve-bal grubu olduğu gösterilmiştir. Çiçek balı katılmış sütün DM ve Levadropropizine (LDP) etkisiyle karşılaştıırldığı araştırmada ballı süütn DM ve LDP gruplarına kıyasla spesiifk olmayan öksürükte ballı sütün etkisi ispatlanmıştır (Sopo vd., 2014). Pourahmed ve Sobanian (2009) yaptıkları araştırmada, 60 ÜSYE hastasından 30 hastaya klasik tedavi rejimi 30 hastaya ise 50 g bal verilmiş ve semptomların süresi bal grubunda 1-2 gün kısalmıştır. Naveed vd. (2013) 1-6 yaş arası 30 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada ÜSYE'nda bal tavsiye edilmiştir. Raessi vd., (2013) bir başka araştırmasında ÜSYE sonrası kalıcı öksürük üzerine sistemik bir steroid ile bal-kahve karışımını kıyaslamış ve etkili grubun bal-kahve olduğunu belirtmişlerdir. Waren vd. (2007) ÜSYE sebepli gece öksürüğü üzerine balın tedavi almayan gruba göre semptom skorlarını iyileştirdiğini ve öksürük frekansını azalttığını bildirmişlerdir. İran'da yapılan bir araştırmada İran balının citrus, ökaliptus, labiatae, ve karabuğday ballarına göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Karabuğday balı ise citrus, ökaliptus, labiatae ballerina göre daha etkili bulunmuştur (Cohen vd.2012). Bununla birlikte bu konuda balın etkisinin görülmediği tek çalışmada, Mullholand ve Chang (2009) spesifik olmayan öksürük üzerine bal ve lozenge (boğaz pastili) kıyaslamış her ikisinin de etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Çok sayıda araştırma balın antimikrobiyel ve antiksidan etkisini ispatlamıştır (Molan vd., 2001; Alvarez-Suarez vd. 2010; Rios vd., 2011; Aljadi vd., 2004). Bu terapötik etkilerle birlikte balın yara iyileştirici etkisi (Malika vd., 2004) de ÜSYE tedavisinde başarılı olmasının nedenlerinden sayılabilir. Eccles (2006) baldaki tatlı maddlerin (karbonhidratların) refleksif olarak tükürük salgılatması solunum yollarındaki mukusun sekresyonuna sebep olabilmektedir. Mukus sekresyonu larinks ve farinksin üzerine iyileştirici etki göstermekte ve böylece öksüürk özellikle de kuru öksürük iyileşmektedir. Ayrıca ttalı maddelerin tüketimi opoidlerin üretimine de sebep olmaktadır. Opoidlere cevap olarak duyusal lifler arasındaki

interaksiyon etkisi ve tatla ilgili duyusal lifler merkezi sinir sistemi mekanizmasıyla birleşen tatlı maddelerin antitussive etki üretmelerine yardımcı olabilmektedir (Shadkam vd., 2010). Eccles (2006) tarafından yapılan bir derlemede balın ÜSYE da görülen olumlu etkilerinin tatlı gıdaların doğal ve refleksif olarak tükürük salgısını artırdığına ve solunum yollarında mukus salgılanmasına neden olarak farinks ve larinks üzerinde demulsent etkiye ve dolayısıyla da öksürüğün azalmasına neden olmasına atfetmiştir. Ayrıca bu sekresyonların ekspektoran mekanizma yoluyla solunum yolundaki mukosiliyer klirensi geliştirebildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte Eccles (2006) opioid responsif algı filamentleri ile tat alma sinirler arasındaki interaksiyon merkezi sinir sistemi mekanizmasıyla antitüssif etki üretmelerine yardımcı olabildiğini rapor etmiştir.

Propolis ve arı sütün birlikte ve ayrı tüketiminin ÜSYE önleyici etkisinin araştırıldığı çalışmada arı sütünde bulunan 10-hydroxy-2-decenoic acid'in arı sütünün antimikrobiyel aktivitesinde en önemli bileşik olduğu tespit edilirken kaffeik asit phenetil esterin de propolisin antimikrobiyel ve antiinflamatuvar etkisinden sorumlu bileşik olduğu rapor edilmiştir (Yuksel ve Akyol, 2016).

ÜSYE üzerine klinik çalışmalar daha çok bal üzerine yapılmakla birlikte propolisin baldan daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu da çok sayıda araştırmada ispatlanmıştır (Silici vd., 2009). Propolisin ÜSYE üzerine antimikrobiyel aktivitesi bazı araştırmalarda rapor edilmiştir (Focht vd., 1993; Mossad, 2008; Gabara, 2002). Popolisin oral kavite, solunum ve intestine sistem bakteriyel paojenlerine ve hatta protozoa ve virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Park vd., 1998; Steinberg vd., 1996). Fovad vd. (2012) 11 yaş üzeri ÜSYE çocuklardan alınan boğaz sürüntülerinden tüm izolatların propolise hassasiyet gösterdiğini belirlemişlerdir. Ophori ve Wamebu (2010) ise 15-30 yaş arası 250 ÜSYE hastasından izole edilen mikrooroganizmalar üseirnde propolisin tüm konsantrasyonlarında tüm izolatların hassasiyet gösterdiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde El-Shouny vd. (2012) ÜSYE çocuklardan alınan 17 boğaz kültüründe izole edilen tüm izolatların propolise hassasiyet gösterdiğini rapor etmişlerdir. Propolisin ÜSYE üzerine etkisinin araştırıldığı klinik çalışmada ise, Cohen vd. (2004) ekinezya, porpolis ve C vitamininden oluşan karışımın 1-5 yaş arası 430 hasta çocuğun 12 hafta izlenmesi sonucu epizod sayısı ve hastalıklı toplam gün sayısında azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir.

Mirzoeva vd. (2007) propolisin antimikrobiyel etkinliğini ispatlarken bu konuda etki mekanizmasını da değerlendirmişlerdir. Propolisin gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu ancak bu bakterisidal etkinin türe bağlı olduğu belirlenmiştir. Propolisin bakteriyel membranın iyon permeabilitesi üzerine etki ederek membran potansiyelinin dağılmasına/bozulmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Membranı geçen

protonların elektrokimyasal gradienti, bakterilerin ATP sentezi, membrane transportu ve motilitesi dolayısıyla canlı kalabilmesi için gereklidir. Propolisin membran potansiyeli ve permeablitesi üzerine etkisi genel anlamda sitotoksik aktivitesine bütük oranda katkıda bulunmakta ve diğer antimikrobiyel bileşenlerle birlikte bakterinin direncini azaltabilmektedir. Bu durum propolisin bazı antibiyotiklerle sinerjik etki göstermesi ile de açıklanmaktadır. Propolisin CAPE ve kuersetin gibi bazı bileşikleri, iyonforlar gibi iş görerek bakteriyel motilitenin inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bakteriyel motilite ve kemotaksisin bakterilerin ilgili bölgelere yapışma ve invazyonuna rehber olduğu düşünülrse bu etkinin önemi ortaya çıkmaktadır (Finlay ve Falkow 1989; Tamura vd., 1995). Sonuç olarak propolis bileşenlerinin bakterilerde antimotilite aksiyonu bakteriyel patogenezin ve enfeksiyon gelişiminin inhibisyonunda önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir. Bu bileşiklerin muhtemelen flavonodiler ve kafeik asit esterleri olduğu düşünülmektedir (Pepeljnajk vd., 1985). Bununla birlikte sinnamik asit türevleri (kaffeik asit ve CAPE) ile flavonoidler (kuersetin ve naringenin) içeren saf (pure) propolis komponentlerinin bakteriyel membran potansiyeli ve mobilitesini etkilediği ve muhtemelen propolisin bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilerinin bu gibi bileşiklerin kombin etkisi sonucu olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca propolisin güçlü bakterisidal komponentlerinin tanımlanması ve karakterizasyonu yeni antibiyorik drugların geliştirilmesi için faydalı olacağı önerilmektedir.

Sonuç olarak; ÜSYE tedavisinde antibiyotiklerin olumsuz etkileri bilinmekle birlikte özellikle öksüürk tedavisinde kullanılan reçete dışı yazılan DM, DPH gibi çok sayıda ilacın plasebodan daha etkili olmaması, çok sayıda yan etkisinin olması ve maliyetli olması gibi sebeplerle hastalar bitkisel ve arı ürünleri ile tedavi yolunu seçmektedirler. Bu araştırma çocuklarda ÜSYE'nda arı ürünleri karışımın etkinliğini göstermiştir. Bu fonskiyonel ürünler hem pahalı değildir hem de çok sayıda faydalı etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle çocuklarda ÜSYE tedavisinde arı ürünleri karışımının alternative bir tedavi olarak faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

Adeleye, I. A., Opiah, L. 2003. “Antimicrobial activity of extracts of local cough mixtures on upper respiratory tract bacterial pathogens”, West Indian Medical Journal, 52(3), 188-190.

Agbaje, E. O., Ogunsanya, T., Aiwerioba, O. R. 2006. “Conventional use of honey as antibacterial agent”, Annals of African Medicine, 5(2),78-81.

Ahn, M. R., Kumazawa, S., Hamasaka, T., Bang, K. S., Nakayama, T. 2004. “Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea”, Journal of Agricultural and Food Chemistry., 52, 7286-7292.

Akan, H. 2012. ”Üst solunum yolu enfeksiyonlarında bitkisel ve nonfarmakolojik tedaviler”, Turkish Family Physician, 3(3), 9-15.

Akıcı, A., Uğurlu, M. Ü., Kalaba, S., Akıcı, N. G., Oktay, Ş. 2004. “Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde pratisyen hekimlerin ilaç seçiminin değerlendirilmesi” Sted, 13(7), 263.

Aljadi, A. M., Kamaruddin, M. Y. 2004. “Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys”, Food Chemistry, 85, 513–518.

Al-Waili, N. S. 2003. “Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study”, Complementary Therapies in Medicine, 11(4), 226–34.

Alvarez-Suarez, J. M., Tulipani, S., Diaz, D., Estevez, Y., Romandini, S., Giampieri, F., Damiani, E., Astolfi, P., Bompadre, S., Battino, M. 2010. “Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds”, Food Chemical Toxicology, 48, 2490–2499.

Amoros, M., Simeos, C. M., Girre, L., Sauager, F., Cormier, M. 1992. “Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture: comparison with the antiviral activity of propolis”, Journal of Natural Products, 55, 1732-1740.

Arason, V. A., Kristinsson, K. G., Sigurdsson, J. A., Stefansdottir, G., Molstad, S., Gudmundsson, S. 1996. “Do antimicrobials increase the carriege rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevelance study”, British Medical Journal, 313, 387-391.

Arcot, J., Brand, M. 2005. “A preliminary assessment of the glycemic index of honey”.

Australian Government Rural Industries Research and Development Corporation. Available: https://rirdc.infoservices.com.au/ downloads /05.

Arslan, S., Yazici, R. A., Görücü, J. et al., 2012a. “Comparison of the effects of Er, Cr: YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives”, Lasers in Medical Science, 27(4), 805-11.

Arslan, S., Silici, S., Percin, D., Koç A. N, Er, Ö. 2012b. “Antimicrobial activity of poplar propolis on mutans streptococci and caries development in rats”, Turkish Journal of Biology, 36 (1), 65-73.

Bankova, V. S., De Castro, S. L., Marcucci, M. C. 2000. “Propolis: recent advances in chemistry and plant origin”, Apidologie, 31, 3–15.

Bankova, V., De Castro, S. L., Marcucci, M. C. 2005a. “Chemical diversity of propolis and the problem of standardization”, Journal of Ethnopharmacology, 100, 114–117.

Banskota, A. H., Tezuka, Y., Kadota, S. 2001. “Recent progress in pharmacological research of propolis”, Phytotherapy Research, 15, 561–571.

Banskota, A. H., Tezuka, Y., Adnyana, I. K. 2000. “Biological evaluation of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China”, Journal of Ethnopharmacology, 72, 239-246.

Baron, E. J., Gates, J. W. 1979. ”Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique”, Journal of Clinical Microbiology, 10, 80-84.

Barros, M. P., Sousa, J. P., Bastos, J. K., De Andre, S. F. 2007. “Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats”, Journal of Ethnopharmacology, 110, 567–571.

Bassani-Silva, S., Sforcin, J. M., Amaral, A. S., Gaspar, L. F. J., Rocha, N. S. 2007. “Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumor cells”, Revista Portuguese Ciências Veterinárias, 102, 261–265.

Bauman, K. A. 2000. “The family physician's reasonable approach to upper respiratory tract infection care for this century”, Archives of Family Medicine, 9, 596-597.

Bertocelj, J., Dobersek, U., Jamnik, M., Golob, T. 2007. “Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey”, Food Chemistry, 105, 822–828.

Bilgi, E. .A., Gönüllü, N., Küçükbasmacı, Ö., Altınkum, S., Mamal Torun, M., Kiraz, N. 2013.

"Çocuklarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnci", Journal of Academic Research in Medicine, 3, 103-107.

Biswas, R., Biswas, A. B., Manna, B., Bhattacharya, S. K., Dey, R., Sarkar, S. 1994. "Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute respiratory tract infection in children. A double blind placebo controlled trial in a Calcutta slum community", European Journal of Epidemiology, 10(1), 57-61.

Bogdanov, S. 1984. "Characterisation of antibacterial substances in honey", Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie, 17, 74–76.

Bogdanov, S. 1997. "Nature and origin of the antibacterial substances in honey", Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie, 30(7), 748–753.

Bogdanov, S., Jurendic ,T., Sieber, R., Gallmann, P. 2008. "Honey for nutrition and health: a review", The Journal of the American College of Nutrition, 27(6), 677–89.

Bogdanov, S. "Honey composition". Bee Hexagone.

http://www.bee-hexagon.net/en/honey.htm,

Son erişim tarihi: 19 Şubat 2014.

Bogdanov, S. 2012. "Royal jelly, bee brood: Composition, health, medicine: A Review Bee Product Science",

www. Bee-hexagon.net

Son erişim Tarihi: Nisan 2016

Borah, J., Dutta, P., Khan, A. S., Mahanta, J. 2011. "A comparison of clinical features of Japanese encephalitis virus infection in the adult and pediatric age group with Acute Encephalitis Syndrome", Journal of Clinical Virology, 52(1), 45–49.

Bratter, C., Tregel, M., Liebenthal, C., Volk, H. D. 1999. "Prophylaktische wirkungen von propolis zur immunstimulation: eine klinische pilotstudie", Forschende Komplementarmedizin, 6, 256–260.Brudzynski, K., Kim, L. 2011. "Storage-induced chemical changes in active components of honey de-regulate its antibacterial activity", Food Chemistry, 126, 1155–1163.

Brooks, P. 1998. "Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs", American Journal of Medicine, 104(3A), 9S-13S.

Burdock, G. A. 1998. “Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis)”, Food Chemical Toxicology, 36, 347-363.

Campo Fernández, M., Cuesta-Rubio, O., Rosado Perez, A., Montes De Oca Porto, R., Márquez Hernández, I., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L. 2008. “GC–MS determination of isoflavonoids in seven red Cuban propolis samples”, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56, 9927–9932.

Calvo, C., Garcia-Garcia, M. L., Blanco, C., Pozo, F., Flecha, I. C., Perez-Brena, P. 2007. “Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain”, The Pediatric Infectious Disease Journal, 26(10), 904–8.

Cao, G., Sofic, E., Prior, R. L. 1997. “Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure activity relationships”, Free Radical Biol Med., 22, 749-760.

Carr, R. R., Nahata, M. C. 2006. “Complementary and alternative medicine for upper-respiratorytract infection in children”, American Journal of Health-System Pharmacy, 63(1), 33–9.

Caruso, T. J., Prober, C. G., Gwaltney, J. M. Jr. 2007. “Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review”, Clinical Infectious Diseases, 45(5), 569–74.

Castaldo, S., Capasso, F. 2002. “Propolis, an old remedy used in modern medicine”, Fitoterapia, 73, 1–6.

Challem, J. 1996. “Antioxidants reduce the risk posed by cholesterol. The Nutrition Reporter Newsletter”,

Available: http://www.nutritionreporter.com/antioxidants.html

Challem, J. 1994. “Some of the propolis components function as antioxidant free-radical scavengers”, Journal of Ethnopharmacology, 21, 9–13.

Chlabicz, S., Malgorzata-Oltarzewska, A., Pytel-Krolczuk, B. 2004. “Respiratory tract infections: diagnosis and use of antibiotics by family physicians in north-eastern Poland”, International Journal of Antimicrobial Agents, 23, 446-450.

Cho, E., Lee, J. D., Cho, S. H. et al., 2011. “Systemic contact dermatitis from propolis ingestion”, Annals of Dermatology, 23, 85-88.

Cizman, M. 2003. “The use and resistance to antibiotics in the community”, International

Journal of Antimicrobial Agents, 21, 297-307.

Clarke, P., Murchan, S., Smyth, E. G., Humphreys, H. 2004. ”Antimicrobial susceptibility of invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in Ireland”, Clinical Microbiology and Infection, 10(7), 657-659.

CLSI. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests f or Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Cohen, H. A., Rozen, J., Kristal, H., Laks, Y., Berkovitch, M., Uziel, Y., Kozer, E., Pomeranz, A., Efrat, H. 2012. “Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study”, Pediatrics, 130(3), 465-71.

Cohen, H. A., Varsano, I., Kahan, E., Sarrell, E. M., Uziel Y. 2004. “Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study”, Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 157, 217-221.

Colgan, R., Powers, J. N. 2001. “Appropriate antimicrobial prescribing: Approaches that limit antibiotic resistance”, American Family Physician, 64, 999-1004.

Cooper, R. A., Molan, P. C., Harding, K. G. 1999. “Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds”, Journal of the Royal Society of Medicine, 92, 283-285.

Crane, E. 1976. “Honey, A comprehensive survey”, International Bee Research Association. London: Heinemann.

Cuesta, A., Rodriguez, A., Esteban M. A., Mesequer, J. 2005. “In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses”, Fish & Selfish Immunology,18(1), 71-80.

Çam, Y., Koc, A. N., Silici, S., Güneş, V., Buldu, H., Onmaz, A. C., Kasap, F. F. 2009. “Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield’s ointment”, Veterinary Record, 165(2), 57-58.

Çelikel, S., Karakaya, G., Yurtsever, N., Sorkun, K., Kalyoncu, A. F. 2006. “Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions”, Allergologia Immunopathologia, 34, 180-184.

Çetin, E., Kanbur, M., Silici, S., Eraslan, G. 2010a. “Propetamphos-induced changes in

hematological and biochemical parameters of female rats: protective role of propolis", Food Chemical Toxicology, 48 (7), 1806-1810.

Çetin, E. Silici, S., Cetin, N. 2010b. "Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens", Poultry Science, 89(8), 1703-1708.

Çiçek, C., Şanlıdağ, T., Akçalı, S., Sayan, M., Yalaz, M., Metin, D. Y. 2012. "Klinik örneklerden izole edilen adenovirüslerin PCR ve DNA dizi analizi yöntemiyle tiplendirilmesi (Molecular typing of Adenoviruses isolated from clinical specimens by PCR and DNA sequencing methods)", Mikrobiyoloji Bülteni (Bulletin of Microbiology), 46(4): 607-613.

D'Arcy, B., Caffin, N., Bhandari, B., Squires, N., Fedorow, P., Mackay, D. 1999. "Australian liquid honey in commerical bakery products". Australian Government Rural Industries Research and Development Corporation,
Available: https://rirdc.infoservices.com.au/downloads/99-145

Denli, M., Cankaya, S., Silici, S., Okan, F., Uluocak, A. N. 2005. "Effect of dietary addition of Turkish propolis on the growth performance, carcass characteristics and serum variables of quail (*Coturnix coturnix japonica*)", Asian-Australian Journal of Animal Science, 18(6), 848-854.

Doğan, R., Tuğrul, S., Meriç, A. 2012. "Boğaz ağrısı", Klinik Gelişim, 25, 57-62.

Doğan, M., Silici, S., Saraymen, R. 2006. "Element content of propolis from different regions of Turkey", Acta Alimentaria, 35(1), 127-130.

Dowell, S. F., Schwartz, B., Phillips, W. R. 1998. "Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part II. Cough, pharyngitis and the common cold", American Family Physician, 58(6), 1335–42.

Douglas, R. M., Hemilä, H., Chalker, E., Treacy, B. 2007. "Vitamin C for preventing and treating the common cold", Cochrane Database Systematic Review, 18(3), DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub3

Ebell, M. H., Smith, M. A., Barry, H. C., Ives, K., Carey, M. 2000. "Does this patient have strep throat?", The Journal of the American Medical Association, 284: 2912-2918.

Eccles, R. 2006. "Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu", Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 31(4), 309–319.

El-Shouny, W., Muagam, F., Sadik Z., Hamza, W. 2012. “Antimicrobial activity of propolis extract on URT infections in pediatric patients admitted to Al-Thowrah hospital, Hodeidah City, Yemen”, World Journal of Medical Sciences, 7(3), 172-177.

Elnagar, S. 2010. “Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility", Animal, Reproduction Science, 121, 174-180.

English, R., Lewis, J. 1991. “Nutritional Values of Australian Foods”, Canberra, Australian Government Publishing Service.

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S. 2007. “Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride”, Pesticide Biochemistry Physiology., 88(3), 273-283.

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Karabacak, M. 2008. “Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: The protective role of propolis”, Experimental Animals, 57(5), 453-460.

Eroğlu, H. E., Ozkul, Y., Tatlisen, A., Silici, S. 2008. “Anticarcinogenic and antimitotic effects of Turkish propolis and mitomycin-C on tissue cultures of bladder cancer”, Natural Product Research, 22(12), 1060-1066.

Fahey, T., Stocks, N., Thomas, T. 1998. “Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection”, Archive Disease of Children, 79(3), 225-230.

Falsey, A. R. 2007. “Respiratory syncytial virüs infection in adults”, Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 28(2), 171-181.

Ferreres, F., Garciaviguera, C., Tomaslorente, F., Tomasbarberan, F. A. 1993. “Hesperetin Ca marker of the floral origin of citrus honey”, Journal of the Science of Food and Agriculture, 61, 121–3.

Finlay, B. B., Falkow, S. 1989. “Common themes in microbial pathogenicity”, Microbiological Reviews. 53, 210-230.

Freitas, S. F., Shinohara, L., Sforcin, J. M., Guimarães, S. 2006. “In vitro effects of propolison Giardia duodenalis trophozoites”, Phytomedicine, 13,170–175.

Focht, J., Hansen, S. H., Nielsen, S. V., Berg-Segers, A., Riezler, R. 1993. “Bactericidal effect of propolis in vitro against agents causing upper respiratory tract infections”, Arzneimittelforschung, 43(8), 921- 923.

Fouad, W. El-S., Sadik, M. Z., Hamza, W. 2012. “Antimicrobial activity of propolis extract on

URT infections in pediatric patients admitted to Al-Thowrah Hospital, Hodeidah City, Yemen", World Journal of Medical Sciences, 7(3),72-177.

Gantz, N. M., Brown, R. B., Berk, S. L., Esposito, A. L., Gleckman, R. A. 2001. "İnfeksiyon Hastalıklarında Klinik Problemler El Kitabı", 3-8, Güneş Kitabevi, Ankara.

Garedew, A., Schmolz, E., Lamprecht, I. 2004. " Microcalorimetric investigation on the antimicrobial activity of honey of the stingless bee Trigona spp. and comparison of some parameters with those obtained with standard methods", Thermochimica Acta, 415(1-2), 99-106.

Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P. Simonetti, P. 2007. "Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry", Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis., 45, 390–399.

Gencay, Ö., Sorkun, K., 2006. "Microscopic analysis of propolis samples collected from east Anatolia (Kemaliye-Erzincan)", FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 31,192-197.

Ghisalberti, E. L. 1979. "Propolis: A Review", Bee World, 60(2), 59-84.

Goldman, R. D. 2010. "Codeine for acute cough in children". Canadian Family Physician, 56, 1293-4

Gonzáles, R., Steiner, J. F., Sande, M. A. 1997. "Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians", The Journal of the American Medical Association, 278, 901-904.

González, R., Remirez, D., Rodriguez, S., Gonzáles, A., Ancheta, O., Merino, N., Pascual, C. 1994. "Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice", Phytotherapy Research, 8(4), 229-232.

González, R., Corcho, I., Remirez, D., Rodriguez, S., Gonzáles, A., Ancheta, O., Merino, N., Pascual, C. 1995. "Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats", Phytotherapy Research, 9(2), 114-117.

Graham, A., Fahey ,T. 2006. "Sore throat: diagnostic Carr RR, Nahata MC. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children", American Journal of Health-System Pharmacy, 63, 33-9.

Greenaway W., May J., Scaysbrook T., Whatley, F. R. 1991. "Identification by gas chromatography mass spectrometry of 150 compounds in propolis", Zeitschrift für

Naturforschung, 46c, 111-121.

Guo, H., Kozuma, Y., Yonekura, M. 2005. “Isolation and properties antioxidative peptides fom water-soluble royal jelly protein hydrolysate”, Food Science and Technology Research, 11, 222–230.

Guo, H., Kozuma, Y., Yonekura, M. 2009. “Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein”, Food Chemistry, 113(1), 238–245.

Gurr, M. 1997. “Nutritional and Health Aspects of Sugars”, Evaluation of New Findings. ILSI series.

Gülçin, I., Bursal, E., Sehitoğlu, M. H., Birsel, M., Gören, A. C. 2010. “Polyphenols contents and antioxidant activity of lyophilized aqueus extract of propolis from Erzurum, Turkey”, Food and Chemical Toxicology, 48, 2227-2238.

Harborne J. B., Williams C. A. 2000. “ Advances in flavonoid research since 1992”, Phytochemistry, 55, 481–504.

Harish, Z., Rubinstein, A., Golodner, M., Elmaliah, M., Mizrahi, Y. 1997. “Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effects”, Drugs under Experimental and Clinical Research, 20, 89-96.

Hausen, B. M. 2005. “Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005)”, Dermatitis, 16,127–129.

Hernández, I. M., Cuesta-Rubio, O., Fernández, M. C., Perez, A. R., Montes De Oca Porto, R., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L. 2010. “Studies on the constituents of yellow Cuban propolis: GC–MS determination of triterpenoids and flavonoids, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58, 4725–4730.

Havsteen, B. H. 1983. “Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency”, Biochemical Pharmacology, 32, 1141–1448.

Heitkamp, K. 1984. “Pro und kontra Honig-Sind Aussagen zur Wirkung des Honigs wissenschaftlich hinreichend gesichert”, Schriften zur Oecotrophologie, 1–60, 1984.

Hermosin ,I., Chicon, R. M., Cabezudo, M. D. 2003. “Free amino acid composition and botanical origin of honey”, Food Chemistry, 83(2), 263-8.

Hertog, M. G. L., Hollman, P. C., Katan, M. B. 1993. “Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in Netherlands”, Nutrition Cancer International Journal, 20, 21-29.

Hueston, W. J. 2004. “Respiratory problems”. Current Diagnosis and Treatment in Family Medicine. Editors: Paul, J. E. S., Matheny, S. C., Lewis, A. L., Lange Medical Boks/ McGraw-Hill.

Huh, H. J., Perk, K. S., Kim ,J. Y., Kwan ,H. J., Kim ,J. W., Ki ,C. S., Lee ,N. Y. 2014. “Comparison of the Anyplex (TM) II RV 16 and Seeplex RV12 ACE assays for the detection of respiratory viruses”, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 79(4), 419-21.

Isenberg, H. D., D’Amato, R. F. 1985. “Endogenous and pathogenic microorganisms of humans”. Manual of clinical microbiology. Editors: Lenette, E. H., Balows, A., Hausler, Jr. W. J., Shadomy, H. J. American Society for Microbiology, Washington DC.

İnci, E. 2008. “Üst solunum yolları Enfeksiyonlarında semptomatik tedavi”, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum dizisi, 49-66.

Isidorov, V. A. ,Czyżewska, U., Isidorova, A. G., Bakier ,S. 2009. “Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly”, Journal of Chromatography B, 877, 3776–3780.

Isidorova ,V. A., Isidorova, U., Jankowskaa, E., Bakierb, S. 2011. “Determination of royal jelly acids in honey”, Food Chemistry, 124(1), 387–391.

Isla, M. I., Nieva Moreno, M. I., Sampietro, A. R., Vottuone, M. A. 2001. “Antioxidant activity of Argentine propolis extracts”, Journal of Ethnopharmacology, 76, 165-170.

İlhan, F., Özdemir, G., Bulut, V. 2005. “Son altı ay içinde laboratuvarımızda saptanan solunum yolu virüslerinin seropozitivitesi”. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 19(4), 249-251.

Jacobs, B., Young, N. L., Dick, P. T., Ipp, M. M., Dutkowski, R., Stephens, D., Wang, E. E. L. 2000. “Canadian acute respiratory illness and flu scale (CARIFS): Development of a valid measure for childhood respiratory infections”, Journal of Clinical Epidemiology, 53, 793-799.

Jamnik, P., Goranovic, D., Raspor, P. 2007. “Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell”, Experimental Gerontology, 42, 594–600.

Jasprića, I., Mornar, A., Debeljak, Z., Sumolcić-Bubalo, A., Medić-Sarić, M., Mayer, L., Romić, Z., Bućan, K., Balog, T., Sobocanec, T., Siverko, V. 2007a. “In vivo study of

propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells", Journal of Ethnopharmacology, 110, 548-554.

Jasprića, I., Bojić, M., Mornar, A., Besić, E., Bućan, K., Medić-Sarić, M. 2007b. "Evaluation of antioxidative activity of Croatian propolis samples using DPPH and ABTS stable free radical assays", Molecules, 12, 1006-1021.

Kamakura ,M., Mitani ,N., Fukuda, T., Fukushima, M. 2001. "Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice", Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo), 47, 394-401.

Kamakura ,M., Fukuda ,T., Fukushima, M., Yonekura ,M. 2001. "Storagedependent degradation of 57-kDa protein in royal jelly: A possible marker for freshness", Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 65, 277–284.

Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S. 2009. "Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats", Ecotoxicology Environmental Safety, 72(3), 909-915.

Kaneeda, J., Nishina, T. 1994. "Safetiness of propolis. Acute toxicity", Honeybee Science, 15, 29-33.

Karabağ, K., Dinç, H., Selçuk, M., 2010. "Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu", Düzce.

Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S. 2002. "GC-MS Analysis of propolis samples from two diferent regions of Turkey", Zeitschrift für Naturforschung, 57, 905-909.

Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Khatib, A. S., Hatem, A. M., De Vries, P. J. F., El-Shafei, S., Khattab, M. M. 2003. "A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patient", Fundamental and Clinical Pharmacology, 17(1), 93-102.

Kassel, J. C., King, D., Spurling, G. K. 2010. "Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections", Cochrane Database Systematic Reviews, 17;(3), DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.

Kilicoglu, B., Kismet, K., Koru, O., Tanyuksel, M., Oruc, M. T., Sorkun, K., Akkus, M. A. 2006. "The scolicidal effects of honey", Advances in Therapy, 23, 1077-1083.

Koç, A. N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A., Çankaya, S. 2005. "Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay", Mycoses, 48, 205-210.

Koç, A. N., Silici, S. 2008. “Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. Mentagrophytes*”, Annals of Microbiology, 58(3), 543-547.

Koç, A. N., Silici, S., Mutlu-Sarıgüzel, F., Sagdic, O. 2007. “Antifungal activity of propolis in four different fruit juices”, Food Technology and Biotechnology., 45 (1), 57-61.

Kolankaya, D., Selmanoğlu, G., Sorkun, K., Salih, B. 2002. “Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats”, Food Chemistry, 78, 213-217.

Koo, H., Gomes, B. P. F. A., Rosalen, P. L., Ambrosano, G. M. B., Park, Y. K., Cury, J. A. 2000. “In vitro antimicrobial activity of propolis and Arnica Montana against oral pathogens”, Archives of Oral Biology, 45,141-148.

Koru, O., Toksoy, F., Acıkel C. H., Tunca, Y. M., Baysallar, M., Güclü, A. U., Akca, E., Ozkok Tuylu, A., Sorkun, K., Tanyuksel, M., Salih, B. 2007. “In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical orgins against certain oral pathogens”, Anaerobe, 13(3-4), 140-145.

Kramer, K. J., Tager, H. S., Childs, C. N., Speirs, R. D. 1977. “Insulin like hypoglycemic and immunological activities in honey bee royal jelly”, Journal of Insect Physiology, 23, 293–295.

Kucuk ,M., Kolayli, S., Karaoglu, S., Ulusoy, E., Baltaci, C., Candan, F. 2007. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia, Food Chemistry, 100, 526–534.

Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T. 2004. “Antioxidant activity of propolis of various geographic origins”, Food Chemistry, 84, 329-339.

Kumar, S., Little, P., Britten, N. 2003. ”Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study”, British Medical Journal, 326(7381), 138.

Kuplulu ,O., Goncuoglu, M., Ozdemir, H. 2006. “Incidence of *Clostridium botulinum* spores in honey in Turkey”, Food Control, 17, 222-4.

Kühnau, J., 1976. “The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition”, World Review of Nutrition and Dietics, 24, 117-191.

Lachman, J., Orsak, M., Hejtmankova, A., Kovarova, E. 2010. “Evaluation of antioxidant

activity and total phenolics of selected Czech honeys", Lebensmittel Wissenschaft & Technology, 43: 52–58.

Lan, A. J., Colford, J. M. Jr. 2000. "Impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxiciliin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta analysis", Pediatrics, 105, E19.

Leblebicioğlu, H., Canbaz, S., Peksen, Y., Gunaydin, M. 2002. "Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey", Journal of Chemotherapy,14(2),181-184.

Lee, S. Y., Lee, D. R., You, C. E., Park, M. Y., Son, S. J. 2006. "Autosensitization dermatitis associated with propolis-induced allergic contact dermatitis", Journal of Drugs in Dermatology, 5, 458-460.

Leja, M., Mareczek, A., Wyzgolik, G., Klepacz-Baniak, J., Czekonska, K. 2007. "Antioxidative properties of bee pollen in selected plant species", Food Chemistry, 100, 237–240.

Lin, S. C., Lin, Y. H., Chen, C. F., Chung, C. Y., Hsu, S. H. 1997. "The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries, American Journal of Chinese Medicine., 25 (3/4), 325-332.

Lissiman, E., Bhasale, A. L., Cohen, M. 2012. "Garlic for the common cold", Cochrane Database Systematic Reviews, DOI: 10.1002/14651858.CD006206.pub4.

Lu, L. C., Chen, Y. W., Chou, C. C. 2005. "Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*", International Journal of Food Microbiology, 102, 213–220.

Lusby, P. E., Coombes, A. L., Wilkinson, J. M. 2005. "Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria", Archives of Medical Research, 36(5), 464-7.

Lykova, E. A., Vorob'ev, A. A., Bokovoi, A. G., Karazhas, N. V., Evseeva, L. F.2003. "Associated infections in acute bronchopulmonary infections in children", Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk**,** 6, 9-12.

Majtan, J., Kovacova, E., Bilikova, K., Simuth, J. 2006. "The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein-on TNFalpha release", International Immunopharmacology, 6, 269–278.

Mandal, M .D., Mandal, S. 2011. "Honey: its medicinal property and antibacterial activity", Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 1(2), 154-160.

Malika, N., Mohamed, F., Chakib, E. A. 2004. "Antimicrobial activities of natural honey from

aromatic and medicinal plants on antibio-resistant strains of bacteria", International Journal of Agricultural Biology, 6(2), 289-293.

Mangione-Smith, R., Stivers, T., Elliott, M., McDonald, L., Heritage, J. 2003. "Online commentary during the physical examination: a communication tool for avoiding inappropriate antibiotic prescribing?", Social Science and Medicine, 56, 313-320.

Mani, F., Damasceno, H. C. R., Novelli, E. L. B., Martins, E. A. M., Sforcin, J. M. 2006. "Propolis: effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables", Journal of Ethnopharmacology, 105, 95–98.

Marchisio, P., Esposito, S., Bianchini, S., Desantis, C., Galeone, C., Nazzari, E., Pirincipi, N. 2010. "Effectiveness of a Propolis and Zinc Solution in Preventing Acute Otitis Media in Children with a History of Recurrent Acute Otitis Media", Internatinal Journal of Immunopathology and Pharmacology, 23, 567-575.

Maruyama, H., Yoshida, C., Tokunaga, K., Araki, Y., Mishima, S., 2005. "The effect of a peptide (Ile-Val-Tyr) derived from royal jelly treated with protease on blood pressure of spontaneously hypertensive rat", Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology, Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 52, 491-494.

Mercan, N., Guvensan, A., Celik, A. ,Katircioglu, H. 2007."Antimicrobial activity and pollen composition of honey samples collected from different provinces in Turkey", Natural Product Research, 21, 187-195.

Michael, G. J. S., Peter, J., Bletchly, C., Jason, M., Paul, R. 2000. "Dengue virus nonstructural protein 1 is expressed in a glycosyl-phosphatidylinositol-linked form that is capable of signal transduction" The FASEB Journal, 4(11), 1603-1610.

MHRA. 2009. Latest advice for all medicines users, Drug Safety Update,

Available from: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con043810.pdf.

Miller, E. K., Lu, X., Erdman, D. D., Poehling, K.A., Zhu, Y., Griffin, M. R., Hartert, T. V., Anderson, L. J., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Iwane, K. B., Edwards, K. M. 2007. "Rhinovirus-associated hospitalizations in young children", The Journal of Infectious Diseases, 195(6), 773–81.

Mirzoeva, O. K., Grishanin, R. N., Calder, P. C. 1997. "Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria", Microbiological Research, 152, 239-246.

MMWR. 2007. “Infant deaths associated with cough and cold medications–two states”.

Mohammadzadeh, S., Shariatpanahi, M., Hamedi, M., Ahmadkhaniha, R., Samadi, N., Ostad, S. N. 2007. “Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activityof Iranian propolis”, Food Chemistry, 103,1097-1103.

Mohapatra, D. P., Thakur, V., Brar, S. K. 2011. “Antibacterial efficacy of raw and processed honey”, Biotechnology Research International, DOI:10.4061/2011/917505.

Molan, P. C. 2001. “Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds”, http://www.worldwidewounds.com/2001/november/Molan/honey-as-topical-agent html,

Erişim Tarihi: 28 Eylül 2011.

Molan, P.C. 2006. “ The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. International Journal of Lower Extremity Wounds, **5**(1),40-54.

Mossad, S. B. 2008. “Upper respiratory tract infections Cleveland clinic”, www.Cleveland dinicmeded. Com/medicalpubs.

Mulholland, S., Chang, A. B. 2010. “Honey and lozenges for children with non-specific cough (Intervention review)”,

Available from: http://www.mendeley.com/research/honey-lozenges-children-nonspecific-cough-review/2010.

Mullai, V., Menon, T. 2007. ” Bactericidal activity of different types of honey against clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa”*. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 13(4),439-41.

Mullins, R. J. 1998. “Echinacea-associated anaphylaxis”, Medical Journal of Australia, 168(4), 170–1.

Myers, S. P., Wohlmuth, H. 1998. “Echinacea-associated anaphylaxis”, Medical Journal of Australia,168(11), 583–4.

Nagai, T., Inoue, R. 2004. “Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly”, Food Chemistry, 84, 181-186.

Nahas, R., Balla, A. 2011. “Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold”, Canadian Family Physician, 57, 131-36.

Nakajin, S., Okiyama, K., Yamashita, S., Akiyama, Y., Shinoda, M. 1982. “Effect of royal jelly

on experimental hypercholesterolemiain rabbits", Yakugaku Zasshi, 36, 65–69.

Naveed, A., Sutcliffe, A., Tipper, C. 2013. "Feasibility study: honey for treatment of cough in children", Pediatric Reports, 5(e8), 31-34.

Ndip, R. N., Ntiege, E. A., Ndip, L. M., Nkwealang, G., Akoachere, T. K., Nkuo, A. T. 2008. "Antimicrobial resistance of bacterial agents of the upper respiratory tract of school children in Buea, Cameroon", Journal of Health Popultion Nutrition, 26(4), 397-404.

Nevas, M., Heilm, S., Lindstrom, M., Horn, H., Koivulehto, K., Korkeala, H. 2002." High prevalence of *Clostridium botulinum* types A and B in honey samples detected by polymerase chain reaction", International Journal of Food Microbiology, 72(1-2), 45-52.

Oduwole, O., Meremikwu, M. M., Oyo-Ita, A., Udoh, E. E. 2014. "Honey for acute cough in children (Review)", A Cochrane review Journal (Evidence-Based Child Health), 9(2), 401-444.

Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M. 2003. "Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo", Life Sciences, 73, 2029–2045.

Ophori, E. A., Wemabu, E. C. 2010. "Antimicrobial activity of propolis extract on bacteria isolated from nasopharynx of patients with upper respiratory tract infection admitted to central hospital, Benin City, Nigeria", African Journal of Microbiology Research, 4(16), 1719-1723.

Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., Bachiega, T. F., Bufalo, M. C., Araujo, J. P., Sforcin, J. M. 2010. "Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice", Phytotherapy Research, 24, 1141–1146.

Orsi, R. O., Sforcin, J. M., Rall, V. L. M., Funari, S. R. C., Barbosa, L., Fernandes, Jr. A. 2005. "Susceptibility profile of Salmonella against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil", Journal of Venomous Animals and Toxins, 11, 109–116.

Orsolic, N., Sver, L., Terzic, S., Basic, I. 2005. "Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity", Veterinary Research Communications., 29(7), 575–593.

Ozbilge, H., Kaya, E. G., Albayrak, S., Silici, S. 2010. “Anti-leishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis”, African Journal of Microbiology Research, 4(7), 556-560.

Ozkok, D., Iscan, K., Silici, S. 2013. “Effects of dietray propolis supplementation on performance and egg quality in laying hens”, Journal of Animal and Veterinary Advances, 12(2), 269-275.

Ozkul, Y., Silici, S., Eroğlu, E. 2005. “The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture”, Phytomedicine, 12(10), 742-747.

Öksüz, H., Duran, N., Tamer, C., Cetin, M., Silici, S. 2005. “Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits”, Opthalmic Research, 37(6), 328-334.

Özcan, M., 1999. “Antifungal properties of propolis”, Grasas y Aceites, 50(5), 395-398.

Özcan, M., Ünver, A., Ceylan, D. A., Yetisir, R. 2004. “Inhibitory effect of pollen and propolis extracts”, Molecular Nutrition Food Research, 48(3), 188-194.

Özcan, M., Ozcan, M., Ayar, A., 2003. “Effect of propolis extracts on butter stability”, Journal of Food Quality, 26(1), 65-73.

Özen, T., Kılıç, A., Bedir, O., Koru, Ö., Sorkun, K., Tanyüksel, M., Kılıç, S., Gençay, Ö., Yıldız, O., Baysallar, M. 2010. “In vitro activity of Turkish propolis samples against anaerobic bacteria causing oral cavity infections”, Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 16(2), 293-298.

Park, Y. K., Koo, M. H, Abreu, J. A. S., Ikegali, M., Cury, J. A., Rosalen, P. L. 1998. “Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms”, Current Microbiology, 36, 24-28.

Pappas, D. E., Hendley, J. O., Hayden, F. G., Winther, B. 2008. “Symptom profile of common colds in school-aged children”, The Pediatric Infectious Disease Journal, 27, 8-11.

Paul, I. M., Yoder, K. E., Crowell, K. R., Shaffer, M. L., McMillan, H. S., Carlson, L. C., Dilworth, D. A., Berlin, C. M. Jr. 2004. “Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents”, Pediatrics,114(1), e85-90.

Paul, I. M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M. L., Duda, L., Berlin, C. M. 2007. “Effect of honey, dextromethorpan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for

coughing children and their parents", Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 161(12), 1140-1146.

Peat, J. K., Keena, V., Harakeh, Z., Marks, G. 2001. "Parental smoking and respiratory tract infections in children", Paediatric Respiratory Reviews, 2(3), 207-13.

Pepeljnjak, S., Jalsenjak, I., Maysinger, D. 1985. "Flavonoid content in propolis extracts and growth inhibition of *Bacillus subtilis*", Pharmazie, 40, 122-123.

Peterson, J., Dwyer, M. 1988. "Flavonoids, Dietary Occurrence and Biochemical Activity", Nutrition Research, 18, 1995-2018.

Pichichero, M. E. 1999. "Understanding antibiotic overuse for respiratory tract infections in children", Pediatrics, 104(6), 1384–8.

Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., Bankova, V. 2005. "Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition", Phytomedicine,12(3), 221-228.

Popova, M. P., Bankova, V. S., Bogdanov, S., Tsvetkova, I., Naydenski, C., Marcazzan, G. L., Sabatini, A. -G. 2007. "Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin", Apidologie, 38, 306-311.

Pourahmad, M., Sobhanıan, S. 2009. "Effect of honey on the common cold", Archives of Medical Research, 40, 224-225.

Raeessi, M. A., Aslani, J., Raeessi, N., Gharaie, H., Zarchi, A. A. K., Raeessi, F. 2013. "Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomizsed controlled trial", Primary Care Respiratory Journal, 22(3), 325-330.

Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A. 2012. "Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review", Journal of Functional Foods , 4(1), 39–52.

Ramadan, A., Soliman, G., Mahmoud, S. S., Nofal, S. M., Abdel-Rahman, R. F. 2012. "Evaluation of the safety and antioxidant activities of Crocus sativus and Propolis ethanolic extracts", Journal of Saudi Chemical Society., 16(1), 13–21.

Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, N. 1996. "Structure antioxidant activity relationship flavonoids and phenolic acids", Free Radical Biology and Medicine, 20, 933-956.

Rios, A. M., Novoa, M. L., Vit, P. 2001. "Effects of extraction, storage conditions and heating treatment on antibacterial activity of Zanthoxylum fagara honey from, Cojedes,

Venezuela", Revista Cientifica, 11(5), 397-402.

Romanelli, P., Miteva, M., Schwartzfarb, E. 2009. "P63 is a helpful tool in the diagnosis of a primary cutaneous carcinosarcoma", Journal of Cutaneous Pathology, 36,280–282.

Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., Troncoso, N., Vanella, A., Garbarino, J. A. 2004. "Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines", Life Sciences, 76, 545-58.

Sagdıc, O., Silici, S., Yetim, H. 2007. "Fate of *Escherichia coli* and E.coli 0157:H7 in apple juice treated with propolis extract", Annals of Microbiology, 57(3), 345-348.

Santos, F. A., Bastos, E. M. A., Uzeda, M., Carvalho, M. A. R., Farias, L. M., Moreira, E. S. A., Braga, F. C. 2002. "Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria", Journal of Ethnopharmacology, 80, 1-7.

Sanz, M. L., Gonzalez, M., De Lorenzo, C., Sanz, J., Matinez-Castro, I. 2004. " Carbohydrate composition and physico chemical properties of artisanal honeys from Madrid (Spain): occurrence of Echium sp. Honey", Journal of the Science of Food and Agriculture, 84(12),1577-84.

Scazzocchio, F., D'Auria F. D., Alessandrini, D., Pantanella, F. 200+6. "Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis", Microbiological Research, 161, 327-333.

Schroeder, K., Fahey, T. 2004. "Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings", Cochrane Database of Systematic Review, 23(1), DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub3.

Schwartz, B., Bell, D. M., Hughes, J. M. 1997. "Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients", JAMA-The Journal of the American Medical Association, 278, 944-945.

Serkedja, J., Manolova, N., Bankova, V. 1992. "Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogue esters of substitute cinnamic acids", Journal of Natural Products, 55, 294-302.

Seven, I., Tatlı-Seven, P., Silici, S., 2011. "Effects of dietary Turkish propolis as alternative to antibiotic on growth and laying performances, nutrient digestibility and egg quality in laying hens under heat stress", Revue de Médecine Vétérinarie, 162(4), 186-191.

Sforcin, J. M., Bankova, V. 2011. "Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?", Journal of Ethnopharmacology, 133, 253–260.

Sforcin, J. M. 2007. “ Propolis and the immune system: a review”, Journal of Ethnopharmacology, 113, 1–14.

Sforcin, J. M., Fernandes, Jr., A., Lopes, C. A., Bankova, V., Funari, S. R. 2000. “Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity”, Journal of Ethnopharmacology, 73, 243–249, 2000.

Sforcin, J. M., Fernandes Jr., A., Lopes, C. A. M., Funari, S. C. R., Bankova, V. 2001. “Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*”, Journal of Venomous Animals and Toxins, 7, 139–144.

Sforcin, J. M., Funari, S. R. C., Novelli, E. L. B. 1995. “Serum biochemical determinations of propolis-treated rats”, Journal of Venomous Animals and Toxins, 1, 31-7.

Sforcin, J. M., Novelli, E. L. B., Funari, S. R. C. 2002. “Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables”, Journal of Venomous Animals and Toxins, 8, 244–254.

Shadkam, M. N., Mozaffari-Khosravi, H., Mozayan, M. R. A. 2010. “Comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents”, Journal of Alternative and Complementary Medicine, 16(7), 787-93.

Shah, S. A., Sander, S., White, C. M., Rinaldi, M., Coleman, C. I. 2007. “Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: A meta-analysis”, Lancet Infectious Diseases, 7(7), 473–80.

Sharfstein, J. M., North, M., Serwint, J. R. 2007. “Over the counter but no longer under the radar-pediatric cough and cold medications”, The New England Journal of Medicine, 357, 2321-4.

Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y., Izawa, K., Akagi, M., Inoue, T.,Kamei, C. 2009. “Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice”, Immunopharmacology and Immunotoxicology, 31(4), 688–693.

Sies, H. 1991. “Oxidative Stres, From Basic Research to Clinical Application”, The American Journal of Medicine, 31-37.

Silici S., Kutluca, S. 2005a. “Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region”, Journal of Ethnopharmacology, 99, 69-73.

Silici, S., Koc, A. N., Ayangil, D., Cankaya, S. 2005b. “Antifungal activities of propolis collected by different races of honeybees against yeasts isolated from patients with superficial mycoses”, Journal of Pharmacological Sciences, 99(1), 39-44.

Silici, S., Koc, A. N., Mutlu-Sarıgüzel, F., et al., 2005c. “Mould inhibition in different fruit juices by propolis”, Archiv für Lebensmittelhygiene., 56(4), 87-90.

Silici, S., Unlu, M., Vardar-Unlu, G. 2007. “Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions”, World Journal of Microbiology and Biotechnology, 23(12), 1797-1803.

Silici, S., Koç, A. N., Mıstık, S. 2007. “Comparision of in vitro activities of antifungal drugs and propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses”, Annals of Microbiology, 57(2), 269-272.

Singh, M., Das, R. R. 2011. “ Zinc for the common cold”, Cochrane Database Systematic Reviews, 16(2), DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.

Silva, T. M. S., Camara, C. A., Silva-Lins A. C., Barbosa-Filho, J. M., Silva, M. S., Freitas, B. M, Santos, R. F. A. 2006. “Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke, Journal of Food Composition and Analysis, 19, 507-511.

Slapak, I., Skoupá, J., Strnad , P., Horník, P. 2008. “Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children”, Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 134, 67–74.

Smith, S. M., Schroeder, K., Fahey, T. 2012. “Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings”, Cochrane Database Systematic Review, 15(8), DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub4.

Sonmez, S., Kirilmaz, L., Yucesoy, M., Yucel, B., Yilmaz, B. 2005. “The effect of bee propolis on oral pathogens and human gingival fibroblasts”, Journal of Ethnopharmacology, 102, 371-376.

Sopo, M., Greco, M., Monaco, S., Varrasi, G., Di Lorenzo, G., Simeone, G. 2015. “For the Milk Honey Study (M & HS). Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review”, Allergologia et Immunopathologia, 43(5), 449-55.

Sorkun, K., Süer, B., Salih, B. 2001. “Determination of chemical composition of Turkish propolis, Zeitschrift für Naturforschung, 56c, 666-668.

Spach, D. H., Black, D. 1998. “Antibiotic rersistance in community-acquired respiratory tract infections: current issues”, Annals of Allergy, Asthma, & Immunology, 81, 293-303.

Steinman, M. A., Landefeld, C. S., Gonzales, R. 2003. “Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care”, JAMA- The Journal of the American Medical Association, 289, 719-725.

Stephenson, J. 1996. “Icelandic researchers are showing the way to bring down rates of antibiotic-resistant bacteria”, JAMA- The Journal of the American Medical Association, 275(3),175.

Steinberg, D., Kaine, G., Gedalia I. 1996. “Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria”, American Journal of Dentistry, 9(6), 236-239.

Stephens, M. J., Schlothauer, R. C., Morris, B. D., Yang, D., Fearnley, L., Greenwood. D. R., Loomes, K. M. 2010. “Phenolic compounds and methylglyoxal in some New Zealand manuka and kanuka honeys”, Food Chemistry, 120, 78–86.

Stocker ,A., Schramel, P., Kettrup ,A., Bengsch , E. 2005. “Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects”, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 19, 183–189.

Subrahmanyam, M. 1991. “Topical application of honey in treatment of burns”, British Journal of Surgery, 78(4), 497-498.

Tano , L., Tano, K. 2004. “A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis”, Acta Otolaryngologica, 124(9), 1059–62.

Tamura, T., Fujii, A., Kumoyama, N. 1987. “Antitumor effect of royal jelly”, Folia Pharmacologica Japonica, 89, 73–80.

Tamura, Y., Kijimatanaka, M., Aoki, A., Ogikobo, Y., Takahashi, T. 1995. “Reversible expression of motility and flagella in *Clostridium chauvoei* and their relationship to virulence”, Microbiol 141, 605-610.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. 2002. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa yönelik tanı ve tedavi rehberleri, Ankara.

Topaloğlu, N., Yıldırım, Ş., Tenkin, M., Uludağ, A., Özgen, K. 2013. “Türkiye’nin batısında solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda alternative tedavi uygulamaları”, Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri, 11(1), 23-26.

Tsurama, Y., Maruyama, H., Araki Y. 2011. “ Effect of a Glycoprotein (Apisin) in Royal Jelly

on Proliferation and Differentiation in Skin Fibroblast and Osteoblastic Cells", Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology-Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 58 (3), 121-126.

Turner, R. B. 2007. "Rhinovirus: More than just a common cold", The Journal of Infectious Diseases, 197, 765–6.

Uzel, A., Sorkun, K., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö., Salih, B. 2005. "Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples", Microbiological Research, 160, 189-195.

Ünüvar, E., Öz, Ş. S., Yıldız, İ., Çıplak, M., Badur, S., Kılıç, A., Oğuz, F., Sıdal, M. 2008. "Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında 2006-2008 dönemi viral etiyoloji araştırması", Çocuk Dergisi, 8(3),179-182.

Ünüvar, E., Yıldız, İ., Kılıç, A., Aslan, S. S., Çakal, B., Toprak, S. 2009." Viral etiology and symptoms of acute upper respiratory tract infections in children", Turkish Journal of Medical Science, 39,29-35.

Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., Popov, S., Kujumgiev, A. 2000. "Chemical composition and biological activity of propolis from Turkish and Bulgarian origin", Mellifera, 1(1), 57-59.

Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernandez-Lopez, J., Perez-Alvarez, J. A. 2008. "Functional properties of honey, propolis, and royal jelly", Journal of Food Science, 73(9), R117–24, DOI: 10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x.

Vardar-Ünlü, G., Silici, S., Ünlü, M. 2008. "Composition and in vitro antimicrobial activity of populus buds and poplar-type propolis", World Journal of Microbiology and Biotechnology, 24(7), 1011-1017.

Walgrave, S. E., Warshaw, E. M., Glesne, L. A. 2005. "Allergic contact dermatitis from propolis", Dermatitis, 16, 209-215.

Warren, M. D., Pont, S. J., Barkin, S. L., Callahan, S. T., Caples, T. L., Carroll, K. N., Plemmons, G. S., Swan, R. R., Copper, W. O. 2007. "The effect of honey on nocturnal cough and sleep quality for children and their parents", Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 161(12), 1149-53.

Weston, R. J., Brocklebank, L. K., Lu, Y. 2000. "Identification and quantitative levels of antibacterial components of some New Zealand honeys", Food Chemistry, 70i 427–435.

Wilke, A., Söyletir, G., Doğanay, M. 1996. İnfeksiyon Hastalıkları 344-345, Nobel Kitabevi, İstanbul.

Williams, R. J., Spencer, J. P. E., Rice-Evans, C. A. 2004. “Flavonoids: antioxidants or signaling molecules?” Free Radical Biology & Medicine, 36, 838-849.

World Health Organization. 1993. “How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators”, Geneva, WHO/DAP/93.1.

World Health Organization. 2001. “Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children”, Switzerland, WHO/FCH/CAH/01.02.

Wright, J. M. 2002. “The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs”, Canadian Medical Association Journal, 167(10),1131-7.

Yonar, M. E., Yonar, S. M, Ural, M. Ş., Silici, S., Düşükcan, M. 2012. “Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/ antioxidative status of *Cyprinus carpio carpio*”, Food and Chemical Toxicology, 50(8), 2703-2708.

Yonar, M. E., Yonar, S. M., Silici, S., 2011. “Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.), Fish and Shelfish Immunology, 31(2), 318-325.

Yonar, S. M., Ural, M. Ş., Silici, S., Yonar, M. E. 2014. “Malathion-induced changes in the haematological profile, the immun response, and the oxidative/antioxidant status of *Cyprinus carpio carpio*: Protective role of propolis”, Ecotoxicology and Environmental Safety, 102, 202-209.

Yuksel, S., Akyol, S. 2016. “The consumption of propolis and royal jelly in preventing upper respiratory tract infections and as dietary supplementation in children”, Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 5(3), 308-311.

Zeina, B., Othman, O., Al- Assad, S. 1996. “Effect of honey versus thyme on Rubella virus in survival vitro”, Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2, 345-348.

Zamami, Y., Takatori, S., Koyama, T., Goda, M., Iwatani, Y., Doi, S., Kawasaki, H. 2007. “Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats”, Yakugaku Zasshi, 127, 2065–2073.