



AREL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AREL UNIVERSITY

Web sayfası (Homepage): <https://sbfdergisi.arel.edu.tr>



Derleme

Çocuk Diş Hekimliği Alanında Propolis Kullanımı

Özge Bektaş

İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diş Hizmetleri Bölümü, İstanbul
drozgebektas@gmail.com
0000-0002-6157-2534

Özet

Propolis antiinflamatuar, antibakteriyel, antiviral ve antifungal özellikleri nedeniyle tıp alanında yapılan çalışmalarda araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı propolisin klinik etkilerini inceleyerek propolis ile ilgili güncel literatürde çocuk diş hekimliği alanında yapılan araştırmaların gözden geçirilmesidir. Bu çalışmada propolisin çocuk diş hekimliğinde klinik etkileri ve kullanım alanlarının değerlendirilmesi için literatür taraması yapılmıştır. PubMed, Google Scholar, SpingerLink, Elsevier ScienceDirect, Wiley Interscience gibi elektronik veri tabanlarında indekslenen makalelere "propolis", "oral health", "pediatric dentistry" anahtar kelimeleri kullanılarak erişim sağlanmış ve değerlendirme yapılmıştır. Literatür çalışmaları incelendiğinde propolisin antibakteriyel, antiviral, antifungal özellikleri sayesinde ağız mukozasındaki afların, ülserlerin iyileşmesinde ve cerrahi sonrası doku tamirinde, diş eti sağlığının korunması ve periodontal hastalığın tedavisinde, diş çürüğünün ve ağız kokusunun önlenmesinde rolü bulunmaktadır. Propolisin dentin hipersensitivitesinin tedavisinde etkili olduğu, pulpa kaplamasında dentin köprüsü oluşumunu destekleyerek başarıyı artırdığı düşünülmektedir. Avülse dişin replantasyonuna kadar geçen sürede propolisin taşıma solüsyonu olarak kullanılmasının periodontal hücrelerin canlılığının korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, propolisin çocuk diş hekimliğinde kullanılabilecek doğal bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Ancak propolisle ilgili araştırmaların çoğu in vitro çalışmalara veya hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Bu doğal içeriğin biyolojik etkilerinden en iyi şekilde yararlanmak için insan klinik çalışmaları gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ağız sağlığı, Çocuk diş hekimliği, Propolis

Use of Propolis in Pediatric Dentistry

Abstract

Propolis is being researched in medical studies due to its anti-inflammatory, antibacterial, antiviral and antifungal properties. The aim of this study is to examine the clinical effects of propolis and to review the researches in the field of pediatric dentistry in the current literature about propolis. In this study, a literature review was conducted to evaluate the clinical effects and uses of propolis in pediatric dentistry. Articles indexed in electronic databases such as PubMed, Google Scholar, SpingerLink, Elsevier ScienceDirect, Wiley Interscience were accessed using the keywords "propolis", "oral health", "pediatric dentistry" and evaluated. When the literature studies are examined, thanks to its antibacterial, antiviral and antifungal properties, propolis has a role in the healing of aphthae and ulcers in the oral mucosa and tissue repair after surgery, the protection of gingival health and the treatment of periodontal disease, the prevention of tooth decay and bad breath. It is thought that propolis is effective in the treatment of dentin hypersensitivity and increases success by supporting the formation of dentin bridges in the pulp capping. It has been shown that the use of propolis as a transport media during the period until the replantation of the avulsed tooth is effective in maintaining the viability of periodontal cells. When the studies in the literature are examined, it is thought that propolis may be a natural alternative that can be used in pediatric dentistry. However, most of the research on

Başvuru: 01 Ocak 2023 **Kabul:** 03 Nisan 2023

***Sorumlu yazar:** drozgebektas@gmail.com

İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Diş Hizmetleri Bölümü, İstanbul

Dergi maili: sbfdergisi@arel.edu.tr

Dergi kısaltmalar: Arel Ü. Sağ. Bil. Derg.
J. Health Sci. Arel U.

propolis is based on in vitro studies or animal studies. Human clinical studies are required to make the most of the biological effects of this natural ingredient.

Key words: Oral health, Pediatric dentistry, Propolis

1. GİRİŞ

Propolis; arılar tarafından çeşitli bitki türlerinden elde edilen, yapışkan, koyu renkli, doğal reçineli bir üründür. Kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri nedeniyle tıp alanında terapötik etkili bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan aktivitesi ve immunomodülatör (immun sistemi uyarıcı) özelliği diş hekimliği alanında da kullanımının araştırılmasını gündeme getirmiştir (Marcucci, 1995). Özellikle küçük çocuklarda serum protein bileşimindeki farklılıklar, beyin/vücut ağırlığı oranının ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği yetişkinlerden fazla olması farmakokinetik değişikliklere neden olarak çocukların yapay ilaç formülasyonlarına daha duyarlı olmalarına yol açmaktadır. Yapay ilaçların kullanımına bağlı komplikasyonlar ve yan etkiler farmakoterapötik amaçlı kullanılabilen alternatif doğal ürünlerin kullanımına yönelik araştırmalara ilgiyi artırmıştır (Malhotra & Gupta, 2014).

Diş hekimliği alanında propolis; aftöz ülser, kandidiyazis, akut nekrotizan ülseratif gingivitis (ANUG) gibi ağız mukozasında görülen hastalıklarının tedavisinde, periodontitis ve pulpitis tedavisinde kullanılmaktadır. Güncel literatürde terapötik ve biyolojik özelliklerinden dolayı propolis uygulamalarına yönelik çalışmalar artmıştır. Diş hekimliğinde propolisi konu alan araştırmalar özellikle bu doğal ürünün antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktivitelerinden yararlanmaya yönelik olmaktadır (Ahuja & Ahuja, 2011).

2. PROPOLİSİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Antimikrobiyal ve immunomodülatör etki: Propolis higroskopik özelliği ve yüksek ozmotik basıncın etkisiyle bakteri hücrelerinden su çekerek bakterilerin ölmelerine neden olarak mikrobiyal büyümeyi engellemektedir.

Propolisin asidik pH'ı (pH = 3,2 - 4,5) patojen mikroorganizmaların inhibe edilmesini sağlamaktadır. Başlıca antibakteriyel aktivitenin glikoz oksidaz enzimi aracılığıyla oluşan hidrojen peroksitten (H₂O₂) kaynaklanmaktadır.



Propolis hücre kültüründe periferik kanda B-lenfositlerin ve T-lenfositlerin çoğalmasını sağlar. Bununla birlikte enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtını aktive eden monositleri; sitokin, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL-1 ve IL-6) salması için uyarır (Ahuja & Ahuja, 2011).

Propolis; içeriğindeki olan flavonoidler ve kafeik asit fenil ester sayesinde fagositik aktiviteyi ve hücrel bağışıklığı uyarır, iyileşmeyi artırarak immün sistemi modüle eder (Parolia et al., 2010).

Antiinflamatuvar etki: Propolis içeriğindeki aktif flavonoidler ve sinamik asit türevleri antiinflamatuvar etki sağlar. Aynı zamanda propolisin etanolik içeriği inflamatuvar süreçten sorumlu hiyalüronidaz aktivitesini inhibe eder (Ahuja & Ahuja, 2011).

Propolisin antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu flavonoidler ve kafeik asit fenil ester (CAPE) araşidonik asidin lipoksijenaz yolunun inhibisyonu yoluyla etki göstermektedir (Parolia et al., 2010).

Antioksidan etki: Propolis gibi antioksidan özellikteki ürünler; lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidatif hasarından sorumlu olan serbest radikalleri temizler (Chandna et al., 2014).

Propolisin etanolik ekstratının polifenol ve flavonoid içeriği ile Kafeik asit fenil ester (CAPE), antioksidan aktivitelerinden sorumludur (Xi et al., 2007; Taheri et al., 2011). Propolisteki flavonoidler lipid peroksidasyonunu engelleyebilir, lipoksijenaz ve siklo-oksijenaz yollarını

etkileyebilir. Antioksidan etkiler propolisin anti-onkojenik etkilerinde de rol oynar (Chandna et al., 2014).

İyileşme üzerine etki: Propolisin bağ dokusunun vasküler ve fibroblastik neoformasyonunun yanı sıra epitel oluşumunu da desteklediği bildirilmiştir. Bu nedenle, propolisin cerrahi yaralara topikal olarak uygulanması ile epitel ve bağ dokusu iyileşmesinin hızlanabileceği düşünülmektedir (Ahuja & Ahuja, 2011).

2.1. Propolisin Yan Etkileri ve Olası Zararları

Propolise karşı alerjik kontakt dermatit vakalarının 1970'lerde ortaya çıkmaya başladığı bilinmektedir. Biyokozmetiklerde ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan biyofarmasötiklerde bulunan propolise karşı alerji insidansı artış gösterebilmektedir (Bunney, 1968; Wanscher, 1976).

Propolise karşı gelişen alerjik reaksiyonları bildiren az sayıda vaka vardır. 10 yaşında bir erkek çocukta arı sokmasından sonra 5 dakika içinde ani bir sistemik reaksiyon ve anjiyoödem, bu alerjik reaksiyon deriye uygulanan prick testi ve spesifik serum immünoglobulin E (IgE) ile gösterilmiştir (Callejo et al., 2001). 48 yaşında bir erkek hastada boğaz ağrısının topikal propolis ile tedavisi sonrası disfaji ve nefes darlığı oluşmuş, kısa süre sonra siyanoz ve jeneralize bir nöbet atağı ile bilinç kaybı, ardından apne ve kardiyak arrest gelişmiştir. Şiddetli larenks anjiyoödem ile zor hava yolu entübasyonu sonucu hastada çoklu organ yetmezliği ortaya çıkmıştır. Buna rağmen propolis ile nedensel ilişkiyi kanıtlayacak ve reaksiyonun mekanizmasını gösterecek herhangi bir tanı testi yapılmamıştır (Hsu et al., 2004).

Propolis veya propolis içeren diş macunları, pastiller, gargaralar ve ağız içi kullanım için çeşitli ilaçların kullanımının ülserlerle birlikte görülen alerjik stomatite, dudaklarda ve ağızda ödeme, nefes darlığına, enflamasyona ve perioral egzamaya neden olduğu bildirilmiştir (Hay et al., 1990; Fernández et al., 2004; Brailo et al., 2012). Aynı zamanda bu ürünlere karşı yaygın deri döküntüleri ve eritroderma gibi alerjik reaksiyon bulguları görülebilir (Horiuchi, 2001; Komericki et al., 2009).

Oral propolisin insanlarda günde 1,4 mg/kg vücut ağırlığı olarak hesaplanan güvenli doz ile kullanımının nispeten zararsız olduğu bildirilmiştir (Burdock, 1998). Buna karşın oral propolis uygulamasının nöbetlere, gastrointestinal semptomlara ve akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği düşünülmektedir (Li et al., 2005; Sheehy et al., 2005; Cuzzolin et al., 2006). Literatürdeki bir çalışmada propolisin burun mukozasına damlatılması sonrası gelişen kronik aspirasyonun, yabancı cisim kaynaklı iyi huylu bir tümöre neden olduğundan şüphelenilmektedir (Lin et al., 2007). Bir çalışmada ise propolisin uygunsuz kullanımından kaynaklanan aspirasyon pnömonisi ve nekrotizan mediastinit bildirilmiştir; ancak nedensel ilişkiden şüphe edilebilir (Wu et al., 2013).

2.2. Propolisin Diş Hekimliği Alanında Etkinliği

2.2.1. Antikaryojenik etki

Diş çürükleri, asidik bakteriler ve fermente olabilen karbonhidratlar arasındaki etkileşimi sonucu diş yüzeyinde demineralizasyona yol açan kronik bir hastalıktır (Takahashi & Nyvad, 2008). Propolisin bakterisidal aktivitesi ağız boşluğunda diş çürüğünün oluşumundan sorumlu spesifik karyojenik mikroorganizmalar olan *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* ve *Aktinomyces* türleri üzerinde antimikrobiyal etki göstermektedir (Duailibe et al., 2007; Özan et al., 2015). Propolisin diş çürüğüne karşı koruyucu etkisi içeriğindeki fenolikler, flavonoidler, oleik, palmitik, linoleik ve stearik asit gibi yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır (Duarte et al., 2006).

Propolis ve ksilitol içerikli sakızların kullanımı *Streptococcus mutans* düzeyini ve ağızdaki diğer mikroorganizma sayısını azaltmaktadır. Propolis CPP-ACP (kazein fosfopeptit – amorf kalsiyum fosfat) ile sinerjik etki göstererek biyofilmdeki *Streptococcus mutans* sayısını azaltmaktadır (Hasnamudhia et al., 2017). Kitosan ve propolis içerikli vernik kullanımının

antimikrobiyal etki ile ağızda diş çürüğüne neden olan bakterileri inhibe ettiği gösterilmiştir (Franca et al., 2014).

Propolis ve bileşenleri, diş çürüğüne karşı koruyucu özelliği karyojenik bakterilerin büyümesini inhibe ederek ve/veya glukosiltransferaz aktivitesini inhibe ederek göstermektedir (Park et al., 1998; Koo et al., 2003). Propolis bakteriyel asit üretimini azaltarak *Streptococcus mutans*'ın asit toleransı ile ilişkili önemli bir enzim olan F-ATPaz'ın aktivitesini inhibe eder (Duarte et al., 2006). Propolis *Streptococcus mutans*'ın büyümesini ve enzim aktivitesini engelleyen pinocembrin ve galangin içerir (Ara, 2013). Bu şekilde bakterilerin asit üreterek diş yüzeyinde demineralizasyon oluşturması engeller (Ahuja & Ahuja, 2011).

%80'lik propolis etanolik ekstraktının *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*'a karşı etkinliğini doğrulayan in vitro bir çalışma, ekstraktın mikroorganizmalar tarafından asit üretimini inhibe edildiğini göstermiştir. Asit üretimindeki bu azalma, sitozolik F-ATPaz'ın enzimatik inhibisyonuna bağlanmıştır (Duarte et al., 2006).

%2,5'lik propolis içerikli diş verniği, 90 gün kullanılması ile ağız boşluğunda *Streptococcus mutans* kolonilerinin oluşumu azalmış ve diş çürüklerinin kontrolü amacıyla propolisin tamamlayıcı bir ürün olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (Martins et al., 2021).

Yüksek çürük riski olan çocuklarda plak birikimi ve mikrobiyal kolonizasyondaki potansiyel artış ile ağız sağlığının önemini göz önünde bulundurarak, klinisyenler mekanik önlemlere ek olarak antimikrobiyal plak kontrol önlemlerinin değerini belirlemelidir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada propolis, sakıza veya gargaraya eklendiğinde *Streptococcus mutans* ve *Candida albicans* sayısını azalttığı için yüksek çürük riski olan çocuklarda antimikrobiyal ajan olarak propolis içerikli antimikrobiyal plak kontrolü ajanlarının kullanılması önerilmiştir (El-allaky et al., 2020).

2.2.1. Periodontal hastalık

Klorheksidin, antimikrobiyal özellikleri ve diş plağını azaltmadaki etkinliği nedeniyle gargaralarda aktif bir bileşen olarak kullanılmıştır. Ancak sitotoksitesi ve genotoksitesi nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (Li et al., 2014). Bu nedenle klorheksidine alternatif doğal ürünlerin kullanımı düşünülmüştür. Santiago ve ark. %2,6 propolis içeren gargara ile %0,12 klorheksidin içeren gargaranın dental plak birikimi üzerindeki etkisini karşılaştırmışlardır. Araştırmanın sonuçlarına göre 14 gün boyunca propolis içeren gargaranın kullanımının plak birikimini azaltmada klorheksidin gargara kadar etkili olduğu bulunmuştur (Santiago et al., 2018).

Kripal ve ark. kronik generalize gingivite %5 propolis içerikli gargara kullanımının gingival indeks ve periodontal indekste azalma sağladığını, plak birikimini önlemede diğer gargaralardan daha etkili olduğunu göstermiştir (Kripal et al., 2019).

Yapılan bir çalışmada antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktiviteleri nedeniyle propolis plak birikimini ve diş eti iltihabı insidansını azalttığı gösterilmiştir. Propolis içeren gargara, ağız hijyeni yapılmadan günde beş kez 3 gün boyunca %20'lik sukroz solüsyonuyla ağız çalkalayan plaseboya kıyasla supragingival plağı ve çözünmeyen polisakkaritleri sırasıyla %44,7 ve %61,7 azaltmıştır (Koo et al., 2002).

Propolis özü içeren alkolsüz gargaranın etkisini araştıran bir faz II klinik çalışmada 18-60 yaş aralığındaki deneklerin ortalama plak indeksi (PI) en az 1,5 ve ortalama gingival indeksi (GI) en az 1.0 olarak bulunmuştur. Deneklere dişlerini fırçaladıktan sonra günde iki kez 10 mL gargara ile 1 dakika çalkalamaları talimatı verilmiştir. 45 günlük propolis tedavisinden sonra başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, PI (%24) ve GI (%40) önemli ölçüde azalmıştır (Pereira et al., 2011).

El-Sharkawy ve ark. (2016) tip 2 diabetli ve kronik periodontitisli hastalarda oral propolis uygulamasının etkisini araştırdıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında. Propolisin hemogloblin A1c (HbA1c), açlık plazma glukozu ve serum NV- karboksimetil lizini (KML)

azalttığını göstermişlerdir. Propolis periodontal cep derinliğini ve klinik ataçman seviyesini (mine-sement birleşiminden periodontal cep tabanına kadar olan mesafe) gibi periodontal parametreleri de iyileştirmiştir (El-Sharkawy et al., 2016). Propolisin topikal uygulamasının ise periodontitis hastalarının dişeti oluşu sıvısındaki *P. gingivalis* gibi periodontal patojenleri azalttığı iyileştirmede yararlı olduğu gösterilmiştir (Nakao et al., 2020).

2.2.2. Dentin hipersensivitesi

Dentin hipersensivitesinin tedavisinde propolisin dentinin hidrolük iletkenliğini azaltarak dentin duyarlılığını azalttığı öne sürülmekle birlikte bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır (Khurshid et al., 2017). Propolisin dental uygulamalarda kullanımına yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda, anti-inflamatuar etkiye sahip olması ve bileşimindeki biyoaktif bir ajan olan biyoflavonoidlerin reparatif dentin oluşumunu uyarabilmesi önemlidir. Bu, propolisin dentin geçirgenliğini etkin bir şekilde azaltmasını sağlamaktadır. Bu etki, aynı zamanda bir aşırı duyarlılık ajanı olan OXA GEL ile benzerdir. Hidrodinamik teoriye göre, dentin hipersensivitesinin tedavisinde kullanılan ajanlar dentin tübüllerini tıkayabilmeli ve sinir hassasiyetini önleyebilmelidir. Yapılan bir çalışmada propolisin dentin tübüllerini tıkama yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir, bu da tübüllerin geçirgenliğini ve hipersensitiviteyi azaltmaktadır (Kripal et al., 2019).

Mahmoud ve ark. propolisin yaş aralığı 16-40 (ortalama 28) olan 26 kadını dahil ettikleri in vivo dentin hipersensivitesi üzerindeki etkisini değerlendirdiği araştırmalarında propolis aşırı duyarlılığı olan dişlere günde iki kez uygulanmıştır. Dentin hipersensivitesi, 0-10 görsel ölçeğinde ve başlangıçta, 1 ve 4 hafta sonra hafif, orta ve şiddetli sınıflandırma ile değerlendirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen kadınların %70'inde başlangıçta şiddetli hipersensivite bulunurken, ilk kontrolde %50'sinde orta derecede hipersensivite, ikinci kontrolde %50'sinde ikinci kontrolde hafif hipersensivite, %30'unda hipersensivite yokken sadece %19'unda orta düzeyde hipersensivite bulunduğu bildirilmiştir. Propolisin dentin aşırı duyarlılığının kontrolünde olumlu bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Mahmoud et al., 1999). Taramalı elektron mikroskopu kullanılarak yapılan başka bir in vitro çalışmada, propolisin insan dentinine 60 ve 120 saniye uygulamasının dentin tübüllerini tıkadığı bildirilmiştir (Almas ve ark., 2001).

2.2.3. Direkt pulpa kuafajı

Propolis ve bileşenleri; antimikrobiyal, antiinflamatuar ve immünomodülatör özellikleri ile pulpa kaplama materyalleri olarak potansiyele sahiptir. Ayrıca propolisin mineralizasyonu uyarma kapasitesine sahip olması pulpa kuafajında kullanımında denenmesini düşündürmüştür (Estrela et al., 2003). Çeşitli enzim sistemlerinin uyarılması, hücre metabolizması, dolaşım ve kollajen oluşumu propolis tarafından sert doku köprüsü oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu etkilerin, arginin, C vitamini, provitamin A, B kompleksi ve bakır, demir, çinko gibi eser minerallerin yanı sıra biyoflavonoidlerin varlığından kaynaklandığı gösterilmiştir (Park et al. 2002). Sabir ve ark., sıçan diş pulpası üzerinde yaptıkları histolojik bir çalışmada, pulpa kaplama ajanı olarak propolis türevli flavinoidlerin kullanılmasının, pulpa kuafajından 4 hafta sonra kısmi dentin köprüsü oluşumunu sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada dentin onarımının uyarılması dışında çinko oksite göre daha düşük inflammatuar yanıt oluştuğu gösterilmiştir (Sabir et al., 2005). Ahangari ve ark. propolis içeren pulpa kuafaj materyallerinin daha yüksek seviyelerde kök hücre üretimini uyardığını ve kobaylarda kalsiyum hidroksitten daha kaliteli dentin ürettiğini göstermişlerdir (Ahangari et al., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada propolis ve çinko oksit öjenolün antibakteriyel etkinliğinin kalsiyum hidroksitten yüksek olduğu ve daimi dişlerin direkt pulpa kuafajında kullanılabileceği bildirilmiştir (Faour et al., 2021).

Propolisin pulpa hücrelerinde ve osteoklastlarda inflammatuar mediatörlerin ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (Neiva et al., 2014). Sabir ve ark. propolis ile yapılan pulpa kuafajında

enflame sıçan pulpa dokusunda IL-6 (interlökin-6) ekspresyonunda önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Sabir et al., 2017).

Parolia ve ark. Dycal, MTA (mineral trioksit agregat) ve propolisi pulpa kuafaj materyali olarak enflamatuar yanıtlar ve dentin oluşumu açısından karşılaştırdıkları araştırmalarında propolis ve MTA'nın, Dycal'a göre daha az inflamasyona yol açtığı ve daha fazla dentin köprüsü oluşumunu sağladığı bildirilmiştir (Paroli et al., 2010). Buna karşın Kusum ve ark. propolisin pulpa kuafaj materyali olarak MTA ve Biodentine göre daha az etkili olduğunu ve düşük başarı oranına sahip olduğunu göstermişlerdir (Kusum et al., 2015). Kim ve ark. pulpa kuafaj materyali olarak propolis ve MTA kombinasyonunun, pulpa kök hücrelerinin odontoblastik farklılaşmasını desteklediğini göstermişlerdir (Kim et al., 2019).

2.2.4. Pulpotomi (pulpa ampütasyonu)

Propolisin kollajen sentezi ve yara iyileşmesi sağlayarak inflamatuvar yanıtı ve pulpa nekrozunu azaltması sonucu mineralize doku bariyerinin daha düzenli oluşturması pulpotomi ajanı olarak kullanımını düşündürmüştür (Surgery, 2021).

Pulpotomi materyali olarak propolisin antiseptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör etkileri sayesinde pulpa ve periodontal ligament hücrelerine sitotoksik etki oluşturmadan onarım sağladığı düşünülmektedir. Propolisin vital pulpa tedavisinde formokrezole alternatif kullanılabilirliği; 6 ve 9 aylık takip döneminde MTA (Mineral Trioksit Agregat)'nın propolisten postoperatif ağrı, klinik ve radyolojik bulgular açısından daha başarılı sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (Mahmoud et al., 2021).

3. MATERYAL

Etanolik propolis ekstraktının antibakteriyel, antifungal, antiviral özelliklerinden yararlanmak amacıyla mine demineralizasyonunun ve dişeti iltihabının önlenmesinde propolisin terapötik ajan olarak cam iyonomer simanlara eklenmesi düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada %10'luk etanolik propolis ekstraktının inflamatuvar ve doku onarım süreçleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Panahandeh et al., 2021). Cam iyonomer simanlara eklenen %25'lik etanolik propolis ekstraktının materyalin mikrosertliğini artırdığı ama restorasyonun mikrosızıntısına etkili olmadığı gösterilmiştir (Ghazouly, 2020). Ayrıca cam iyonomer simanlara farklı konsantrasyonlarda propolis eklenmesinin, MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte materyalin antibakteriyel etkisini arttırdığı gösterilmiştir (Hatunoğlu et al., 2014).

4. KAVİTE DEZENFEKSİYONU

Diş çürüğü temizliği yapıldıktan sonra kavitenin dezenfekte edilmesi restoratif tedavinin başarısını belirler. Kavite dezenfeksiyonunun uygun şekilde yapılmaması pulpa irritasyonu ve tekrarlayan çürük sonucunda mikrosızıntıya neden olarak restorasyonunun başarısız olmasına yol açmaktadır (Bin-Shuwaish et al., 2016). Kavite dezenfeksiyonu, kavite hazırlığından sonra kalan dentindeki bakteri sayısını en aza indirmek için yardımcı bir yöntemdir (De Almeida Neves et al., 2011).

Propolisin antimikrobiyal özelliklerinden dolayı kavite dezenfeksiyonunda kullanılabilirliği düşünülmüştür (Palaz & Olmez, 2021).

Propolisin kavite dezenfeksiyon ajanı olarak etkisini araştıran bir çalışmada propolisin etanolik ekstraktı, çürük temizliği öncesinden dezenfeksiyon sonrasına kadar her aşamada bakteri sayısını önemli ölçüde azaltmıştır. Spesifik olarak, çürük temizliği öncesinden çürük temizliği sonrasına ve çürük temizliği sonrasında kavite dezenfeksiyonu sonrasına kadar bakteri sayımlarındaki azalma sırasıyla %54 ve %94 olmuştur (Prabhakar et al., 2015).

Propolisin kavite dezenfeksiyonundaki etkisinin, APF (asitlenmiş fosfat floride) jeller, diyet lazerler ve %2'lik klorheksidin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm gruplarda bakteri sayılarında

anamlı azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, APF jelleri en az azalmayı gösterirken; propolis ve diyot lazer, %2 klorheksidin ile benzer derecede etki göstermiştir (Mohan et al., 2016). Yapılan başka bir çalışmada ekskavatörle yapılan minimal invaziv çürük temizliği sonrası uygulanan aloe vera ve propolisin kavite dezenfektanı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Khurshid et al., 2017).

Propolis misel nanokompozitte, kavite dezenfektanı olarak etkinliğini değerlendiren bir araştırmada misel nanokompozitlere eklenen propolisin etil asetat ekstraktının *S. mutans*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda propolis nanokompozitlerin mekanik ve estetik uyumluluğunu etkilememiş, dentin/rezin arayüzünün mikro gerilim bağ gücünü değiştirmemiştir (de Moraes Porto et al., 2018).

4.1. Ağrı

Propolisin nötrofil infiltrasyonunu kontrol ederek ve antiinflamatuvar etki göstererek orofasiyal ağrılarda yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir. Alkollü sulu solüsyonda propolis içeren gargaraları diş çekiminden sonra epitelyal onarımı artırır ve orofasiyal ağrılarda anti-enflamatuvar etki ile analjezik etki gösterir; bu nedenle ağız içi cerrahi yaraların iyileşme sürecinde propolis kullanılabilir (Rajoo et al., 2014).

Propolis, direkt pulpa kuafajı sonrası herhangi bir yan etkisi oluşturmadan COX-2 (siklooksijenaz-2) inhibisyonu yoluyla akut alevlenme ağrısını önlemektedir (Sabir, 2020). %70'lik etanolik propolis ekstraktının odontoblast benzeri hücrelerde TNF- α ekspresyonunu inhibe ederek pulpadaki COX-2 ekspresyonunu azaltabilir (Widjiastuti et al., 2014).

Propolisin topikal uygulamasının diş çekimi sonrası ağrıyı azalttığı bilinmektedir (Iswanto et al., 2016). Ayrıca propolis, ülseratif bir enflamasyon olan rekürrent aftöz stomatit ağrısının şiddetini önemli ölçüde azaltabilir (Stojanovska et al., 2014).

4.2. Kök Kanal Tedavisi (Pulpektomi)

Propolis kök gelişimini tamamlamamış devital daimi dişlerin tedavisinde kanal içi medikaman olarak kullanıldığında üçlü antibiyotik patına benzer antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Bu nedenle açık apeksli genç daimi dişlerde propolis alternatif kanal içi medikaman olarak önerilmektedir (Lillygrace et al., 2021).

Propolisin önemli antimikrobiyal özelliklerine rağmen, kanal içi medikaman olarak uygulanması dişte renk değişikliğine neden olabilir (Ahangari et al., 2021).

Bir çalışmada propolisin *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği için kanal içi medikaman olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Bu çalışmada propolisin endodontik tedavide kanal içi bir medikaman olarak yara iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Mattigatti et al., 2012).

Öncağ ve ark. (2008), *Enterococcus faecalis*'e karşı yaygın olarak kullanılan kanal içi medikamanların antibakteriyel etkinliğini propolis ile karşılaştırdığı araştırmalarında propolisin kök kanallarında *Enterococcus faecalis*'e karşı iyi bir in vitro antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu sonucuna varmışlar ve alternatif bir kanal içi medikaman olarak kullanılabilceğini düşünmüşlerdir.

Awawdeh ve ark. (2009), *Enterococcus faecalis*'e karşı kısa süreli bir kanal içi medikaman olarak propolis ve kalsiyum hidroksitin etkinliğini değerlendirmişler ve propolis'in, *Enterococcus faecalis*'i ex vivo hızla yok etmede kanal içi medikaman olarak çok etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Kanal içi irriganlar olarak propolis, sodyum hipoklorit ve salinin antimikrobiyal etkinliğini karşılaştırdığı araştırmada dişlerden kanala girişten hemen sonra, enstrümantasyon ve irrigasyondan sonra mikrobiyolojik örnekler alınmış ve propolisin sodyum hipoklorite benzer antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Al-Qathami et al., 2003).

4.3. Avülsiyonda Taşıma Solüsyonu

Çocuklarda şiddetli doku yaralanmalarından biri olan avülsiyonda; alveolar soket dışında geçirilen süre ve saklama ortamı, replante edilen dişlerin uzun vadeli prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir (Andreasen & Kristerson, 1981; Khinda et al., 2017).

Avülsiyonda yaygın olarak kullanılan depolama ortamları arasında HBSS (Hank's Balanced Salt Solution), süt, salin, yumurta akı ve tükürük bulunur. Bazı araştırmacılar, HBSS ile karşılaştırıldığında propolisin periodontal hücre canlılığını daha iyi koruduğunu göstermişlerdir (Martin et al., 2004; Ozan et al., 2007). Ahangari ve ark., propolisin avülse dişi in vitro olarak 1 ve 3 saatlik saklama sonrasında süttten daha fazla sayıda canlı periodontal ligament hücresi bulunduğunu ve %10'luk propolisin de yumurta beyazından daha etkili olduğunu göstermişlerdir (Ahangari et al., 2013).

Propolis, antimikrobiyal, antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra periodontal ligament hücrelerinin canlılığını koruduğu için uygun bir depolama ortamı olarak kabul edilebilir. Periodontal ligament hücrelerinin canlılığını koruması ile propolis reimplantasyon sonrası görülebilen kök rezorpsiyonu riskini azaltmaktadır (Khinda et al., 2017).

Mori ve ark. (2010) bulduğu sıçanlarda, avülse dişler için saklama ortamı olarak propolisi değerlendirdikleri araştırmalarında replantasyonu takip eden 15 ve 60. günlerdeki sonuçların propolis, süt, 60 dakika kuru ortamda tutulan avülse dişler için inflammatuar kök rezorpsiyonu oluşumu, ankiloz ve kök yüzeyine paralel bağ dokusu oluşumunun benzer olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın propoliste 6 saat bekletilen replante dişlerde 60 dakika bekletilenlere göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Başka bir çalışmada replantasyondan 60 gün sonra propolis, asidülo fosfat sodyum florür ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda eksternal kök rezorpsiyonu ve azalmış inflammatuar rezorpsiyon gösterilmiştir. Bu çalışmada sistemik antimikrobiyal tedavi ile birlikte propolisin antimikrobiyal etkilerinin, inflammatuar kök rezorpsiyonu üzerinde inhibitör etkilerinin bulunduğunu öne sürmüşlerdir (Gulinelli et al., 2008).

Bir çalışmada propolisin, osteoklastların olgunlaşmasının geç aşamalarını inhibe ederek dişlerde travmatik yaralanmalarla ilişkili kök rezorpsiyonunu azaltmada etkili olduğunu bildirilmiştir. Sonuç olarak propolisin periodontal ligament hücrelerinin canlılığını ve osteojenik potansiyelini korumak için alternatif bir saklama ortamı olarak kullanılabilir. Aynı zamanda periodontal ligament hücrelerinde pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde de üstün özelliklere sahiptir (Pileggi et al., 2009).

4.4. Halitozis

Halitozisin nedeni, Gram-negatif bakterilerin pürtifikasyon aktivitesidir. Sterer ve ark. (2006) halitozisin kontrolünde propolisin aktivitesini değerlendirdikleri araştırmalarında propolisin Gram negatif bakteri popülasyonunu azaltarak halitozise etki ettiğini bildirmişlerdir. Propolisin antibakteriyel özelliği oral yumuşak dokulardaki enfekte yaraların neden olabileceği ağız kokusunu önlemektedir. Ayrıca bal tüketimi ile ağızdaki bakteriler aminoasit yerine karbonhidratı metabolize ederek kötü kokuya neden olan aminlerin ve sülfür bileşiklerinin oluşumunu azaltmaktadır (A. Ahuja & Ahuja, 2014). %3 propolis içerikli ağız gargarası kullanımı halitozisi önlemenin etkili bir yolu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle propolisin halitozis tedavisi için umut verici bir ajan olduğu düşünülebilir (De Faveri et al., 2022).

4.5. Yumuşak Doku Tamiri

Fizyolojik olarak normal yara iyileşme süreci, oksidatif ve anti-oksidatif ajanlar arasındaki dengeye bağlıdır. Daha yüksek ROS seviyesi ve oksidatif stres, yara iyileşmesinde bozulmaya yol açar. Antioksidan olarak propolis içindeki CAPE ise bu süreci kontrol ederek yara iyileşmesini hızlandırır (Rajoo et al., 2014). Propolisin yara iyileşmesini hızlandırdığını bildiren çalışmalarda propolisinin submukozal kollajeni artıran kafeik asit fenil esterinin (CAPE) etkisi ile bunu

gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (Ocakçı et al., 2006). Bir çalışma, sıçanlarda oral ülserler üzerinde propolis uygulamasının ardından, olgunlaşmamış ve olgun kollajen miktarlarının arttığını göstermiştir (Moraes et al., 2011).

Propolisin etanolik içeriği epiteliyal doku tamirini sağlamaktadır. Propolis içerikli gargaralarının kullanımı propolisin antiinflamatuvar ve analjezik etkisi sayesinde yumuşak doku epitelizeasyonu hızlanmakta ve postoperatif semptomları azalmaktadır (Carvalho, 1994). Propolis enflamasyonu azaltarak granülasyon dokusu oluşumunu ve epitelizeasyonu hızlandırdığı bilinmektedir (Lopes-Rocha et al., 2012).

Ağız mukozasında görülen herpes simplex virüsünün neden olduğu lezyonlarının tedavisinde sitotoksik etkiye neden olmadan enfeksiyonun erken aşamasında lezyonların büyümesini ve ilerlemesini geciktirdiği için propolis ekstratlarının kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ayrıca propolisin tekrarlayan aftöz stomatit tedavisinde lezyonların tekrarlama sıklığını azalttığı ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (Więckiewicz et al., 2013).

4.5. Ortodonti

Maksillada darlığın eşlik ettiği maloklüzyonlarda, palatin sütürü genişletmek için çeşitli mekanikler kullanılabilir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada palatin sütürü genişletme sırasında propolisin kemik formasyon süreci üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Bu durumun propolisin osteoblastların artmasına ve kemik remodellinginin hızlanmasına etki etmesi sonucu görüldüğü düşünülmüştür (Altan et al., 2013).

Başka bir çalışmada ortodontik diş hareketinin neden olduğu yeniden şekillenme sürecinde propolisin RUNX-2 ve ALP üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Deneysel bir laboratuvar çalışması ve rastgele örnekleme yöntemi oluşturularak %3 ve %5 propolis ekstraktı verilen iki kontrol grubu ve iki tedavi grubundan oluşan dört grupta RUNX-2 ve ALP ekspresyonu, immünohistokimyasal boyama kullanılarak incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre %5 konsantrasyondaki propolis ekstratının ortodontik diş hareketi sırasında gerilim bölgesinde RUNX-2 ve ALP ekspresyonunu artırarak kemiğin yeniden şekillenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Handayani et al., 2021).

64.6. Kemik Dokusunun Tamiri

Chai ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada propolisin kafeik asit fenetil ester (CAPE) tarafından osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek osteoklast apoptozunu indüklediği, bu nedenle de özellikle artmış osteoklast oluşumu ve aktivasyonunun eşlik ettiği osteolizin tedavisi için yararlı olabileceği bildirilmiştir. Arı sütünde bulunan "ipriflavon" denilen bir madde ise tiroidden kalsitoninin salgılanmasını ve sentezini uyararak kemik oluşumuna ve kemik yoğunluğunun artmasına yardımcı olmaktadır (Milot, 2006). Propolis travmatik kemik yaralanması ile ilişkili kemik rezorpsiyonunun tedavisinde RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) bağlantılı sinyal yolağını düzenleyerek osteoklastları inhibe etmektedir (Pileggi et al., 2009). Sabir ve ark. (2005) propolisin dönüştürücü büyüme faktörü-beta1 TGF- β 1 (transforming growth factor-beta1) üretimini uyarma yeteneğine sahip olduğunu bildirmiştir. Al-Molla (2007) propolisin mandibuladaki bir defekte implant yerleştirildiğinde kemik oluşumunu arttırdığını göstermiştir.

Propolisin kemik kırıklarının iyileşmesini hızlandırdığı ve kemik kalitesini artırdığı bilinmektedir. Distraksiyon osteogenezisi uygulanan tavşanlarda propolisin kemik mineral içeriğini, kemik yoğunluğunu ve hacmini arttırdığı, kemik oluşumunu hızlandırdığı ve konsolidasyon fazını kısalttığı gösterilmiştir (Bereket et al., 2014). Özmen ve ark. (2006) sıçanlarda deneysel implantasyona artmış lipid peroksidasyonunun eşlik ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca seramik ve titanyum implantları çevreleyen dokularda glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerinin de azaldığını bildirmişlerdir. Bu durumun implant kaynaklı doku hasarının bir göstergesi olabileceği, oksidatif stresin ise seramik ve

titanyum implantasyonu ile indüklenen doku patofizyolojisinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahip bir arı ürünü olan propolisin osseointegrasyon ve kemik iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (Aydın et al., 2018).

5. SONUÇ

Mevcut araştırmalara göre, doğal bir bileşik olarak propolisin etanolik ekstratının biyoyumlu özelliğinden dolayı diş hekimliği uygulamalarında kullanımı düşünülmüş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Propolisin etanolik ekstratı, araştırma raporlarının referansına dayalı olarak doğru konsantrasyonda kullanılarak yan etki oluşturmadan biyoyumlu ve etkin bir şekilde uygulanabilir. Propolisin diş hekimliğinde biyoyumluluğunun değerlendirilmesi genellikle in vitro ve in vivo çalışmalarda yapılmış olup klinik biyoyumluluk çalışmalarına ilişkin raporlar hala çok sınırlıdır.

KAYNAKÇA

- Ahangari, Z., Alborzi, S., Yadegari, Z., Dehghani, F., Ahangari, L. and Naseri, M. (2013). The effect of propolis as a biological storage media on periodontal ligament cell survival in an avulsed tooth: an in vitro study. *Cell Journal*, 15(3), 244-9.
- Ahangari, Z., Banihashem, S., Namjou, S. & Eftekhari, L. (2021). Effect of Propolis Application in Root Canal Therapy for Decontamination; Reversible or Irreversible Coronal Discoloration? *Journal of Dental Materials and Techniques*, 10(2), 102-107.
- Ahangari, Z., Naseri, M., Jalili, M., Mansouri, Y., Mashhadiabbas, F. & Torkaman, A. (2012). Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. *Cell Journal (Yakhteh)*, 13(4), 223.
- Ahuja, A. & Ahuja, V. (2010). Apitherapy-A sweet approach to dental diseases-Part I: honey. *Journal of Advanced Dental Research*, 1(1), 81-86.
- Ahuja, V. & Ahuja, A. (2011). Apitherapy - A sweet approach to dental diseases. Part II: propolis. *Journal of Advanced Oral Research*, 2(2), 1-8.
- Al-Molla, B. (2007). The effects of the Iraqi propolis on the artificial bony defects on the rabbit's mandible. Msc thesis, collage of Dentistry. Univ Baghdad.
- Almas, K., Mahmoud, A. and Dahlan A. (2001). A comparative study of Propolis and saline application on human dentin. A SEM Study. *Indian Journal of Dental Research*, 12, 21-27.
- Altan, B.A., Kara, I.M., Nalcaci, R., Ozan, F., Erdogan, S.M., Ozkut, M.M. & Inan, S. (2013). Systemic propolis stimulates new bone formation at the expanded suture: a histomorphometric study. *The Angle Orthodontist*, 83(2), 286-291.
- Al-Qathami, H. and Al-Madi, E (2003). Comparison of sodium hypochlorite, propolis and saline root canal irrigants: A pilot study. *Saudi Dental J.*, 5: 100-102.
- Andreasen, J.O. & Kristerson, L. (1981). The effect of limited drying or removal of the periodontal ligament: periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Acta Odontologica Scandinavica*, 39(1), 1-13.
- Ara, S.A., Ashraf, S., Arora, V. & Rampure, P. (2013). Use of apitherapy as a novel practice in the management of oral diseases: A review of literature. *J. Contemp. Dent*, 3, 25-31.
- Atanasovska, S.A., Popovska, M., Muratovska, I., Mitici K., Stefanovska, E. & Radojkova, N.V. (2014). Therapeutic effect of proaftol in treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 35(3), 195-202.
- Awawdeh, L, Al-Beitawi, M, Hammad, M (2009). Effectiveness of propolis and calcium hydroxide as a short-term intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*: a laboratory study. *Aust. Endod. J.*, 35: 52-58.
- Aydın, E., Hepokur, C., Mısır, S., Yeler, H. (2018). Effects of propolis on oxidative stress in rabbits undergoing implant surgery. *Cumhuriyet Dental Journal*, 21(2), 136-144.
- Bereket, C., Özcan, F., Sener, I., Tek M., Altunkaynak, B.Z., Semirgin, S.U. and Özdemir, M. (2014). Propolis accelerates the consolidation phase in distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(5), 1912-1916.

- Bin-Shuwaish, M.S. (2016). Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: a literature review. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(10), 867-79.
- Brailo, V., Alajbeg, I., Boras, V.V. & Budimir, J. (2012). Allergic contact cheilitis and perioral dermatitis caused by propolis: case report. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 20(3), 187-190.
- Bunney, M. H. (1968). Contact dermatitis in beekeepers due to propolis (bee glue). *British journal of dermatology*, 80(1), 17-23.
- Burdock, G.A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36(4), 347-363.
- Callejo, A., Armentia, A., Lombardero, M., & Asensio, T. (2001). Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy*, 56(6), 579.
- Chai, L., Ang, E., Pavlos, N., Yip, K., Steer, J., Joyce, D. & Xu, J. (2005). Caffeic acid phenethyl ester, a natural component of honey bee propolis induce osteoclast apoptosis and attenuates osteoclastogenesis via the suppression of rankl-induced NF- κ B and NFAT activity. *Journal of Cellular Physiology*, 221(3), 642-9.
- Chandna, P., Adlakha, V.K., Das, S. & Singh, S. (2014). Complementary and alternative medicine (CAM): a review of propolis in dentistry. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 2(6), 670-685.
- Cuzzolin, L., Zaffani, S. & Benoni, G. (2006). Safety implications regarding use of phytomedicines. *European journal of clinical pharmacology*, 62, 37-42.
- de Almeida, Neves, A., Coutinho, E., Vivan, C.M., Lambrechts, P. & Van Meerbeek B. (2011). Current concepts and techniques for caries excavation and adhesion to residual dentin. *Journal of Adhesive Dentistry*, 13(1), 7-22.
- de Faveri, M., Pupio, G.C., Koo, H., Bueno-Silva, B., de Oliveira, K.M., Figueiredo, L.C. & Fujimaki, M. (2022). The effect of Brazilian propolis type-3 against oral microbiota and volatile sulfur compounds in subjects with morning breath malodor. *Clinical Oral Investigations*, 26(2), 1531-1541.
- Porto, I.C.C.M., Almeida, D.C.C., Costa, Gabriela, V.C.O., Donato, S.T.S., Nunes, L.M., Nascimento, T.G., Oliveira, J.M.D.S., Silva, C.B., Santos, N.B.D., Leite, M.L.A.S., Basílio-Júnior, I.D., Dornelas, C.B., Escodro, P.B., Fonseca, E.J.S., Kamiya, R.U. (2018). Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite as a cavity cleaning agent. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 1-17.
- Duailibe, S.A.D.C., Gonçalves A.G. & Ahid F.J.M. (2007). Effect of a propolis extract on Streptococcus mutans counts in vivo. *Journal of Applied Oral Science*, 15(5), 420-423.
- Duarte, S., Rosalen, P. L., Hayacibara, M.F., Cury, J.A., Bowen, W.H., Marquis, R.E. & Koo, H. (2006). The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Archives of Oral Biology*, 51(1), 15-22.
- El-Allaky, H.S., Wahba, N.A., Talaat, D.M. & Zakaria, A S. (2020). Evaluation of antimicrobial effect of two propolis formulae on streptococcus mutans and candida albicans: a randomized clinical trial. *Alexandria Dental Journal*, 45(2), 99-103.
- El-Sharkawy, H.M., Anees, M.M., Van Dyke, T.E. (2016). Propolis improves periodontal status and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*, 87(12), 1418-1426.
- Elghazouly, Y.M., Sharaf, A., Hanafy, S. & El Habashy, L.M. (2021). Assessment of microleakage and microhardness of glass ionomer cement containing propolis: in vitro study. *Alexandria Dental Journal*, 46(2), 172-177.
- Estrela, C., Holland, R. (2003). Calcium hydroxide: study based on scientific evidences. *J Appl Oral Sci*, 11, 269-82.
- Faour, E., Laflouf, M., Manadili, A. & ALSaleh, A. (2021). A laboratory study to knowledge the effectiveness of propolis paste (as a direct pulp capping material) against the germs of dental caries. *Journal of Hama University*, 4(8), 77-89.
- Fernández, S.G., Luaces, E.L., Madoz, S.E., Alemán, E.A., Apiñániz, M.A. & Purroy, A.I.T. (2004). Allergic contact stomatitis due to therapeutic propolis. *Contact Dermatitis*, 50(5), 321-321.
- Franca, J.R., De Luca, M.P., Ribeiro, T.G., Castilho, R.O., Moreira, A.N., Santos, V.R. & Faraco, A.A. (2014). Propolis-based chitosan varnish: drug delivery, controlled release and antimicrobial activity against oral pathogen bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1-11.
- Gulinelli, J.L., Panzarini, S.R., Fattah, C.M., Poi, W.R., Sonoda, C.K., Negri, M.R., Saito, C.T. (2008).

- Effect of root surface treatment with propolis and fluoride in delayed tooth replantation in rats. *Dental Traumatology*, 24(6), 651-7.
- Handayani, B., Margaretha, M.S.A., Ridwan, R.D. & Aljunaid, M. (2021). The Effect of Apis mellifera Propolis on RUNX-2 and ALP during Remodeling of Orthodontic Tooth movement. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(5), 2363-2366.
- Hasnamudhia, F., Bachtiar, E.W., Sahlan, M. & Soekanto, S. A. (2017). The effect of CPP-ACP-propolis chewing gum on calcium and phosphate ion release on caries-active subjects' saliva and the formation of streptococcus mutans biofilm. *Journal of Physics: Conference Series*, 884,1, 012137.
- Hatunoğlu, E., Öztürk, F., Bilenler, T., Aksakallı, S. & Şimşek, N. (2014). Antibacterial and mechanical properties of propolis added to glass ionomer cement. *The Angle Orthodontist*, 84(2), 368-373.
- Hay, K.D. and Greig, D.E. (1990). Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 70(5), 584-586.
- Horiuchi, Y. (2001). Propolis-induced erythroderma. *Journal of dermatology*, 28(10), 580-581.
- Hsu, C.Y., Chiang, W.C., Weng, T.I., Chen, W.J., & Yuan, A. (2004). Laryngeal edema and anaphalactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 22(5), 432-433.
- Iswanto, H., Kuswandari, S. & Mahendra, P.K.W. (2016). Pengaruh aplikasi topikal propolis 10% terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi desidui persistensi. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 7(2), 80-85.
- Khinda, V.I., Kaur, G., Brar, G.S., Kallar, S. & Khurana H. (2017). Clinical and practical implications of storage media used for tooth avulsion. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(2), 158-65.
- Khurshid, Z., Naseem, M., Zafar, M.S., Najeeb, S. & Zohaib, S. (2017). Propolis: A natural biomaterial for dental and oral healthcare. *Journal of Dental Research Dental Clinics Dental Prospects*, 11(4), 265-74.
- Kim, J.H., Kim, S.Y., Woo, S.M., Jeong, H.N., Jung, J.Y., Kim, S.M. & Lim, H.S. (2019). Combination of mineral trioxide aggregate and propolis promotes odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells through ERK signaling pathway. *Food Science and Biotechnology*, 28, 1801-1809.
- Komericki, P., Kränke, B. (2009). Maculopapular exanthem from propolis: case report and review of systemic cutaneous and non-cutaneous reactions. *Contact Dermatitis*, 61(6), 353-355.
- Koo, H., Rosalen, P. L., Cury, J. A., Park, Y. K., & Bowen, W. H. (2002). Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(5), 1302-1309.
- Koo, H., Pearson, S.K., Scott-Anne, K., Abranches, J., Cury, J.A., Rosalen, P.L. & Bowen, W.H. (2002). Effects of apigenin and tt-farnesol on glucosyltransferase activity, biofilm viability and caries development in rats. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(6), 337-343.
- Kripal, K., Chandrasekaran, K., Chandrasekaran, S., Kumar V.R., Chavan, S.K.D. & Dileep, A. (2019). Treatment of dentinal hypersensitivity using propolis varnish: A scanning electron microscope study. *Indian Journal of Dental Research*, 30(2), 249-53.
- Krishna, K., Manjunath, S., Shivanagendra, S., Devendra, K.S. & Soma Shekar S. (2019). Health from the hive: 5% propolis mouth wash as an adjunct in the treatment of chronic generalized gingivitis-a randomized controlled clinical trial. *Dentistry*, 9(533), 2161-1122.
- Kusum, B., Rakesh, K. & Richa, K. (2015). Clinical and radiographical evaluation of mineral trioxide aggregate, biodentine and propolis as pulpotomy medicaments in primary teeth. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 40(4), 276-285.
- Lillygrace, E., Kethineni, B, Puppala, R., Raichurkar, H.K., Ambati, S. & Saikiran, K.V. (2021). Antimicrobial efficacy of triple antibiotic paste and propolis as an intracanal medicament in young permanent teeth: an in vivo study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 14(2), 243-48.
- Li, Y.J., Lin, J.L., Yang, C.W. & Yu, C.C. (2005). Acute renal failure induced by a Brazilian variety of propolis. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(6), 125-129.
- Li, Y.C., Kuan, Y.H., Lee, S.S., Huang, F.M. & Chang, Y.C. (2014). Cytotoxicity and genotoxicity of chlorhexidine on macrophages in vitro. *Environmental Toxicology*, 29(4), 452-458.
- Lin, W.C., Tseng, Y.T., Chang, Y.L., Lee, Y.C. (2007). Pulmonary tumour with high carcinoembryonic antigen titre caused by chronic propolis aspiration. *European Respiratory Journal*, 30(6), 1227-1230.
- Lopes-Rocha, R., Miranda, J.L., Lima, N.L., Ferreira, F.O., Santos, A.S., Verli, F.D. & Marinho, S.A.

- (2012). Effect of topical propolis and dexamethasone on the healing of oral surgical wounds. *Wound Healing Southern Africa*, 5(1), 25-30.
- Magro-Filho, O. & de Carvalho, A.C.P. (1994). Topical Effect of Propolis in the Repair of Sulcoplasties by the Modified Kazanjian Technique Cytological and Clinical Evaluation. *The Journal of Nihon University School of Dentistry*, 36(2), 102-111.
- Mahmoud, R., Bardissy, A., Abdelgawad, F. & Samad, A.E. (2021). Postoperative pain evaluation of mineral trioxide aggregate and propolis after pulpotomy in carious primary molars: a randomized controlled trial. *Egyptian Dental Journal*, 67(2), 967-976.
- Mahmoud, A.S., Almas, K. and Dahlan, A.A. (1999). The effect of Propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Indian Journal of Dental Research*, 10: 130-137.
- Malhotra, S. & Gupta, V.K. (2014). Use of propolis in pediatric dentistry. *Journal of dental and allied sciences*, 3(2), 93-8.
- Marcucci, M.C. (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 26(2), 83-99.
- Martin, M.P., Pileggi, R. (2004). A quantitative analysis of Propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dental Traumatology*, 20(2), 85-9.
- Mattigatti, S., Ratnakar, P., Moturi, S., Varma, S. & Rairam, S. (2012). Antimicrobial effect of conventional root canal medicaments vs propolis against *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 13(3), 305-9.
- Milot, B. (2006). Effects of soy isoflavone supplementation on bone mineral density. *Herb Clip*, 63-68.
- Mohan, P.U., Uloopi, K.S., Vinay, C. & Rao, R.C. (2016). In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, propolis, diode laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemporary Clinical Dentistry*, 7(1), 45-50.
- Moraes, L.T., Trevilatto, P.C., Grégio, A.M.T, Machado, M.A.N. and Lima, A.A.S. (2011). Quantitative analysis of mature and immature collagens during oral wound healing in rats treated by Brazilian propolis. *Journal of International Dental and Medical Research*, 4(3), 106-11.
- Mori, G.G., Nunes, D.C., Castilho, L.R., de Moraes, I.G. and Poi, W.R.. (2010). Propolis as storage media for avulsed teeth: microscopic and morphometric analysis in rats. *Dent Traumatol*, 26(1), 80-5.
- Nakao, R., Senpuku, H., Ohnishi, M., Takai, H., Ogata, Y. (2020). Effect of topical administration of propolis in chronic periodontitis. *Odontology*, 108, 704-714.
- Neiva, K.G., Catalfamo, D.L., Holliday, L.S., Wallet, S.M., & Pileggi, R. (2014). Propolis decreases lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in pulp cells and osteoclasts. *Dental Traumatology*, 30(5), 362-367.
- Ocakci, A., Kanter, M., Cabuk, M. and Buyukbas, S. (2006). Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH-induced esophageal burns in rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngol*, 70(10), 1731-9
- Oncag, O., Cogulu D., Uzel, A. and Sorkun, K. (2008). Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *General Dentistry*, 54(5):319-322.
- Ozan, F, Polat, Z.A., Er K., Ozan, U. and Değer, O. (2007). Effect of propolis on survival of periodontal ligament cells: new storage media for avulsed teeth. *Journal of Endodontics*, 33(5), 570-3.
- Ozmen, I., Naziroglu, M. and Okutan, R. (2006). Comparative study of antioxidant enzymes in tissues surrounding implant in rabbits. *Cell biochemistry and function*, 24(3), 275-281.
- Palaz, E. & Olmez, A. (2021). Evaluation of the effects and effectiveness of cavity disinfectants. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 3(1), 18-27.
- Panahandeh, N., Adinehloou, F., Sheikh-Al-Eslamian, S.M. & Torabzadeh, H. (2021). Extract of propolis on resin-modified glass ionomer cement: effect on mechanical and antimicrobial properties and dentin bonding strength. *International Journal of Biomaterials*, 5597837
- Park, Y.K., Koo, M.H., Abreu, J A., Ikegaki, M., Cury J.A. & Rosalen P.L. (1998). Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Current microbiology*, 36(1), 24-28.
- Park, Y.K., Alencar, S.M. and Aguiar, C.L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2502-2506.
- Parolia, A., Kundabala, M., Rao, N.N., Acharya, S.R., Agrawal, P., Mohan, M. & Thomas, M. (2010). A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with propolis, mineral trioxide aggregate and dycal. *Australian Dental Journal*, 55(1), 59-64.

- Pereira, E.M.R., da Silva, J.L.D.C., Silva, F.F., De Luca, M.P., Lorentz, T.C.M. & Santos, V.R. (2011). Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: a phase II study. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2011,1-7.
- Pileggi, R., Antony, K., Johnson, K., Zuo, J. & Holliday, L.S. (2009). Propolis inhibits osteoclast maturation. *Dental Traumatology*, 25(6), 584-8.
- Prabhakar, A.R., Karuna, Y.M., Yavagal, C. and Deepak, B.M. (2015). Cavity disinfection in minimally invasive dentistry-comparative evaluation of Aloe vera and propolis: A randomized clinical trial. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(1), 24-31.
- Rajoo, M., Parolia, A., Pau, A. & Amalraj, F.D. (2014). The role of propolis in inflammation and orofacial pain: a review. *Annual Research & Review in Biology*, 651-664.
- Rodrigues, Neto E.M., Valadas, L.A.R., Lobo, P L.D., Fonseca, S.G.D.C., Fechine, F.V., Lotif, M.A.L. & Fonteles M.M.D.F. (2021). Antimicrobial efficacy of propolis-containing varnish in children: a randomized and double-blind clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5547081.
- Sabir, A., Tabbu, C.R., Agustiono, P. and Sosroseno, W. (2005). Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *Journal of Oral Science*, 47, 135-8.
- Sabir, A. & Sumidarti, A. (2017). Interleukin-6 expression on inflamed rat dental pulp tissue after capped with *Trigona* sp. propolis from south Sulawesi, Indonesia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(5), 1034-1037.
- Sabir, A. (2019). Indonesian propolis suppressed the expression of COX-2 in inflamed rat dental pulp in direct capping treatment. *Journal of Dentomaxillofac Science*, 4(2) 109-13.
- Saha, R. & Taha, A. (2021). Contemporary pulpotomy agents in pediatric dentistry: a review. *South-Asian Journal of Cranio-Maxillofacial and Dental Surgery*, 1(1), 21-25.
- Santiago, K.B., Piana, G.M., Conti, B.J., Cardoso, E.D.O., Murbach, T.A.B.F., Zanutto, M.R. and Sforcin, J. M. (2018). Microbiological control and antibacterial action of a propolis-containing mouthwash and control of dental plaque in humans. *Natural Product Research*, 32(12), 1441-1445.
- Sheehy, C., Hall, T. & Pilon, K. (2005). Products derived from bees: serious adverse reactions. *Canadian Medical Association Journal*, 172(8), 1134.
- Sterer, N., Rubinstein, Y. (2006). Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence International*, 37, 653-8.
- Taheri, J.B., Azimi, S., Rafieian, N. & Zanjani, H.A. (2011). Herbs in dentistry. *International Dental Journal*, 61(6), 287-296.
- Takahashi N., & Nyvad, B.J.C.R. (2008). Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Research*, 42(6), 409-418.
- Ülkü, Ö., Fatih Ö. & Kürşat, E.R. (2015). Oral mikroorganizmalara karşı propolisin antimikrobiyal etkinliği. *Acta Odontologica Turcica*, 32(1), 36-41.
- Wanscher, B. (1976). Contact dermatitis from propolis. *British Journal of Dermatology*, 94(4), 451-456.
- Widjiastuti, I., Yuanita T., Hutagalung J., Rukmo M. & Mukono I.S. (2014). East Java Propolis inhibits cytokine pro-inflammatory in odontoblast like cells human pulp. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 4(1), 1-10.
- Więckiewicz, W., Miernik M., Więckiewicz M. & Morawiec T. (2013). Does propolis help to maintain oral health? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-8.
- Wu, J.Y., Hsu, N.Y. (2013). Propolis-induced descending necrotizing mediastinitis and aspiration pneumonia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 95(4), 87-89.
- Xi, J. & Shouqin, Z. (2007). Antioxidant activity of ethanolic extracts of propolis by high hydrostatic pressure extraction. *International Journal of Food Science and Technology*, 42(11), 1350-1356.