

PROPOLİS- LİTERATÜR NE DİYOR?

Propolis- What does the literature say?

Mustafa ÜNAL¹(0000-0002-8294-2821), Onur ÖZTÜRK²(0000-0002-3371-6051), Mustafa Yasin SELCUK¹ (0000-0002-3500-1340), Muhammet Ali ORUÇ³(0000-0002-4320-8579)

ÖZET

Propolis, baldan sonra insanlar tarafından bilinirliği en yüksek arı ürünüdür. Propolisin anti mikrobiyal, anti inflamatuvar, rejeneratif, immun modulatör, anti kanser, anti oksidan vs birçok etki gösterdiği bilinmektedir. Propolis hakkında çok sayıda preklinlik çalışma olmasına rağmen bunları kliniğe uyarlamak zordur. Propolisin organizma üzerine sağlığı koruyucu ve iyileştiri etkileri göz önüne alındığında daha fazla ilgiyi hak ettiği yadsınamaz bir gerçektir, bu yüzden klinik çalışmalar üretilmeli ve desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: *Propolis; sağlık; literatür*

ABSTRACT

Propolis is the most popular bee product after honey. Propolis is known to show many effects of anti-microbial, anti-inflammatory, regenerative, immune modulator, anti-cancer, anti-oxidant, etc. Although there are many preclinical studies on propolis, it is difficult to adapt them to the clinic. Given the health-promoting and healing effects of propolis on the organism, it is undeniable that it deserves more attention, so clinical studies should be produced and supported.

Keywords: *Propolis; health; literature*

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD. Samsun, Türkiye

²SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Samsun, Türkiye

³Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD. Kirsehir, Türkiye

Mustafa ÜNAL, Dr. Öğr. Üyesi
Onur ÖZTÜRK, Doç. Dr.
Mustafa Yasin SELCUK, Dr. Öğr. Üyesi
Muhammet Ali ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Doç. Dr. Onur ÖZTÜRK
Aile Hekimliği Uzmanı, Apiterapist
SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği,
Samsun, Türkiye
Tel: +905547536566
e-mail:
dr.onurozturk@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 03.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.594786

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):215-23
Bozok Med J 2020;10(2):215-23

Giriş

Propolis, baldan sonra insanlar tarafından bilinirliği en yüksek arı ürünüdür. Apis mellifera tarafından çeşitli bitki kaynaklarından toplanan bir reçine karışımıdır. Arılar tarafından balmumu ile karıştırılan propolis, yabancı organizmaların yuvaya girişlerinin engellenmesi yuvalarda bulunan çatlakların kapatılması, yuva iç duvarlarının pürüzsüzleştirilmesi ve yuva içinde açığa kaldığında zararlı olabilecek ölü böcek gibi yabancı maddelerin kaplanması amacıyla kullanılmaktadır (1).

İçerik

Propolisin içinde 300'den fazla bileşik vardır. Propolisin yaklaşık yarısı reçine, dördte biri balmumu ve yağ asitleri, %10 u aromatik yağlar ve % 5 polendir. Propolis polifenol içeriği yönünden en zengin arı ürünüdür. Tedavi edici etkinliğini önemli oranda sağlayan bileşikler polifenoller ve flavonoidlerdir (2).

Sağlıkla ilgilenen akademisyenlerin literatür taramalarında en sık başvurduğu uluslararası indekslerden biri olan 'Pubmed' verilerine göre, 20.yy'da yaklaşık 500, 21.yy'da ise şuana kadar yaklaşık 2500 propolis makalesi hazırlanmıştır. Artan ilgi yeni çalışmalara zemin oluştururken, bilimsel veriler ışığında bu harika maddeden daha güvenle insanlığın faydalanmasının önünü açmaktadır.

Market süreci

Propolisin sağlıkla ilgili birçok alanda insanlığa yararları ortaya konulduktan sonra propolis ürünleri ortaya çıkmaya başlamıştır (3). Bugün yaygın kullanım formları olarak propolis içeren kapsüller, boğaz spreyleri, gargaralar, pastiller, jeller, diş macunlar, damlalar, kremler, losyonlar, sabunlar ve şampuanlar vardır. Ağırlikle kozmetik amaçlarla kullanılmakta ise de klinik kullanımı da artmaktadır. Klinikte daha çok alkol çözümleri kullanılsa da su, zeytinyağı vb. çözümler ve karışımlar kullanıma sunulmuştur.

Standardizasyonun önemi

Her yörenin propolisi yerel bitki kaynağına göre değişiklik göstermektedir. Ham propolis balmumu ve çeşitli kovan atıklarını içerir. İçeriğindeki bileşikler ve miktarları bilinmediğinden klinik kullanıma uygun değildir. Uygun üretim, depolama ve dağıtım ağı

propolisi kullanacak bir klinik için çok önemlidir (1).

Klinik özetle propolis

Propolisin immün modulator, anti-kanser, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri vardır. Bugün özellikle cilt rahatsızlıkları (yaralar, akne, siğil, çıban), oral problemler (diş eti iltihabı, mantar enfeksiyonları, diş protezi yapıştırıcı), kalp damar hastalıkları (hipertansiyon, ateroskleroz), diyabet ve üreme sorunları için kullanıldığını görmekteyiz (4).

Bağışıklık sistemi üzerine etkisi

Propolis bağışıklık sistemini uyararak vücudun mikroplarla daha iyi savaşmasına yardımcı olabilir. Propoliste bulunan kafeoil kinik makrafoj sayı ve migrasyonunu artırır. Ayrıca, kompleman aktivasyonu ve nitrik oksiti artırması gibi mekanizmalarla makrofaj etkinliğini artırır (5).

Anti kanser etki

Propolisin antitümör özellikleri farklı yörelerde çalışılmıştır. Japonya'da yapılan klinik çalışmalar sonunda propolisin 3-12 ay süre ile sürekli alınmasının çeşitli internal kanser hücrelerini devitalize ettiği saptanmıştır. İçerisindeki bulunan kuersetin, kafeik asit, klerodan diterpenoid ve luteolin'in kansere karşı etkili olduğu bildirilmektedir (6). Yine, kavak tipi propoliste bulunan kafeik asit fenetil Esterin (CAPE), epigenin, kesretin ile Brezilya propolisinde bulunan artemillin'in antitümöral etki mekanizmaları tanımlanmıştır. Burada tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki önemlidir (7). Propolisin hücre bölünmesinin kontrolünde önemli rol aldığı, kanser hücre büyümesini önlediği ve kanser hücrelerinin apoptozunu sağladığı saptanmıştır (8). Türk propolisinin dimetil sülfoksit ve su ekstraktlarının, antioksidan kapasiteleriyle birlikte prostat kanseri hücre dizilerinde anti-proliferatif aktiviteye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (9). Propolis antiinflamatuvar ve antioksidan etki ile de antitümöral etki gösterebilir (10).

Propolis anjiogenezi önleyerek tümör hücrelerinin beslenmesini bozar, kanser metastazını önleyici aktivitesi vardır. İmmunmodulator etki ile lenfositleri uyararak tümör hücrelerine karşı daha etkin savunmayı uyarır. Makrofajları uyararak antitümöral aktiviteyi

güçlendirir. Kanslerle savaşta önemli olan interlökin-2 ve gama interferonu artırmaktadır (11).

Propolis kemoterapi ve radyoterapi etkinliğini artırır (12). Tedavi sonucu oluşan yan etkileri azaltır ve lökopeniyi önler (13).

Karaciğer koruyucu etki

Karbon tetra klorür ve alüminyum gibi karaciğer hasarı yapan toksinlere karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu etki antioksidan sistemleri desteklemesi ve CYP 450 ilişkili enzimler gibi mekanizmalarla açıklanmıştır (14).

Nöroprotektif etki

CAPE'nin kuvvetli antioksidan ve antiinflamatuvar etkisiyle sinir sistemine kan akımının kesildiği durumlarda oluşan hasarı azaltması beklenmektedir (15). Nörodejeneratif hastalıklarda sitokrom-c salınımını azaltarak hastalık aktivasyonunu sınırlayabilir. MS'de oksidatif stresi azaltıp klinik bulguları düzeltereği savunulmuştur (16). Epilepside valproata eklenen propolis ve balık yağı belirgin iyileşme sağlamıştır. Ayrıca valproatın yan etkilerini de sınırlayabilmektedir (17). Propolisten elde edilen uçucu yağların hipotalamus-hipofiz-adrenal bez üzerine etkili olarak anksiyeteyi önleyebileceği rapor edilmiştir (18).

Yara iyileştirici etki

Propolis ultraviolet hasarlarını (güneş yanığı, vs) azaltmaktadır (19). Propolisin %50'lik solusyonu sulfadiazin ve piyasada sıkça tercih edilen bakım kremlerine göre daha iyi yara iyileşmesi sağlar (20). Derin cilt yaralarında tamir mekanizmalarını bozmadan inflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (21). Pıhtılaşmayı hızlandırması da diğer bir mekanizmasıdır (3).

Diyabetik hastalarda evre 1 ve 2 ayak ülserleri üzerine propolis merhemleri ile konvansiyonel tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada propolis kullanan grupta ülser alanının daha çok küçüldüğü gözlemlenmiştir (22).

Mide koruyucu etki

Fare modellerinde mide ülseri oluşumunu önleyici etki rapor edilmiştir (23). Bu etkinlik COX2 ve proinflamuar sitokinlerin inhibisyonu gibi mekanizmalarla

açıklanmıştır. H. Piloni eradikasyonunda rol alabileceği, antibiyotiğin etkinliğini artırabileceği ifade edilmiştir (14,24).

Kardiyovasküler sistem üzerine etki

Propolis platelet agregasyonunu aspirine benzer şekilde adenosin difosfat üzerinden inhibe etmektedir (25,26). Hipertansiyon, damar sertliği ve koroner kalp hastalıklarının tedavisinde propolisin tedaviyi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Hipertansiflerde kan basıncını düşürmekte, normotansiflerde kan basıncını etkilememektedir. Bu etkinin vazodilatasyona bağlı olduğu belirtilmiştir (27).

Dokulara kan akımının bozulduğu durumlarda iskemiyeye bağlı doku hasarı oluşmaktadır. Kanlanma yeniden sağlanıncaya kadar bu hasar devam etmektedir. Bu yüzden reperfüzyon tedavilerinin süratle yapılması gerekmektedir. Bu arada hasar alanının azaltılması için oksidatif stresi azaltıcı bazı önlemler düşünülebilir. Propolisin bu hasarları azaltabileceği gösterilmiştir (28). Propolis genel ve visseral yağlanmayı da azaltmaktadır (29).

Anti diyabetojenik etki

Anti oksidan ve anti inflamatuvar etkinliği pankreastan insülin salgılayan beta hücre hasarını azaltmaktadır. Propolis içerisindeki güçlü anti oksidan CAPE'nin bu etkiyi sağladığı bildirilmiştir (30). Deney hayvanlarında bu etki 200 mg/kg dozda gösterilmiştir (31). Yedi günde kan şekerinde belirgin düzelmeye görülmüştür (32). İnsülin seviyesini ve beden kitle indeksini azalttığı da rapor edilmiştir (33). Nefropati oluşumunu geciktirdiği (34), korneayı koruduğu bildirilmiştir (35).

Diyabette yara iyileşme mekanizmaları bozulduğu için yaralar geç iyileşmektedir. Diyabetik ayak gibi yaraların iyileşmediği durumlarda olay amputasyona kadar gidebilmektedir. Propolis kullanımı şeker kontrolünü iyileştirmeye ve diyabete bağlı hasarları azaltmaya yardımcı olabilecek bir madde gibi görünmektedir. Propolisin yara iyileşmesini ve re-epitelizasyonu arttırdığı rapor edilmiştir (36).

Antimikrobiyal etki

Propolisin bakteriler, virüsler, protozoalar ve mantarlara

karşı savaşılabildiği gösterilmiştir (37). İçeriğindeki pinosembriin, galangin, pinobanksin, kumarik ve kafeik asitler antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bu veriler aşağıda özetlenmiştir:

Antibakteriyel aktivite

Propolisin antibakteriyel özeliği en çok konuşulan etkilerinin başında gelir. Bunun nedeni propolisin kovanda var oluşu nedenidir. Ülkemizde kavak tipi propolis yaygındır. Bu propoliste antibakteriyel etkiden sorumlu bileşikler flavononlar, flavonlar, fenolik asitler ve esterleri olarak bildirilmektedir. Diğer propolis türleri olan Brezilya propolisinde prenilenmiş p-kumarik asit ve diterpen, Küba propolisinde prenilenmiş benzofenonlar antibakteriyel olarak bildirilmiştir. Propolisin antibakteriyel özellikleri bakteri üremesini inhibe etmesi, protein sentezini inhibe etmesi ve bakteri hücre duvarını parçalaması ile izah edilmektedir (38). Pseudomonas ve e. Colinin 3mg/ml'lik etanol ekstraktı tarafından tamamen inhibe edildiği ama klebsiella pneumoniae üzerine ekstraktın etki etmediği gösterilmiştir. Propolis etanol ekstraktının S. Aureus, E.Coli, P. Aeriginosa, B.subtilis, S. Epidermidis, ve B hemolitic streptokoklar da dahil gram pozitif bakterilere karşı etkinliği bildirilmiştir (39). Propolisin Gram pozitif ve negatif etkinliği kanıtlanmıştır (40,41). Oral anaerobik etkinliği Peptostreptococcus anaerobius, Lactobacillus acidophilus, Actinomyces naeslundii, Prevotella oralis, Prevotella melaninogenica, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum ve Veillonella parvula gibi oral anaerobik patojenlere karşı gösterilmiştir (42).

İnsan tüberküloz basiline karşı etkisi gösterilmiştir (43). Propolis antibiyotiklerin etkinliğini arttırmaktadır (43), klinik araştırmalar propolisin, %70'lik alkolde erimiş halinin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkisini arttırdığını, anestezi, antioksidatif etki gösterdiğini saptamıştır. Bakteri duvarına etkili amoksisilin, sefalekssin gibi ilaçlara karşı direnci azalttığı ve ribozomlar üzerine etkili kloramfenikol, tetrasiklin ve neomisinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Propolis ile birlikte alınan antibiyotiklerin, antibiyotik rezistan Staphylococcus'larda, bu direnci kırdıkları izlenmiştir (44,45). Ancak bunlar deneysel sonuçlardır ve kliniğe nasıl uyarlanabileceği sorusu halen günceldir.

Antiviral aktivite

Polifenoller, fenil karboksilik asitler, sinamik asitler, kafeik asit gibi propolis bileşenlerinin antiviral özellikleri çalışılmıştır. Herpes, influenza, polio ve picorna virusleri üzerine yüksek etki bulunmuştur. Etkinliğini reverse traskriptaz enzim inhibisyonu ile hücre içi virus çoğalmasını engelleyerek yapmaktadır. Özellikle viral enfeksiyonların yaygın olduğu mevsimlerde yapılacak randomize kontrollü çalışmalar literatüre yardımcı olabilir. Geniş populasyon çalışmaları ile desteklenmediğinde eldeki mevcut prelinik verilerin çok yönlendirici olmadığına bir örnek Shimuzu ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada invitro olarak influenza virusu üzerine etkili olan propolisler, biri hariç, influenza enfeksiyonu oluşturulan farelerde etki göstermemiştir (46). Propolisin yapısında bulunan izopentil ferulat'ın inhibe edici özeliği, flavonoidlerin virus kopyalanmasına karşı etkili olduğu (47), flavonoidler ve aromatik asit türevlerinin antiviral aktivite gösterdiği, avian influenza virusuna karşı etkili olduğu, poliovirus yayılmasını önlediği bildirilmiştir (39).

Anti fungal aktivite

Flavonoidler, kafeik asitler gibi propolis bileşenlerinin antifungal özellikleri tanımlanmıştır. Pinosembriin, galangin, benzik asit, salililik asit gibi maddelerin antifungal etki gösterdiği gösterilmiştir. Propolis, propilen glikolle birlikte trichopiton ve mycosporum üzerine etkilidir, antimikotik ilaçlara %10 propolis eklenerek candida albicans inhibisyonu artmıştır, yine flukanazole dirençli mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmektedir (48). Oral kandidiyasizde ve özellikle diş protezi kullananlarda, saç ve tırnağın mantar enfeksiyonlarında propolis kullanılabilir, cryptococcus neoformansta da etkin bulunmuştur (39,45).

Anti protozoal aktivite

Trikomans, toxoplazma, giardia ve plasmodium gibi hastalık etkenlerine karşı etkili olduğu bulunmuştur (49).

Anti inflamatuvar etki

Esasen araşidonik asit üzerinden etkilerini göstermektedir. Lipooksijenaz enzimini inhibe

etmektedir. Lökotrienlerin sentezini azaltır, siklooksijenaz enzim inhibisyonu (COX) ile prostoglandin sentezi ve tromboksan agregasyonu azaltır. TNF alfa ve interlokin seviyelerini azaltır. T hücrelerinin uyardığı mitojenik aktiviteyi sınırladığı bildirilmiştir (15). CAPE'nin DNA sentezini baskılayarak İnsan T hücre çoğalmasını engellediği görülmüştür (50).

Anti allerjik etki

Propoliste bulunan krisin ve kaempferol gibi bileşikler, bazofil ve mast hücrelerini etkileyerek anti allerjen etki göstermektedir (51). Propoliste bulunan bioflavonoidler allerjik reaksiyon oluşturacak kimyasallara karşı bariyer oluşturmaktadır. Farelerde adhezyon moleküllerini azaltıp karaciğer ve sinir hücre hasarını azalttığı gösterildiğinden septik şok tedavisinde kullanılabilirliği öngörülmektedir (52).

Anti oksidan etki

Propolisin güçlü anti oksidan etkinliği gösterilmiştir (53). Vücutta reaksiyonlar sonucu meydana gelen oksijen radikallerinin uzaklaştırılması hücre hasarını engellemektedir. CAPE'nin antioksidan etkinliği galanginden güçlüdür (54). Aromatik ve uçucu yağlar, flavanoidler, vanilin, izovanilin, kafeik, benzoik ve askorbik asitler, benzil alkol ve sinamik asit bu etkiyi yapmaktadır (55). Brezilya propolisinde artepilin C nin etkili olduğu anti oksidan mekanizmalar gösterilmiştir (56). Propolisin anti oksidan etkinliği vitamin C'den daha güçlüdür (41).

Ağız sağlığı

Ağızdaki cerrahi girişimlerden sonra propolis kullanımı epitelizeasyonu arttırmakta ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (57). Dişlerin yerinden çıkarılıp sonra yeniden implante edilmesi gereken durumlarda dişin saklanacağı ortam önemlidir. Propolis %10 solusyonu diğer ortamlara göre daha iyi bir saklama alternatifidir (58). Diş pulpasının kapatılması gereken durumlarda propolis ile kapatılırsa diş pulpa iltihabı azalmakta ve onarıcı dentin oluşumu artmaktadır (59). İntrakanal irrigasyon için propolis kullanıldığında sodyum hipoklorit kadar etkili bir antimikrobiyal etkinlik görülmüştür (60). Ağız yıkama suyu olarak propolisin (%1-2,5-5-10) etkinliği kloheksidinle (%2) karşılaştırıldığında oral mikroorganizmalar üzerine klorheksidin daha

etkili iken gingival fibroplastlar üzerine propolis daha az sitotoksitesite göstermiştir (61). Propolis dental plak oluşumunu azaltmaktadır (62). Diş çürümelerinden sorumlu mekanizmalardan en önemlisi Str. Mutans, Str. Sabrinus ve lactobasiller gibi organizmaların yol açtığı enfeksiyonlardır. Propolis etkisini hem direkt bakteriler üzerine hem de glikozil transferaz enzim inhibisyonu ile göstermektedir (62,63). Propolis + florür kombinasyonunun diş çürüklerini azaltmada klorheksidin + florür kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir (63). Diş jelinin proteze bağlı stomatitte kullanılabilirliği belirtilmiştir (64). Propolisin ağızda aft olgularında kullanılabilirliği, periodontite bağlı alveolar kemik kaybını azalttığı, periodontit tedavisinde ve diş taşları oluşumu engellemek adına kullanılabilirliği belirtilmiştir (65,66). HIV pozitif hastalarda oral candida enfeksiyonları önemli problemlerdir. Bu hastalarda alınan candida türleri propolis etanol çözütü, nistatin, clomtrimazole, econasol ve flukanazole test edilmiştir. Propolis nistatin kadar etkili bulunmuştur (67). Takma diş ve protezlere bağlı stomatit gelişmekte ve irritasyon devam ettiği için çoğunlukla kronikleşmektedir. Propolis jelinin bu durumu önleyebileceği gösterilmiştir (64). Diş hassasiyetini azaltmada propolis efektiftir (68). Elektron mikroskopu ile propolisin dental tubulleri kapattığı gösterilmiştir (69). Enterokokkus fecalis'e karşı olan etkinliği propolisi etkili intra kanal ilaç adayı yapmaktadır (70,71). Rekürren aftöz stomatitte propolisin atak sayısını azaltabileceği ve hayat kalitesini yükseltebileceği belirtilmiştir (72).

Anti Artrit

Kıkırdak ve kondrosit onarımı da propolis tarafından desteklenir. Septik artritte antibiyotik kadar etkilidir (73). İtalya'da yapılan bir çalışma, propolis ve içerisindeki CAPE'nin, IL-1beta'nın zararlı etkilerini durdurabildiğini belirtmektedir, bu etkinin kıkırdak dokuyu inflamatuvar süreçlerde koruyabileceği öngörülmüştür (74).

Aşı çalışmaları

Suid herpesvirus tip-1 (SuHV-1)'e karşı aşı üretiminde görevli araştırmacılar, farelere uygulanacak aşı içerisine etanolla ekstrakte edilmiş yeşil propolis özünü kattıklarında artmış immun cevap ile karşılaşmışlardır (75).

Dozaj

Propolisin klinik kullanıma sunulması çok kolay olmayan bir süreçtir. Konvansiyonel anlamda ilaç geliştirme basamakları uygulanmadığı için doz ve güvenlik verilerimiz eksiktir. İnsanların günde 10 gr propolisi alabileceği, ancak tedavi amaçlı kullanımlar için günde 1–3 gr'lık dozların tavsiye edildiği bildirilmektedir (76).

Raf ömrü

Propolis genellikle dayanıklı bir üründür. Ancak klinikte propolisin kullanma tarihleri net olarak verilmelidir. Dondurulup kurutulan propolis uzun süre antibakteriyel özelliklerini koruyabileceği bildirilmiştir. Bu uzun süre ne kadardır sorusuna yanıt için yeterli kaynak yoktur. Klinikte kullanılmadan önce tazelik ölçütü olan beta glikosidaz bakılması uygun olabilir. Oda sıcaklığında bu enzim aktivitesinin hızla düşmesi propolisin klinikte uzun süre beklediğini ya da uygun depolama şartlarında saklanmadığını göstermektedir. Fotooksidasyona duyarlı bileşikler yüzünden karanlıkta depolanmalı, etanol özütleri kahverengi şişelerde olmalıdır. Propolisin etanol özütleri depolamadan 15 yıl sonra dahi antimikrobiyal aktivitesi devam ettirmiştir (77).

Propolis klinikte kullanım problemleri

Allerji

Propolisin kendisi veya içeriğindeki polen allerjik reaksiyona yol açabilir. Cilt testlerinde kişilerin %1-6 sında hassasiyet bildirilmektedir. Ancak bunun propolisin klinik kullanımını ne derece etkileyeceği tartışılmalıdır. Daha yüksek konsantrasyonlarda ağızda çığnenmesi allerjik reaksiyonlar yapabilir. Bunlar ağız ülserleri, perioral dermatit, dudak ödemi şeklinde olabilir. Bazı kişilerde bulantı görülebilir. Yüksek dozlarda allerjik etkisi mast hücre degranülasyonu ile açıklanmıştır (78).

İlaç etkileşimleri

Propolisin ilaç etkileşimlerine dair yeterli veri yoktur. Bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırdığı ve antibiyotik direncini azalttığı bildirilmiştir. Ancak propolis etanol çözütü içeriğindeki etanol çeşitli ilaçlarla etkileşebilir, bunların en bilinenleri sulfiram ve metranidazol'dur (79).

Yabancı madde

Propolis içerisinde ağaçtan gelen odunsu maddeler, ölü arılar /arı parçaları, pestisit ve ağır metal kalıntıları gibi pek çok yabancı madde olabilir. Bunlar propolis toplama alanlarından, boya ve metal malzemedan, propolisi toplayan gereçlerden (metal kaşık, metal kaplar, propolis tuzaklarının yapıldığı madde veya propolis depolama kabından) gelebilir. Kurşun hipokrom mikrositer anemi, hafıza ve konsantrasyon problemleri, hipertansiyon ve diğer hastalıklara neden olabilir (80). Bununla beraber propolis kullandığı için ağır metal zehirlenmesi ya da pestisitlerin neden olduğu bir klinik vaka henüz bilim dünyasına sunulmamıştır.

Gebelik

Gebeler ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve diğer kovan ürünlerinde olduğu gibi güvenlik çalışmaları gelene kadar gebelere önerilmemelidir.

Ürüne güven problemi

Bir hastaya 'antibiyotik kadar etkili' veya 'kansere karşı çözüm', vs diyerek propolis teklif etmek etik ve doğru olmadığı gibi doktorları buna ikna etmek çok zordur. Propolisin konvansiyonel tıbbi alternatif değil, tamamlayıcı olarak yardımcı olması fikri daha mantıklı ve sürdürülebilir bir seçenektir. 2014 yılında yürürlüğe giren GETAT yönetmeliği ile artık geleneksel tedaviler sadece sertifikalandırılmış sağlık çalışanları tarafından klinik ortamlarda uygulanacaktır. Böylece merdiven altı üretim ve reçetelemenin önüne geçilebilir, doğru yerde, doğru endikasyonlarda, doğru kişilerce, doğru kişilere temini sağlanabilir (81).

SONUÇLAR

Propolisle ilgili yapılan çalışmalar geçerliliği yüksek kanıtlar sunmaktadır. Propolis hakkında çok sayıda prelinik çalışma olmasına rağmen bunları kliniğe uyarlamak zor bir süreçtir. Propolisin organizma üzerine sağlığı koruyucu ve iyileştirici etkileri göz önüne alındığında daha fazla ilgiyi hak ettiği yadsınamaz bir gerçektir, bu yüzden klinik çalışmalar üretilmeli ve desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mutlu C, Erbaş M, Tontul SA. Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*. 2017;15(1): 75-83.
2. Salomao K, Pereira PRS, Campos LC, Borba CM, Cabello PH, Marcucci MC, et al. Brazilian propolis: correlation between chemical composition and antimicrobial activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2008;5(3): 317-324.
3. Kumova U, Korkmaz A, Avcı BC, Ceyran G. Önemli bir arı ürünü: propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2002;2:10-23.
4. Gupta RK, Stangaciu S. Apitherapy: Holistic Healing Through the Honeybee and Bee Products in Countries with Poor Healthcare System. In: Gupta R., Reybroeck W., van Veen J., Gupta A. (eds) *Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security*. Dordrecht, Springer, 2014.
5. Wu KKY. Biochemical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol*. 1998;55:543-7.
6. Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacogn Mag*. 2011;7(25):46-52.
7. Matsuno T, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J. Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5- diprenyl-4-hydroxycinnamic acid (artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Research*. 1997; 17(5): 3565-8.
8. Kurt FÖ, Vatanserver SH, Sorkun K, Gürhan SID, Türkoz E. Inhibitory effects of propolis on human osteogenic sarcoma cell proliferation mediated by caspase pathway. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Dergisi*. 2010;16 (3): 397-404.
9. Barlak Y, Değer O, Çolak M, Karataylı SC, Bozdayı AM, Yücesan F. Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome Sci*. 2011;9:74.
10. Beltrán-Ramírez O, Alemán-Lazarini L, Salcido-Neyoy M, Hernández-García S, Fattel-Fazenda S, Arce-Popoca E, et al. Evidence that the anticarcinogenic effect of caffeic acid phenethyl ester in the resistant hepatocyte model involves modifications of cytochrome P450. *Toxicol Sci*. 2008;104(1):100-6.
11. Ahn MR, Kim SW, Kumazawa S, Ohta T. Artepillin C suppresses angiogenesis by inhibiting tubeformation and inducing apoptosis of endothelial cells. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2013;1 (5): 92-6.
12. Akyol S, Ginis Z, Armutcu F, Ozturk G, Yigitoglu MR, Akyol O. The potential usage of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against chemotherapy-induced and radiotherapy-induced toxicity. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(5):438-43.
13. Carvalho AA, Finger D, Machado CS, Schmidt EM, Costa PM, Alves APNN, et al. In vivo antitumoural activity and composition of an oil extract of Brazilian propolis. *Food Chem*. 2011;126: 1239-1245.
14. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, et al. Hepatoprotective and anti-Helicobacter pylori activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*. 2001;8(1): 16-23.
15. Onur E, Nalbantsoy A, Kışla D. İmmünoterapi ve Propolisin Kansere İmmünoterapisinde Kullanım Potansiyeli. *Food and Health*. 2018;4(4): 231- 246.
16. İlhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(3):386-94.
17. Mannaa F, El-Shamy KA, El-Shaikh KA, El-Kassaby M. Efficacy of fish liver oil and propolis as neuroprotective agents in pilocarpine epileptic rats treated with valproate. *Pathophysiology*. 2011;18(4):287-94.
18. Li YJ, Xuan HZ, Shou QY, Zhan ZG, Lu X, Hu FL. Therapeutic effects of propolis essential oil on anxiety of restraint-stressed mice. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(2):157-65.
19. Cole N, Sou PW, Ngo A, Tsang KH, Severino JA, Arun SJ, et al. Topical 'Sydney' propolis protects against UV-radiation-induced inflammation, lipid peroxidation and immune suppression in mouse skin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(2):87-97.
20. Eröksüz Y, Canpolat İ, Silici S. Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits, Fırat Üniversitesi, *Fen Bilimleri Dergisi*. 2008;22:17-20.
21. de Moura SAL, Negri G, Salatino A, Lima LDC, Dourado LPA, Mendes JB, et al. Aqueous Extract of Brazilian Green Propolis: Primary Components, Evaluation of Inflammation and Wound Healing by Using Subcutaneous Implanted Sponges. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 748283.
22. Afkhamizadeh M, Aboutorabi R, Ravari H, Fathi Najafi M, Ataei Azimi S, Javadian Langaroodi A, et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Nat Prod Res*. 2018;32(17):2096-9.
23. Nakamura T, Ohta Y, Ikono K, Ohashi K, Ikono T. Protective Effect of Repeatedly Preadministered Brazilian Propolis Ethanol Extract against Stress-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;383482.
24. Barros MP, Sousa JPB, Bastos JK, de Andrade SF. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(3): 567-571.
25. Bojić M, Antolić A, Tomićić M, Debeljak Ž, Maleš Ž. Propolis ethanolic extracts reduce adenosine diphosphate induced platelet aggregation determined on whole blood. *Nutr J*. 2018;17(1):52.
26. Zhang YX, Yang TT, Xia L, Zhang WF, Wang JF, Wu YP. Inhibitory effect of Propolis on platelet aggregation in vitro. *J Healthc Eng*. 2017;3050895.
27. Kubota Y, Umegaki K, Kobayashi K, Tanaka N, Kagota S, Nakamura K, et al. Anti-hypertensive effects of Brazilian propolis in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31 Suppl 2:S29-30.
28. Çetin E, Silici S, Cetin N. Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens, *Poultry Sci*. 2010;89 (8): 1703-8.
29. Silici S. Propolis üzerine ön klinik araştırmalar. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015; 31(3):185-191.
30. Okutan H, Özçelik N, Yılmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioksidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem*. 2005; 38: 191- 196.
31. Shukla S, Bhadauria M, Jadon A. Effect of propolis extract on acute carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Indian J Exp*

- Biol. 2004; 42:993-7.
32. Fuliang HU, Hepburn HR, Xuan H, Chen M, Daya S, Radloff SE. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2005;51(2): 147-52.
33. Zamami Y, Takatori S, Koyama T, Goda M, Iwatani Y, Doi S, et al. Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127(12):2065-73.
34. Abo-Salem OM, El-Edel RH, Harisa GE, El-Halawany N, Ghonaim MM. Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: Effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. *Pak J Pharm Sci.* 2009;22(2):205-10.
35. Emre S, Yılmaz Z, Öztürk F, Emre MH. Propolis prevents the effects of chronic alcohol intake on ocular tissues. *Ophthalmic Res.* 2009;42(3):147-51.
36. McLennan SV, Bonner J, Milne S, Lo L, Charlton A, Kurup S, et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):706-13.
37. Bastos EMAF, Simone M, Jorge DM, Soares AEE, Spivak M. In vitro study of the antimicrobial activity of Brazilian propolis against *Paenibacillus* larvae. *Journal of Invertebrate Pathology.* 2008;97(3): 273–281.
38. Takaisikikuni NB, Schilcher H. Electron-microscopic and micro calorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance. *Planta Med.* 1994;60:222–7.
39. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol.* 1999;64(3):235-40.
40. Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother Res.* 2008;22(9): 1256-63.
41. Velazquez C, Navarro M, Acosta A, Angulo A, Dominguez Z, Robles R, et al. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Appl Microbiol.* 2007;103: 1747-56.
42. Koru O, Toksoy F, Acikel CH, Tunca YM, Baysallar M, Uskudar Guclu A, et al. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe.* 2007;13: 140-145.
43. Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(1):1-14.
44. Öztürk Aİ. Propolis. *Beekeeper's World.* 2006;2(1):31-33.
45. Tlak Gajger I, Pavlović I, Bojić M, Kosalec I, Srećec S, Vlanić T, et al. The components responsible for the antimicrobial activity of Propolis from continental and Mediterranean regions in Croatia. *Czech J Food Sci.* 2017;35:376–85.
46. Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, Kurokawa M. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother.* 2008;19(1):7-13.
47. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.* 1995;26(2):83-99.
48. Koç AN, Silici S. Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*. *Ann. Microbiol.* 2008; 58(3): 543-7.
49. Salomão K, de Souza EM, Henriques-Pons A, Barbosa HS, de Castro SL. Brazilian Green Propolis: Effects In Vitro and In Vivo on *Trypanosoma cruzi*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:185918.
50. Márquez N, Sancho R, Macho A, Calzado MA, Fiebich BL, Muñoz E. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(3):993-1001.
51. Chirumbolo S. Propolis as anti-inflammatory and anti-allergic compounds: which role for flavonoids? *Int Immunopharmacol.* 2011;11(9):1386-7.
52. Korish AA, Arafa MM. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(4):332-8.
53. Wu WM, Lu L, Long Y, Wang T, Liu L, Chen Q, et al. Free radical scavenging and antioxidative activities of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and its related compounds in solution and membranes: a structure-activity insight. *Food Chemistry.* 2007;(105-1): 107–115.
54. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia.* 2002;73 Suppl 1:S21-9.
55. Shimizu K, Ashida H, Matsuura Y, Kanazawa K. Antioxidative bioavailability of artepillin C in Brazilian propolis. *Arch Biochem Biophys.* 2004;424(2):181-8.
56. Bankova V. Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science.* 1(2):23-8.
57. Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of Propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian techniques. Cytological and clinical evaluation. *J. Nihon Univ. School Dentistry.* 1994;36: 102-111.
58. Ozan F, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deger O. Effect of propolis on survival of periodontal ligament cells: new storage media for avulsed teeth. *J. Endod.* 2007;33(5): 570-3.
59. Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *J. Oral Sci.* 2005;47(3): 135-8.
60. Al-Qatham H, Al-Madi E. Comparison of sodium hypochlorite, propolis and salineas root canal irrigants: A pilot study. *Saudi Dental J.* 2003;5: 100-2.
61. Ozan F, Sümer Z, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deer O. Effect of mouth rinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblast. *Eur. J. dentistry.* 2007; 11:195-200.
62. Koo H, Cury JA, Rosalen PL, Ambrosano GM, Ikegaki M, Park YK. Effect of a mouthrinse containing selected propolis on 3-day dental plaque accumulation and polysaccharide formation. *Caries Res.* 2002;36(6): 445-8.
63. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J. Ethnopharmacol.* 2005;101:110-5.
64. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MD, França EC, de Aguiar EG, et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for

the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res.* 2008;22(11):1544-7.

65. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler HJ. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *Periodontol.* 2008;79(6): 1089-94.

66. Hidaka S, Okamoto Y, Ishiyama K, Hashimoto K. Inhibition of the formation of oral calcium phosphate precipitates: the possible effects of certain honeybee products. *J. Periodontal Res.* 2008;43(4):450-8.

67. Martins RS, Péreira ES Jr, Lima SM, Senna MI, Mesquita RA, Santos VR. Effect of commercial ethanol propolis extract on the in vitro growth of *Candida albicans* collected from HIV-seropositive and HIV-seronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *J. Oral Sci.* 2002;44(1): 41-8.

68. Mahmoud AS, Almas K, Dahlan AA. The effect of Propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Indian J. Dental Res.* 1999;10: 130-7.

69. Almas K, Mahmoud A, Dahlan A. A comparative study of Propolis and saline application on human dentin: A SEM Study. *Indian J. Dental Res.* 2001;12: 21-7.

70. Oncag O, Cogulu D, Uzel A, Sorkun K. Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *General Dentistry.* 2008;54(5):319-22.

71. Awawdeh L, Al-Beitawi M, Hammad M. Effectiveness of propolis and calcium hydroxide as a short-term intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*: a laboratory study. *Aust. Endod. J.* 2009;35: 52-8.

72. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin. Oral Invest.* 2007;11(2): 143-7.

73. Oner M, Kafadar I, Guney A, Halici M, Deniz K, Turk Y, et al. Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B.* 2011;20(1):8-13.

74. Cardile V, Panico A, Gentile B, Borrelli F, Russo A. Effect of Propolis on Human Cartilage and Chondrocytes. *Life Science.* 2003;73(8):1027-35.

75. Fischer G, Conceição FR, Leite FP, Dummer LA, Vargas GD, Hübner Sde O, et al. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine.* 2007;25(7):1250-6.

76. Kutluca S, Genç F, Korkmaz A. Propolis. T.C. Samsun Valiliği İl Tarım Müdürlüğü. Samsun, 2008. p 20.

77. Meresta ZT. Changes in the antibacterial activity pattern of propolis extracts during long storage. *Medycyna weterynaryjna.* 1997;53 (5): 277-8.

78. Walgrave SE, Warsaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis.* 2005;16(4):209-15.

79. Şimşek F, Oktar M, Yıldırım MT. İlaç Bağımlılarında Görülen

İnfeksiyonlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2014;30(Ek sayı 2):115-9.

80. Yılmaz M, Bolu F, Mayda AS, Poyraz B. Düzce'de Satılan Şişe Suları İle Musluk Sularının Ağır Metal Düzeylerinin İncelenmesi. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2017;9(1):24-9.

81. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. Resmi Gazete. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>.