

T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

PROPOLİSİN KIRIK İYİLEŞMESİ VE OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Proje No: TA-07-06

Proje Türü

Araştırma projesi

**SONUÇ RAPORU**

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Doç.Dr. Ahmet GÜNEY

ERÜ tıp Fak

Ortopedi AD



PROPOLİSİN KIRIK İYİLEŞMESİ VE OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

ÖZET

**Amaç:**

Bu deneysel çalışmanın amacı femur kırığı oluşturulup Kischner teli ile tespit edilen sıçanlarda kemik kırık iyileşmesi ve oksidan-antioksidan sistemler üzerinde propolis etkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Otuz iki sıçan rastgele dört gruba ayrıldı. Propolis etkileri ile bilinen antioksidanlardandır. Balarısı kökenli bir maddedir. Bu çalışmanın amacı, deneysel ortamda kırık iyileşmesi ve antioksidan sistem üzerine propolisin etkilerini araştırmaktır. İki kontrol grubu (Kontrol - 3W ve Kontrol - 6W ) ve iki tedavi grubu ( Propolis - 3W ve Propolis - 6W ) olarak ayrıldı. deneysel femur kırığı oluşturuldu ve K teli ile tespit sonrası. Tedavi grupları ( 3 ya da 6 hafta ) sakrifiye edilene kadar propolis aldı.

**Bulgular:**

X-Ray grafi , histolojik , kemik mineral yoğunluğu ölçümü bulguları ve endojen antioksidan düzeyleri incelendi. Kemik mineral yoğunluğu, radyolojik ve histolojik değerlendirme puanlarına göre daha iyi, daha yüksek ve süperoksit dismutaz, glutatyon toplam ve miyeloperoksidaz düzeyleri kontrollere göre oral propolis tedavi gören sıçanlarda arasında daha düşük bulunmuştur. kemik mineral yoğunluğu , radyolojik ve histolojik değerlendirme puanları daha iyi , daha yüksek ve süperoksit dismutaz , glutatyon toplam ve miyeloperoksidaz düzeyleri kontrollere göre sözlü propolis tedavi gören sıçanlarda arasında daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak, kemik mineral yoğunluğu ve histolojik değerlendirme puanları tedavi grubunda zamana-bağlı bir gelişme göstermiştir.

**Sonuç:**

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları propolis kırık iyileşmesi üzerine bazı zamana bağlı yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Rat, femur kırığı, kırık iyileşmesi, oksidan-antioksidan sistem, propolis

## THE EFFECTS OF PROPOLIS ON FRACTURE HEALING AND OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS (AN EXPERIMENTAL STUDY)

**Objective:** The aim of this experimental study is to evaluate the effects of propolis on bone fracture healing and oxidant-antioxidant systems on femur fractured rats which were fixed with Kirschner wire.

**Materials and methods:** Propolis is a substance of honeybee origin with known antioxidant effects. The purpose of this study was to examine the effects of propolis on fracture healing and the antioxidant system in an experimental setting. Thirty-two rats that underwent experimental femur fracture and then fixation were randomly allocated in one of four groups: two control groups (Control-3w and Control-6w) and two treatment groups (Propolis-3w and Propolis-6w). Treatment groups received propolis until killing (at 3 or 6 weeks).

**Results:** X-ray, histological, bone mineral density measurement findings and endogenous antioxidant levels were examined. The bone mineral density was higher, radiological and histological evaluation scores were better, and superoxide dismutase, total glutathione and myeloperoxidase levels were lower among the rats that received oral propolis treatment compared with the controls.

**Conclusion:** In addition, bone mineral density and histological assessment scores showed time-dependent improvement in the treatment group. In conclusion, the findings of this study suggest that propolis has some time-dependent beneficial effects on fracture healing.

**Keywords:** Rat, Femoral fracture, Fracture healing, Oxidant – Antioxidant systems, Propolis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kazalarla oluşan yaralanmalar, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1-34 yaş arası ölümlerin en sık sebebidir ve 34 yaş üstü ölümlerin en sık on nedeni arasındadır. ABD'de her yıl 33 milyon insanda kas iskelet sistemi yaralanması görülmekte ve bu yaralanmaların 6.2 milyonda kırık izlenmektedir. Ortopedik girişimler ve tıbbi teknolojiadaki hızlı ilerlemeye rağmen bazı kırıkların iyileşmesi istenildiği gibi olmamakta, iyileşme zamanında uzama ve bazen de kaynamama görülebilmektedir (1).

Kırık iyileşmesi doğru zamanda ve doğru anatomik lokalizasyonda, kırık parçalarının toplanmasını ve sonra uygun enzimlerin salınışını gerektiren kompleks bir süreçtir. Kırık oluşumu sonrası inflamasyon, tamir ve remodelizasyondan oluşan bir dizi olayı başlatır. Kemiğin orijinal konuma gelebilmesi için birbirine bağlı olan bu aşamaların her birinin sorunsuz ilerlemesi gerekir. Kırık iyileşmesi sırasında oluşabilecek komplikasyonların en sık görüldüğü dönem, ilk ossifikasyonun olduğu operasyon sonrası birinci aydır. Bu dönemde uygulanacak olan tedavinin olumlu ya da olumsuz etkisi, yapılan cerrahi işlemin başarısını doğrudan etkileyecektir.

Serbest radikal terimi, bir birim gibi davranan, radikal olmayan bileşiklerin elektron kaybetmesi ya da kazanması ile meydana gelen atom grupları için kullanılır (2). Serbest oksijen radikalleri hücresel yapıları etkileyerek çeşitli hasarlar oluşturabilmektedir. Bunların dışardan alımının aşırı olarak artması veya vücut direncinin azalması ile organizmada hücresel hasara neden olmaktadır (3-8). Vücutta oluşabilecek bu hasarı engellemeye yarayan moleküllere ise antioksidan denilmektedir. Antioksidanlar vücutta üretilmediği gibi dışardan da alınabilmektedir (9,10). Serbest oksijen radikalleri hücrede inflamasyon döneminde sitokin salınımında rol alırlar. Kırık oluştuğunda fazla miktarda serbest oksijen radikali üretilir. Antioksidan moleküller oluşan bu radikalleri azaltmaya ve ortamdaki temizlemeye çalışırlar.

Apiterapi, herhangi bir hastalığın önlenmesi ya da tedavi edilmesi amacıyla arı ürünlerinin kullanılmasıdır. Bu şekilde tedavi yöntemleri Uzakdoğu'dan başlamış olup tüm dünyada hızla yayılmaktadır. Ülkemizde arı ürünlerinin üretimi ve kullanımı yaygınlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda sıklıkla Çin ve Brezilya kaynaklı ürünler kullanılmaktadır. Propolis insanların dikkatini tıbbi açıdan binlerce yıl önce çekmiş olup eski çağlarda Avrupa, Kuzey Afrika, Mısır, Yunan ve Romalılarca yaygın olarak kullanılmıştır. Geleneksel hekimlikte yaygın olarak kullanılan ve Hipokrat, Herodot, Aristo ve diğer eski çağ bilginleri tarafından övgü ile bahsedilen propolis, çok eski çağlardan bu tarafa çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı; popülaritesi gittikçe artan, Anadolu kavağı kaynaklı propolisin deneysel olarak oluşturulan femur kırığı üzerine etkilerini araştırmaktır. Olası etki mekanizmaları ve özellikle oksidan-antioksidan sistem üzerine etkilerinin de incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.4.KEMİK İYİLEŞMESİ

Kemik iyileşmesi pek çok faktörden etkilenir. Kan akımı kırık iyileşmesini her aşamada etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Travma sonrası kırık bölgesini besleyen damarlar hasar görür ve kan akımı azalır. Saatler ve günler içinde kan akımında artış görülür. Bu olay ikinci haftada en yüksek seviyededir. Kan akımı kırık sonrası 3-5. aylarda normale döner (11). Bunun dışında kırık iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik olmak üzere pek çok faktör vardır (12).

#### a) Lokal faktörler:

- 1)Kemiğin tipi
- 2)Kemiğin denerve olması
- 3)Enfeksiyon varlığı
- 4)Tümöral doku varlığı
- 5)Radyasyon nekrozu
- 6)Kırığın tipi
- 7)Vasküler hasar
- 8)Kırığın lokalizasyonu
- 9)Tespitin tipi ve şekli
- 10)Kırık parçaları arasındaki temas

#### b) Sistemik faktörler:

- 1)Hastanın yaşı
- 2)Aktivite seviyesi
- 3)Beslenme durumu
- 4)Hormonal faktörler (Büyüme hormonu, steroid, tiroid-paratroid hormonu, kalsitonin, östrojen, androjen)
- 5)Vitamin eksikliği
- 6)Dibetes mellitus



7)Anemi

8)Nikotin, alkol kullanımı

9)Merkezi sinir sistemi travması

10)Hiperoksi

11)Çeşitli ilaçlar (Non-steroidal antiinflamatuvarlar, Ca kanal blokerleri, tetrasiklin, antikoagülanlar, fenitoin)

Kırık iyileşmesi birbirinden keskin sınırlarla ayrılmamakla beraber üç ana dönemde incelenir:

-İnflamasyon dönemi

-Tamir dönemi

-Yeniden şekillenme (remodeling) dönemi

İyileşme kemikte primer ya da sekonder olabilir. Primer kemik iyileşmesi kırık uçları anatomik olarak karşı karşıya gelip kortikal devamlılığın sağlandığı ve internal sıkı tespitin yapıldığı durumlarda meydana gelir. Sekonder iyileşmede ise periost ve çevre yumuşak dokular tarafından oluşturulan kallus dokusu ön plandadır (13).

## PROPOLİS

Propolis çam, meşe, huş, okaliptus, kavak, kestane gibi ağaçlar ve bazı otsu bitkilerin tomurcuk, yaprak ve benzeri kısımlarından bal arıları tarafından toplanan ve mumla karıştırılarak kovan içerisinde bir çok amaca yönelik olarak kullanılan zatk gibi yapışkan, reçinemsî kokulu ve rengi koyu sarıdan kahverengiye kadar değişen bir maddedir. Arı bu maddeyi başı ile toraksı arasında bulunan bezlerden salgılamış olduğu aktif enzimlerle karıştırıp pelet haline getirir. Pelet ön ve orta bacakların yardımıyla ve bacak hareketleri ile arka bacaklardaki polen sepetçisinde paketlenir. Polen sepetçisi yeteri kadar propolis ile doldurulduğunda kovana taşınır. Propolis, genç işçi arılar tarafından 25-30 dakikada boşaltılır ve hemen gerekli yerde kullanılır. İşçi arılar bir seferde ortalama 10 mg propolisi kovana taşıyabilir (13,14).

Propolis insanların dikkatini tıbbi açıdan binlerce yıl önce çekmiş ve bu doğal ürün eski çağlarda Avrupa ve Kuzey Afrika'da, Mısır, Yunan ve Romalılarca yaygın olarak kullanılmıştır. Yunan filozofu Aristo arıların çalışmasını saydam kovan içerisinde izlemek istemiş ancak kovanın koyu renkte mumsu madde ile kaplandığını görmüştür. Bu maddenin propolis olduğu tahmin edilmektedir. Çok eski çağlardan bu tarafa propolis insanlar tarafından çeşitli hatalıkların tedavisinde ve etkilerinin azaltılmasında kullanılmıştır. İlk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmış, ayrıca Mısırlılar tarafından ölümlerin mummylanmasında, Romalılar tarafından da deri apselerinin iyileştirilmesinde yüzyıllarca ilaç olarak kullanılmıştır. Günümüzde propolisten üretilen kapsül veya tabletler, çiğnemek yada içmek için hazırlanmış granül, boğaz pastilleri, sakız gibi ürünleri piyasada bulmak mümkündür. Esmer Dağ Kafkas arıları gibi bazı arı ırklarının propolisi diğer arı ırklarına göre daha aktif topladıkları tespit edilmiştir. Yine propolisin yoğun olarak toplandığı mevsimde bölgeden bölgeye değişmektedir. Örneğin; İtalya'da bahar ve yaz aylarında, Avrupa'da yaz ortası ve sonbaharda, ülkemizde ise Ege bölgesinde Mart ayında, Orta ve Doęu Anadolu'da Ağustos ve Eylül aylarında toplandığı bildirilmektedir. Propolis kaynağı olarak bal arıları başlıca çam, huş, kavak ve türleri, at kestanesi, kara ağaç, meşe, diş budak, akçaağaç, fındık, kızılbaş, erik, söğüt, okaliptus, kestane, ihlamur, akasya

ve göknar'ı kullanmakta olup kullanılan bitki türleri bölgeden bölgeye ve mevsimden mevsime farklılık göstermektedir (14).

Toplandığı yöreye ve kaynağına bağlı olarak sarı yeşilden koyu kahverengine kadar değişen zamksı madde olan propolis 10 derecenin altında sert ve kırılğan, 15-25 derece arasında mum kıvamında, 30-40 derecede yumuşayıp yapışkan bir hal almakta, 80 derecede kısmen erimektedir (15).

Propolisin içerisinde 300'den fazla farklı kimyasal bileşen bulunmaktadır. Bunların başlıcaları; flavonoidler, sinamik asit ve türevleri, benzoik asit, sinaptik asit, izoferulik asit, aldehitler, ketonlar, eser elementler, diterpenler ve tripenler (steroidler).

Propolisin temel komponenti flavonoidlerdir. Propolisin flavonoid yapısı ve oranı toplandığı bitkiye göre değişmekle beraber oranı %25 civarındadır. Özellikle kavak ağacı kaynaklı propolisde flavonoid oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır (16).

Propolisin içeriğinde pek çok mineralde bulunmaktadır; mangan, çinko, bakır, kurşun, nikel, kobalt, krom, kalay, kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, klor, demir, magnezyum, molibden, alüminyum, silisyum, civa, flor. Mangan ve çinkonun diğer elementlerle karşılaştırılığında daha fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Propolisin vitamin içeriği ise düşük olup B1, B2, B6, C, E, nikotik ve pantotik asit değişik miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca propolis içerisinde sayıları 8-17 arasında değişen serin, glikol, alanin, triptofan, fenilalanin, lösin, lizin, sistin, histidin, arjinin, prolin ve glutamik asit gibi aminoasitlerde bulunmaktadır (16).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında yapılmıştır. Ortalama ağırlıkları 280-490gr ve ortalama 6 aylık olan 32 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır. Deney süresince, 10/14 saat, aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, normal oda sıcaklığı ve neminde tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Ratlar 8'erli 4 gruba ayrıldı. Gruplar:

K3--- Kontrol grubu 3 haftalık

K6--- Kontrol grubu 6 haftalık

PO3--- Propolis oral 3 haftalık

PO6--- Propolis oral 6 haftalık

olarak adlandırıldı. Denekleri anestezi altına almak için 3 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun©, Bayer, Türkiye) ve 90 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar©, Eczacıbaşı, Türkiye) intraperitoneal olarak uygulandı. Deneklerin sağ alt ekstremiteleri kasiğa kadar traş edilip, operasyon masasına alındıktan sonra, sağ alt ekstremitesi kasiğa kadar polivinil piroolidon-iyot (Batticon©, Adeka, Samsun, Türkiye) ile dezenfekte edilip boyandı. Ameliyat sahası açıkta kalacak şekilde steril kompresler örtüldü. Tüm ratlara proksimale doğru uzatılan standart diz orta hat insizyonu ile yaklaşıldı. Cilt-cilt altı doku geçildikten sonra median parapatellar insizyonla diz eklemine girildi. Daha sonra tüm ratların sağ femur 1/3 orta-distal kısımları ortaya konduktan sonra bu bölgeden elektrikli testere yardımıyla osteotomize edildi. Kırık sonrası ratların femurları retrograd olarak 1,5 mm'lik Kirshner (Kr) telleri ile tespit edildi. Tespit sonrası Kr tellerinin proksimal ve distalden femur içerisinde kalmasına özen gösterildi. Tespit sonrası kırık hattı ve insizyon sahası % 0,09'luk NaCl ile yıkandı. Yıkama sonrası sıra ile patellar tendon ve cilt 3/0 keskin iğneli vicryl (Johnson & Johnson©, Brüksel, Belçika) ile usulüne uygun olarak kapatıldı. Yara yeri pansumanı yapıldıktan sonra başka herhangi bir tespit yapılmadı. Ratlar anestezi sonrası derlenme süresi boyunca ayrı ortamlarda tutuldular. Derlenme sonrasında operasyon öncesi yerlerine konuldular.

K grubuna cerrahi sonrası hiçbir ek tedavi verilmedi, PO grubuna ise postoperatif 1.günden başlayarak sakrifikasyona kadar 0,2 mg/kg/gün dozunda propolisin %30'luk propilen glikol

özütü oral olarak verildi. Tüm denekler grubuna uygun olarak 3. ve 6. haftanın sonunda yine ketamin-ksilazin anestezisi altında önce sağ femurlarının 2 yönlü grafileri alınıp daha sonra ratların tüm vücut kemik mineral yoğunlukları ölçülüp 3'er cc kan alındıktan sonra intrakardiak potasyum enjeksiyonu ile tüm ratlar sakrifiye edildi.

## **BULGULAR**

### **PLASMA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

#### **SOD Değerlerinin Karşılaştırılması**

Plasma SOD değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PO6 grubunun değerleri diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,000$ ). PO6, PO3 ve K6 gruplarının değerleri K3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu.

#### **MPO Değerlerinin Karşılaştırılması**

Plasma MPO değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol grupları ve propolis alan grupların kendi aralarında anlamlı fark bulunmadı. Propolis verilen iki gruptan PO6'nın MPO değerleri PO3'den düşük bulundu.

#### **MDA Değerlerinin Karşılaştırılması**

Gruplar arasında plasma MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Plasma MDA değerleri PO3 ve PO6 gruplarında kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük bulunurken, PO6 ile PO3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

#### **Total Glutasyon Değerlerinin Karşılaştırılması**

Gruplar arasında plasma total glutasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Plasma total glutasyon değerleri propolis verilen gruplarda kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük bulunurken, PO3 ile PO6 arasında anlamlı fark bulunmadı.

### **DEXA SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Deneklerin kırık femurlarının DEXA sonuçları karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Propolis uyguladığımız her iki grubun DEXA değerleri K3 ve K6 gruplarından anlamlı olarak yüksek bulundu. K3 ile K6 arasında fark bulunmadı. PO6 grubunun değerleri ise PO3'den anlamlı olarak yüksek bulundu.

## **X-RAY SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

X-ray sonuçları karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında K3 grubunda 12 puan, K6 grubunda toplam 15 puan, PO3 grubunda toplam 22 puan, PO6 grubunda ise toplam 30 puan vardı. Bu sonuçlarla deney grupları kendi kontrol gruplarına göre, 6 haftalık deney grubu ise 3 haftalık deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlara sahip bulundu ( $p<0,05$ ).

## **HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Propolis grupları kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek skorlara sahip bulundu. En düşük sonuç K3 grubunda iken en yüksek sonuç PO6 grubunda elde edildi.

## **KEMİK DOKU DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

### **SOD Değerlerinin Karşılaştırılması**

Kemik doku SOD değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PO6 grubunda en düşük sonuç bulunurken, en yüksek sonuç K3 grubunda elde edildi.

### **MPO Değerlerinin Karşılaştırılması**

Kemik doku MPO değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). En yüksek sonuç K3 grubunda elde edilirken en düşük sonuç ise PO6 grubunda elde edildi.

### **MDA Değerlerinin Karşılaştırılması**

Kemik doku MDA değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). K3 grubunda en yüksek sonuç bulunurken, en düşük sonuç PO3 grubunda elde edildi.

## Total Glutasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Kemik doku total glutasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). K6 grubunda en yüksek sonuç bulunurken, en düşük sonuç PO3 grubunda elde edildi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Her yıl milyonlarca insan kas iskelet sistemi yaralanmasına maruz kalmakta ve bunların yaklaşık %20'sinde kırık oluşmaktadır. Bütün kırık olgularında kırık iyileşmesi istenildiği gibi olmamakta ve kaynama gecikmesi veya kaynamama hali görülebilmektedir (1). Bu sebepten dolayı kırık iyileşmesinin kalitesini artırmak için kırık metabolizması, kırık iyileşmesi ve kırık iyileşmesi üzerine etkili faktörler üzerine pek çok çalışma yapılmasına rağmen bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Intramedüller çivilemenin en önemli teknik avantajı yüklenmeye izin veren rijit bir fiksasyon sağlamasıdır. Femur cisminin anatomisi intramedüller tespit için uygundur. Intramedüller çiviler vücudun hareket merkezine daha yakın olduğundan daha az yüke maruz kalırlar. Ayrıca kortikal temas sağlanabilen kırıklarda kemik yüklenmeleri karşılar, bu da kırık iyileşmesini artırır. Kırık kallusu, progresif olarak yüklenildiğinden iyileşme ve remodellingi stimüle eder (67). Biyomekanik açıdan da intramedüller çivilerin yükü taşıyan olmaktan çok yükü paylaşan bir yapıya sahip olmaları nedeniyle, kırık kaynamasında internal atel gibi davranarak, kemiğe uygun miktarda yük gelmesini sağlamaktadır.

Bu çalışma ile uzun kemik kırıklarında altın standart olan intramedüller çivileme tekniği kullanılmıştır. Deneysel olarak intramedüller çivileme tekniğinde kaynama kapalı kırık yöntemine göre daha güçtür. Bunda da en önemli etken insanlarda kullanıldığı şekilde kilitle sistem yapılamamasıdır. Dinamize sistemde kırık hattındaki minimal hareketlere engel



olunamamaktadır. Bunun sonucunda hipertrofik kallus dokusu meydana gelmektedir. Bu çalışmada da benzer şekilde kaynamayı hipertrofik kallus şeklinde gördük. Ayrıca kullanılan Kr tellerinin intramedüller alanı tam olarak dolduramamasına bağlı olarak bazı ratlarda proksimale migre olduğu görüldü. Gözlenen bu migrasyonun kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etki oluşturabilecek düzeyde değildi. Ratlara uygulanan cerrahi sonrası herhangi bir ikincil tespit kullanılmamış tam harekete izin verilmiştir. Bu şekilde insanlardakinden daha çok ve erken harekete olanak sağlanmıştır.

Birçok çalışmada propolisin etanollü ekstraktları elde edilmiş ve bu çözeltide elde edilen formları kullanılmıştır. Etanolün toksik özelliklerinden kaçınmak için daha az toksik özelliklere sahip olan propilen glikolü kullandık.

Hayvan modelinden elde edilen sonuçların insanlara uyarlanabilmesi çok önemlidir. İnsanlarda kırık iyileşmesinin erken dönemleri incelendiğinde, diyafiz kırıklarında görülen onarım hızı ile deneysel kırığın onarım hızı benzerlikler göstermiştir. Bu nedenle deneysel kırık modelinden elde edilen sonuçların insanlara uyarlanabileceği düşünülmektedir (18).

Kırık hattında yeni oluşan kallus dokusunun kemik mineral yoğunluğunun noninvaziv olarak ölçülmesi mümkündür ve bu değerlendirme oluşan yeni kallus dokusunun kalitesini göstermede kullanılabilir. Bu amaçla yapılmış pek çok çalışma vardır. Bunlardan birisi Xu ve ark.'nın (19) yaptığı ratlarda kırık kaynama miktarının histopatolojik ve kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırıldığı çalışmada histopatolojik olarak kırık kaynama miktarı fazla olan gruplarda DEXA değerlerinin de kırık kaynama miktarı ile orantılı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Hem DEXA hem de x-ray sonuçlarımız propolis kullanılan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Daha subjektif sonuçlar alınan x-ray değerlendirilmesine karşın DEXA sonuçları objektiftir ve her ikisinin de sonuçları birbiri ile uyumlu bulundu.

Kırık kaynama miktarını ve derecesinin belirlenmesinde kullanılan önemli bir yöntem ise histopatolojik değerlendirmedir. Bu çalışmamızda histopatolojik değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında PO3 grubunda K3 grubuna göre, PO6 grubunda PO3 ve K6 grubuna göre anlamlı derecede yüksek skorlar elde edildi.

Bu çalışmada kırık iyileşmesi üzerine antioksidan bir madde olan propolis verilen gruplarda kırık kaynama miktarı radyolojik ve histopatolojik olarak kontrol gruplarına göre daha fazla oranda görüldü.

Halıcı ve ark. (20) yaptığı ratlarda kırık iyileşmesi üzerine melatonin'in etkisini değerlendiren çalışmada bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir antioksidan olan melatonin verilen grupta MDA, SOD ve MPO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve melatoninin antioksidan etkisinin kırık iyileşmesi üzerine pozitif etkisi üzerinde durulmuştur. Bulunan sonuçlar propolisin antioksidan olarak etki gösterdiğini kanıtlamıştır.

Propolisin kırık kaynaması üzerine olumlu etkisinin olası nedeni olarak düşünülen oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisini araştırmak için MDA, MPO, SOD, ve total glutatyon değerleri plazma ve kemik dokuda incelendi. Bu değerlerin PO6 grubunda PO3 grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması da propolis kullanımının kırık iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin süre ile orantılı olduğunu göstermektedir.

Ülkemizden elde edilen propolis kullanılarak yapılan bu çalışma sonucunda hem kemik-plazma antioksidan düzeyleri hem de x-ray, DEXA ve histopatolojik sonuçlar değerlendirilerek propolisin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmada antioksidan özellikler taşıyan propolisin kırık iyileşmesi üzerine etkisi DEXA, x-ray ve histopatolojik kriterler ile değerlendirilmiştir. Bu üç farklı değerlendirme yönteminde de propolisin 6 hafta süre ile kullanıldığı PO6 grubunda 3 hafta süre ile kullanıldığı PO3 grubuna

göre anlamlı olarak yüksek skorlar elde edilmesi propolisin kırık iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin süre ile korele olduğu ve bu etkinin kullanım süresi uzadıkça belirginleştiği tespit edilmiştir. Elde edilen anlamlı sonuçları yalnızca propolisin antioksidan etkisinden kaynaklandığını belirtmek yeterli olmayabilir. Propolisin içerdiği pek çok molekül farklı mekanizmalarla da bu etkiyi artırmış olabilir. Bu da propolisin diğer antioksidanlardan üstün yanını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma ile propolisin kırık iyileşmesi üzerine etkili olduğu, bu etkinin antioksidan sistem üzerinden gerçekleştirdiği ve propolisin kullanım süresi ile korele olduğu gösterilmiştir. Yakın bir zaman içinde propolis içeren ürünlerin kırık hastalarında kaynamayı hızlandırmak için kullanılması beklenmektedir.

## **SONUÇLAR**

Femur kırığı oluşturulan ratlarda propolisin kırık iyileşmesi ve oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisi histopatolojik, radyolojik, kemik mineral yoğunluk ölçümü kullanarak ve oksidan-antioksidan parametrelerin hem plasmada hem de kemik dokuda ölçümü yapılarak incelenmiş olup; Propolisin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Propolis plasma ve kemik doku antioksidan parametrelerinde yükselişe neden olarak kırık iyileşmesine olumlu katkı yaptığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop. 1998;355 (1): 7-21.
2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence? Lancet 1994, 344: 721-724.
3. Hayda RA, Brighthon CT, Esterhai JL. Pathophysiology of delayed healing. Clin Orthop. 1998;355:31-40.
4. Turgut A, Gokturk E, Kose N, Kacmaz M, Ozturk HS, Seber S, Acar S. Oxidant status increased during fracture healing in rats. Acta Orthop Scand. 1999;70(5):487-490.
5. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev. 1994;74(1):139-162.
6. Foschi D, Trabucchi E, Musazzi M, Castoldi L, Di Mattia D, Radaelli E, Marazi M, Franzini P, Berlusconi A. The effects of oxygen free radicals on wound healing. Int J Tissue React. 1988;10(6):1584-1592.
7. Zhu W, Murrell GA, Lin J, Gardiner EM, Diwan AD. Localization of nitric oxide synthases during fracture healing. J Bone Miner Res. 2002;17(8):1470-1477.
8. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB J. 1987;1(5):358-364.
9. Yensan M. İnsan biyokimyası. Sermet matbaası. İstanbul. 1984:345-389.
10. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. Fitoterapia 2002;73:21-29.
11. Mark RB. Basic sciences. Bone. In: Miller MD editors. Review of Orthopaedics. Philadelphia: WB Saunders, 3rd ed, 2000;1-118.
13. Canale TS. Campbell's Operative Orthopaedics 10. Basım Türkçe Basım. 2007;3:2688.
14. Kutluca S, Genç F, Korkmaz A. Propolis. Samsun Tarım İl Müdürlüğü, 2006.

15. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Yayın Dairesi Başkanlığı ANKARA – 2004 Çiftçi Eğitim Serisi Yayınları No: 2004/2.
16. Marucci MC, Ferreres F, Bankova VS. Phenolic compounds from Brazilian popolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2001;74:105–112.
17. Folleras G, Ahlo A, Stromsoe K. Locked intramedullary nailing of fractures of femur and tibia. *Injury* 1990; 21: 385-389.
18. Müller ME: Manuel of internal fixation, 3th ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p:1-3, 1991.
19. Xu SW, Zhao GF, Li W, Wang JW. The observation of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry and histology during fracture healing at the femoral fracture site of rat. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83:1826-1828.
20. Halici M, Turk CY, Canoz O, Narin F, Guney A. Effect of melatonin Fracture healing in rats. *JBJS-British Volume 88-B Supplement* 2006;2:32