



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381, 12 (2): 118-140, 2021
DOI: 10.38137/vftd.962340

BAZI HASTALIKLARIN TEDAVİSİNİN DESTEKLENMESİNDE PROPOLİS KULLANIMININ ÖNEMİ

İrem UĞUR^{1a}, Seran TEMELLİ^{2b}, Ayşegül EYİGÖR^{2c}

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, 16059, Nilüfer, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, 16059, Nilüfer, Bursa, Türkiye

ORCID^a: 0000-0003-3719-4497, ORCID^b: 0000-0002-8869-4929, ORCID^c: 0000-0002-2707-3117

*Sorumlu Yazar: Seran TEMELLİ
E-Posta: seran@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 06.07.2021
Kabul Tarihi: 03.09.2021

ÖZET

Son yıllarda geleneksel ve tamamlayıcı tıp, apiterapi ve organik ürünlere olan ilgi ve talebin artması ile fonksiyonel bir gıda ürünü olan propolis, alternatif olarak ön plana çıkmış ve bu konuda yapılan araştırmalar artmıştır. Çalışmalarda, propolisin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, antitümör, lokal anestezi, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ile kalp ve diyabet gibi kronik hastalıklar, kanser, ağız ve diş hastalıkları, viral hastalıklar, gastrointestinal, nörolojik ve deri hastalıklarında olumlu yönde etkisinin bulunduğu bildirilmiştir. Propolis standardizasyonu ile ilgili çalışmalar ülkemizde yürütülmekte olup diğer ülkelerde de mevcut çalışmalar içerisinde eksiklikler olmakta ve henüz genel kabul görmüş bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bu nedenle, propolis fonksiyonel özellikleri üzerinde değişen etkiler oluşturması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, doz-yanıt ve yapı-işlev mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek nitelikte yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede, propolis bazı hastalıkların tedavisine destek olabilecek ortaya konulmuş faydalı etkilerinin güncel olarak belirlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, kronik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, propolis, viral hastalıklar.

IMPORTANCE OF PROPOLIS UTILIZATION TO COMPLEMENT TREATMENT OF CERTAIN DISEASES

ABSTRACT

In recent years, with increasing interest and demand for traditional and complementary medicine, apitherapy and organic products, propolis, a functional food product, has been on the spotlight as an alternative, with increasing research on this field. Studies have reported that propolis, with its various antibacterial, antifungal, antiviral, anticancer, antitumor, local anesthetic, antiinflammatory and antioxidant properties, has proven to have beneficial effects on chronic diseases related to heart and diabetes, cancer, oral and dental infections, viral infections, gastrointestinal, neurological, and skin diseases. There are ongoing studies in our country on the standardization of propolis, as well as lack of data in current studies from other countries, thus there appears to be no standardization yet with an overall acceptance. Therefore, changes in the functional properties of propolis, leading to varying effects, happens to be a significant problem. Further studies are required to better understand its dose-response and structure-function mechanisms. This review aims to determine and evaluate the current proven beneficial effects of propolis to complement treatment of certain diseases.

Keywords: Cancer, chronic diseases, neurological diseases, propolis, viral diseases.

GİRİŞ

Yunanca bir kelime olan propolis; “pro” (ön, savunma) ve “polis” (şehir) kelimelerinin birleşmesi ile meydana gelmiştir. Bal arılarının (*Apis mellifera*) doğada çeşitli bitkilerin tomurcuk, yaprak ve gövdelerinden topladığı reçinemi maddeleri ve bitki salgılarını kendi enzimleri ve balbunu ile birleştirerek oluşturduğu bir arı ürünüdür. Rengi kirli sarıdan yeşil ve koyu kahverengiye, açık kırmızıdan koyu kırmızı ve hatta açık siyaha kadar değişen renklerde olup oda sıcaklığında yarı katı halde bulunur. Arılar, oluşturdukları propolisi kovadaki çatlak ya da yarıkların kapatılması ve kovanın dezenfekte edilmesinde kullanmaktadır (Heşşen ve ark., 1996; Simone-Finstrom ve Spivak, 2010).

Propolis genel olarak %45-50 reçine, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden (B1, B2, C ve E vitaminleri, Cu, Ca, Al, V, Sr gibi elementler ve çeşitli mineraller) oluşmaktadır. Propolisin kimyasal yapısında, 300’den fazla aktif bileşik bulunmakta olup bu bileşiklerin başlıcaları; fenolik bileşikler (flavonoidler ve fenolik asitler), benzoik asit ve türevleri, sinamik alkol, sinamik asit ve türevleri, monoterenler, diterpenler, triterpenler, sesquiterpenler ve bunların alkol ve benzaldehit türevleri, diğer fenolik asit ve türevleri, alkoller, ketonlar, heteroaromatik bileşikler, alifatik hidrokarbonlar, mineraller, steroid hidrokarbonlar ve aminoasitlerdir (Vit ve ark., 1994; Marcucci ve ark., 2001; Bankova ve ark., 2002; Kasiotis ve ark., 2017).

Propolis Çin başta olmak üzere Brezilya, Arjantin, Uruguay, Şili, Kanada ve Doğu Avrupa ülkelerinde oldukça yaygın bir şekilde üretilmekte olup, bileşimi toplandığı bitkilerin tür ve çeşitlerine, kaynağı olan bölgenin bitki örtüsü, mevsim ve iklim koşullarına, arı ırkına ve ekstrakte edildiği çözücüye

göre farklılıklar göstermektedir (Bankova, 2005; Karlıdağ ve Ferat, 2007; Bonamigo ve ark., 2017; Keskin, 2018; Bakkaloğlu ve Arıcı, 2019).

Yapılan çalışmalarda; propolisin antibakteriyel, antimikrobiyal antifungal, antiviral, antiinflamatuar, antitümoral ve antioksidan aktivite gibi çeşitli biyolojik özellikleri (Kujumgiev ve ark., 1999; Simone-Finstrom ve ark., 2017; Tlak ve ark., 2017) sayesinde, bazı hastalıkların tedavisi ya da önlenmesi yönünde olumlu katkılar sağlayan bir alternatif olarak ön plana çıktığı görülmektedir (Freires ve ark., 2016; Franchin ve ark., 2018; Pahlavani ve ark., 2020; Rivera ve ark., 2021).

Bu derlemede, güncel literatürler incelenerek propolisin tip 2 diyabet, kardiyovasküler, astım gibi kronik hastalıklar, kanser, ağız ve diş hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, viral, nörolojik ve deri hastalıklarının tedavi ve önlenmesindeki kullanımı ile ilgili detaylı bilgi verilmiştir.

Tip 2 Diyabet Üzerine Etkisi

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve sekresyon bozukluğunun ön planda olduğu önemli bir halk sağlığı hastalığı olup, Dünya genelindeki artışa paralel olarak ülkemizde de görülme sıklığı ve hasta sayısı hızla artmakta, hem doğrudan hem de dolaylı etkileri ile sağlık sistemlerini ve toplumsal yaşamı tehdit etmektedir (Coşansu, 2015). Tip 2 diyabet tedavisinde, yaşam tarzı modifikasyonu (diyet değişiklikleri ve fiziksel egzersiz) ve ilaç tedavisi etkili olsa da, alternatif bitki ve diğer gıda desteklerine duyulan ilginin arttığı bilinmektedir (Lin ve ark., 2016). Çeşitli çalışmalar, oksidatif stresin tip 2 diyabet ve insülin direnci patogeneğinde önemli bir rol oynadığını, bazı doğal ürünlerdeki polifenollerin tip 2 diyabetli hasta birey ve hayvanlarda oksidatif stresi önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olabileceğini ortaya

koymaktadır (Rani ve Mythili, 2014; Dragan ve ark., 2015; Lin ve ark., 2016; Román-Pintos ve ark., 2016; Patche ve ark., 2017). Benzer şekilde, bu tip hastalarda propolis kullanımının, içeriğindeki zengin polifenol (flavonoidler, fenolik asit ve esterleri gibi) kaynaklarına bağlı olarak güçlü antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmektedir (Wang ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016).

Tip 2 diyabetli hastalarda, Çin propolisinin glikoz metabolizması, antioksidan işlevi ve inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini değerlendiren 18 haftalık çalışmanın sonucunda, 900 mg propolis takviyesi alan grupta, serum glutatyon (GSH), flavonoidler, polifenoller ve interlökin (IL)-6 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, serum laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesinin ise önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada, kan şekeri, glikolize edilmiş hemoglobin (HbA1c), insülin, aldoz redüktaz ve adiponektin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı da bildirilmiştir (Gao ve ark., 2018). Zhao ve ark. (2016), Brezilya yeşil propolis takviyesi alan deney grubu ve almayan kontrol grubu arasında kan şekeri, HbA1c, insülin, aldoz redüktaz veya adiponektin miktarları açısından anlamlı bir fark bulunmadığını, bununla birlikte propolis grubunda serum GSH ve toplam polifenollerin önemli ölçüde arttığını ve serum karboniller, LDH aktivitesi ve serum tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeyinin de önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir. Tip 2 diyabetin patofizyolojisi ve tedavisinde önemli bir belirteç ve L-laktat metabolizmasında, hücre hasarı ve inflamasyonda rol oynayan bir enzim olan LDH aktivitesinin (Adeva ve ark., 2013) bu çalışmalarda ortak bir bulgu olarak azalmasının, propolis kullanımı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Zhao ve ark., 2016; Gao ve ark., 2018).

Tip 2 diyabetli 62 hastada 2019 yılında 8 hafta boyunca yürütülen bir çalışmada, günde 3 kez 500 mg (toplam 1500 mg/gün) İran propolisi alınımının, kandaki toplam antioksidan kapasite düzeylerini gösteren glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini önemli ölçüde artırdığı, açlık ve tokluk kan şekeri, insülin, insülin direnci, HbA1c seviyelerini ise önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Afsharpour ve ark., 2019). Benzer şekilde, 12 hafta boyunca günlük 900 mg İran propolisi takviyesinin, tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri ve bazı serum lipid düzeylerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Samadi ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada ise, kronik periodontitis (CP) ve tip 2 diyabetli hastalarda 6 ay boyunca 400 mg/gün propolis alınımının ortalama HbA1c ve açlık kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (El Sharkawy ve ark., 2016).

Ülkemizde 2020 yılında Giresun Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, etanol ile ekstrakte edilen Anadolu propolisinin, diyabetik sıçanlarda kan şekeri seviyelerini düşürerek potansiyel antidiyabetik aktivite oluşturduğu, pankreas, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği, ayrıca propolis oranındaki artışa (%30'luk yüksek konsantrasyon) paralel olarak iyileşmenin de hızlandığı bildirilmiştir (El Adaouia Taleb ve ark., 2020). 2018 yılında Sains Üniversitesi'nde yapılan in vivo bir çalışmada, gebe diyabetlilerde tek başına Malezya propolisinin veya tek başına insülin kullanımının açlık kan şekerini düşürdüğü, fakat insülin ve propolisin kombine kullanımının istatistiksel olarak önemli düzeyde iyileşmeler meydana getirdiği rapor edilmiştir (Usman ve ark., 2018). Fukuda ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada ise, Brezilya yeşil

propolisi verilen hastaların insülin direnci düzeyi (HOMA-IR) seviyelerinde iyileşme sağlanmadığı ancak plasebo (kontrol) grubuna kıyasla serum ürik asit ve glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) seviyelerinin kötüleşmesinin engellendiği tespit edilmiştir.

Zulhendri ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada da, propolis proinflatuvar sinyal kademelerini, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) ve reseptörlerinin (RAGE'ler) ekspresyonunu ve etkileşimini inhibe ederek, ayrıca hücre antioksidan sistemleri iyileştirerek metabolik sendrom ve ilişkili kronik hastalıkların önlenmesinde ve gelişiminin engellenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Bu sonuçlar, propolis kullanımının GSH, flavonoid ve polifenol seviyeleri gibi serum antioksidan parametrelerinde iyileşme oluşturarak ve insülin üretiminden sorumlu beta hücrelerindeki oksidatif hasarı önleyerek, glisemik durumda düzelme ve insülin direncinde azalma sağlamaya ve diyabet komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak, propolis glikoz metabolizması üzerindeki iyileştirici rolünü doğrulamak için daha fazla araştırmaya (Örn; farklı türlerdeki bileşim farklılıkları, vücuda alınma şekli, günlük alınan miktar karşılaştırmaları gibi) ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer Kronik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Kronik hastalıklar, birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan ve kişinin yaşamı boyunca devam eden sağlık sorunlarının başında gelmektedir (Çakmak ve Nural, 2017). 2017 yılında Şili'de yapılan çalışmada, propolis takviyesi alan grupta, oksidatif hasar belirleyicisi olan tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) seviyelerinin %67 azaldığı, serum GSH düzeylerinin %175 ve yüksek yoğunluklu

lipoprotein (HDL) seviyelerinin %22 arttığı fakat aynı zamanda, toplam kolesterol seviyelerinde de %17'lik bir artış olduğu görülmüştür (Mujica ve ark., 2017). 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise, özellikle pinokembrinin olmak üzere propolisteki bazı fenolik bileşiklerin, serbest yağ asidi reseptörü 4'ün (FFA4) aktivasyonu yoluyla enerji homeostazının kontrolünü etkileyebileceği bildirilmiştir (Cho ve ark., 2019). Yuan ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada da Brezilya yeşil propolisi kullanımının, hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir hücre içi sinyal yolu olan PI3K/Akt/mTOR yolağı aracılı Nrf/HO-1 yolu ile oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği ve okside düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL) aracılı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde uygulanabileceği rapor edilmiştir. Çin propolisinin hipertansif sıçanlarda reaktif oksijen türlerinin sentezinde azalma ile kalp kası fonksiyonları ve kan damarları üzerinde koruyucu etkileri olduğu görülmüştür (Zhou ve ark., 2020). Benzer şekilde Sun ve ark. (2016)'nın yaptığı çalışmada, propolisdeki flavonoidlerin, atriyal natriüretik faktör (ANF) ve β -miyozin ağır zinciri (β -MHC) üzerindeki etkileri ile farelerde kardiyak hipertrofiyi (PCH) ve kalp yetmezliğini hafifletebileceği bildirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda da, propolis platelet agregasyonunu aspirine benzer şekilde adenosin difosfat üzerinden inhibe ederek trombüs (pıhtı) oluşumunu engelleme yolu ile aterosklerotik ve trombotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde potansiyel yararlı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Papapanagiotou ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2017; Bojić ve ark., 2018). Liu ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, propolis ve balda yüksek seviyelerde bulunan bir biyoflavonoid bileşiği olan kirisinin, antiplatelet aktivitesine sahip

olduğu, agregasyonda önemli rolü olan integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ aracılı reseptörler üzerinde yalnızca "içten dışa" sinyal iletimini değil, aynı zamanda "dıştan içe" sinyal iletimini de baskıladığı görülmüştür.

Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada, kafeik asit fenetil ester (KAFE)’in hava yolu inflamasyonunu hafiflettiği ve astım hastalığının tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Ma ve ark., 2016). Farias ve ark. (2014) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, propolisin inflamatuvar hücrelerin alveolar boşluğa girişini ve alerjik inflamasyonun sistemik ilerlemesini engelleyerek astım patolojisini azalttığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise propolisin, orta derecede persistan astımın klinik ve fizyolojik bulgularını iyileştirdiği ve eozinofilik inflamasyonu baskılayabildiği görülmüştür (Mirsadraee ve ark., 2021). Başka bir çalışmada da propolisin, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) temel belirtisi olan amfizemdeki akciğer hasarını alveolar boşlukların geri kazanılmasıyla onardığı ve akut akciğer iltihabını antioksidan ve antiinflamatuvar etki ile önlediği bildirilmiştir (Barroso ve ark., 2017).

Akut böbrek yetmezliği (ABY) hastalarında renal hasara en sık sebep olan durumlardan iskemi reperfüzyon (IR) üzerinde kırmızı propolisin etkisini araştıran bir çalışmada, propolisin oksidatif stress parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği ve böbreği ABY’ne karşı koruduğu görülmüştür (da Costa ve ark., 2015). 2021 yılında yapılan benzer bir çalışmada da Brezilya yeşil propolisinin, sepsisi olan sıçanlarda akut böbrek hasarını ve akciğer hasarını azaltıp sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir (Silveira ve ark., 2021).

Yapılan çalışmalarda, propolisin yüksek fenolik bileşik içeriği göz önüne alındığında,

özellikle oksidatif stres üzerindeki etkileri ile birçok kronik hastalığın prognozunu iyileştirebileceği ve hastalık riskini azaltmaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Kanser Üzerine Etkisi

Son yıllarda oldukça artan ve halk sağlığı için büyük tehlike oluşturan kanser hastalığının tedavi yöntemleri üzerinde yenilikçi tedaviler araştırılmakta olup bunlardan biri immunoterapidir. Kanser immunoterapisine yönelik çalışılmakta olan pek çok yeni stratejinin prensibi, konağın kendi immun yanıtının tümör hücrelerine karşı güçlendirilmesine dayanmaktadır (Onur ve ark., 2018). Yapılan bazı çalışmalar sonucunda propolisin, melanom (kötü huylu) hücrelerde apoptoz ve otofajiyi uyardığı bildirilmiştir (Choudhari ve ark., 2013; Novak ve ark., 2014). Budisan ve ark. (2019) tarafından yapılan in vitro bir çalışmada, KAFE ve kaemferolün, hücreleri moleküler düzeyde değiştirerek kolon kanserinin gelişimini ve ilerlemesini yavaşlattığı ve azalttığı saptanmıştır. 2020 yılında yapılan çalışmada ise, KAFE’in serum yumurtalık karsinom hücrelerine karşı sitotoksik ve proapoptotik aktivitesi ile antikanser özelliği gösterdiği belirlenmiştir (Klecza ve ark., 2020). Benzer başka bir çalışmada, KAFE ve kafeik asidin meme kanseri üzerinde güçlü kemopreventif etkilere sahip bileşikler olduğu tespit edilmiştir (Kabała-Dzik ve ark., 2017).

Hep-2 kanser hücresine karşı propolisin antitümör aktivitesinin incelendiği bir diğer çalışmada, kırmızı propolisin insan kanser hücrelerinde apoptotik etkileri teşvik ettiği ve kanser tedavisini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (da Silva Frozza ve ark., 2017). Vukovic ve ark. (2018), propolisten izole edilmiş flavonoidlerin insan kolon ve meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini,

apoptoz indüksiyonu üzerindeki etkilerini ve antioksidatif aktivitelerini incelenmiştir. Çalışma sonucunda, 11 flavonoid içerisinde 6'sının sitotoksik etkilere neden olduğu, luteolin, galangin ve mirisetinin flavonoidlerinin test edilen kanser hücreleri üzerinde antioksidan etkiye sahip olup hücrelerde apoptozu ortaya çıkardığı, hücre hattında süperoksit anyon radikali (H_2O_2) ve nitrit seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Test edilmiş bu flavonoidlerin yeni antikanser ilaçların geliştirilmesinde kullanılabilir iyi adaylar olduğu rapor edilmiştir.

2016 yılında yapılan başka bir çalışmada, propolis bileşeni galangin ile *Berberis vulgaris* özütünün önemli bir bileşeni olan berberinin sinerjistik kombinasyonel tedavisinin, belirgin toksisite olmaksızın özofajial karsinom hücrelerinde tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği ve artan hücre içi reaktif oksijen türleri ile G2/M fazında hücre büyümesi inhibisyonu, apoptoz ve hücre döngüsü durması gibi farklı moleküler mekanizmalar yoluyla güçlü antikanser aktiviteleri sergilediği görülmüştür (Ren ve ark., 2016). Benzer şekilde, Yeni Zelanda propolisi takviyesinin kalın bağırsak, kolon, yemek borusu ve mide kanser hücresi üzerinde hücre dizisi proliferasyonunu inhibe ettiği ve inhibisyon derecesinin maruz kalma süresinin uzamasıyla arttığı, güçlü antiinflamatuvar ve lipid antioksidan aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (Catchpole ve ark., 2018).

Antikanser bir ilaç olan irinotecan (IRI) ve propolis ekstraktının sinerjistik etkisinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda ise, propolis uygulamasının IRI etkinliğini artırdığı ve tümör gelişimini yavaşlattığı bildirilmiştir (Lisičić ve ark., 2014). Brihoum ve ark. (2018), insan akciğer adenokarsinom hücre hattında (A549) Cezayir propolisinin antiproliferatif ve kemopreventif

etkisini değerlendirmiştir. Benzopiren ile indüklenen akciğer kanserli ratlarda, 5 gün süreyle 25 mg/kg propolis tedavisinin, A549'un proliferasyonu üzerine inhibe edici bir etki göstererek hücrelerin fibrinojen tarafından yapışmasını bloke ettiğini saptamıştır. Ayrıca propolis grubunda benzopiren tarafından üretilen oksidatif stresin, lipid peroksidasyonu ve yan etkilerin azaldığını, antioksidan seviyelerinin arttığını rapor etmiştir.

Propolisin tedavinin yan etkisini azaltması ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü nedeni olan hepatoselüler karsinom (HCC) ile indüklenmiş sıçanlarda, İran propolisinin doğrudan mitokondriyal hedefleme ve apoptoz indüksiyonu yoluyla HCC sıçan hepatositleri üzerinde umut verici bir seçici toksisite gösterip etkili bir anti-HCC ajanı olabileceği belirtilmiştir (Seydi ve ark., 2016). Ebeid ve ark. (2016) tarafından, radyoterapi alan meme kanseri hastalarında, propolis desteğinin koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir diğer çalışmada, propolis ile desteklenen grupta radyasyona bağlı DNA hasarının önemli ölçüde azaldığı, hücre büyümesinde ve kanser hücrelerinin ilaç direncinde önemli bir rol oynayan redüktaz alt birimi M2 (RRM2) seviyesinin azalarak normal kontrol seviyesine geldiği tespit edilmiştir. 2019 yılında, çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan kemoterapötik bir ajan olan sisplatin ile indüklenen sıçanlarda propolis kullanımının, böbrek doku hasarını doza bağlı olarak önlediği bildirilmiştir (Yuluğ ve ark., 2019).

Çalışmaların çoğunun, propolisin kanser tedavisine yardımcı ve yan etki azaltıcı rolü ile ilişkili olduğu görülmektedir. Fakat yakın zamanda Koo ve ark. (2019) tarafından yapılan bir araştırmada, günde 20'den fazla sigara içen kişiler üzerinde propolis takviyesinin tütün kanserojenleri

olan benzoapiren (BaP) ve nikotinin idrarla atılımını artırarak kanser veya tütün içimi ile ilişkili hastalık risklerini azaltabileceği ve kanserden korunmada da etkili olabileceği sonucunu göstermiştir.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, propolisin antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, sitostatik, antineoplastik, antiproliferatif ve apoptotik etki göstermesi ile dikkat çeken ve kanser immunoterapisinde umut vadeden bir bileşen olduğu görülmektedir (Ishida ve ark., 2018; Aru ve ark., 2019; Botteon ve ark., 2021). Kanser hastalığında konvansiyonel tedavinin kaçınılmazlığı kabul edilirken, propolis gibi tamamlayıcı desteklerin kilit rolü göz ardı edilmemeli, ancak propolisin kanser metabolizmasının farklı hedeflerine etki eden çeşitli inhibitör mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için doz-yanıt ve yapı-işlev ilişkisi ile ilgili daha fazla araştırma gerçekleştirilmelidir.

Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi

Ağız ve diş hastalıklarında antimikrobiyallerin sistemik ve lokal olarak uygulanması, yan etkileri ve çoklu ilaç direnci (ÇİD)'ne sahip mikroorganizmaların varlığı nedeni ile ilgili endişeleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, yeni tedavilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Canoğlu, 2009). 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada, propolisten izole edilen artemisin C ve bakarin bileşikler, periodontal hastalıklar için temel bir patojen olan *Porphyromonas gingivalis*'e karşı membran kabarması ile bakteriyostatik aktivite gösterirken, ursolik asit bileşikler membran rüptürü ile bakterisidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Yoshimasu ve ark., 2018).

Çoğunlukla insan ağız boşluğunda bulunan ve diş çürüğünün oluşumunda önemli bir etken olan

Streptococcus mutans'a karşı propolisin, bakterisidal ve antikaryojenik etkilerinin olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Suleman ve ark., 2015; Cardoso ve ark., 2016; Veloz ve ark., 2016). Yapılan bir çalışma sonucunda, propolisin Gram pozitif bakterileri, Gram negatif bakterilere göre inhibe etmede daha etkili olduğu ve oral mikroorganizmalar üzerinde klorheksidin (CHX) kadar etkili olabileceği tespit edilmiştir (Akca ve ark., 2016). Benzer şekilde, Brezilya propolisinin kavite dezenfeksiyonunda %2 CHX ile eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Mohan ve ark., 2016). Martins ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, Brezilya kırmızı propolisi içeren gargaraların, *Streptococcus* spp.'ne karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. 2018 yılında, tedaviye bağlı oral mukoziti olan kanser hastalarında propolis gargarasının mukoziti anlamlı derecede azalttığı ve hiçbir yan etki göstermediği saptanmıştır (Kuo ve ark., 2018). Bu çalışmalar, propolisin çeşitli yan etkileri bulunan CHX yerine doğal bir alternatif tedavi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

2020 yılında yapılan in vitro bir çalışmada, %5 propolis ile zenginleştirilmiş ksilitol sakızlarının yumuşak ve demineralize dentin tabakasının remineralizasyonuna katkı sağladığı, mikro sertlikte belirgin bir iyileşme ve pürüzlülükte hafif bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (Gargouri ve ark., 2020). Bueno-Silva ve ark. (2013)'nin yaptığı benzer bir çalışmada, kırmızı propolisin, diş demineralizasyonunun ve çürük lezyonlarının gelişimini azalttığı ve remineralizasyonu artırmada florür kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Otuz sağlıklı diş hekimliği öğrencisi ile yapılan çalışmada, propolis içeren bitkisel diş macunu, misvak ve ticari bir diş macunu ile karşılaştırılmış ve propolis içeren bitkisel diş macununun plak

birikimini azaltmada daha etkili ve güvenli olduğu belirlenmiştir (Bhat ve ark., 2015). Kouidhi ve ark. (2010)'nın yaptığı başka bir çalışmada, Tunus propolisinin, streptokoklar ve enterokoklar dahil olmak üzere 33 oral patojene karşı karyojenik ve oral biyofilm oluşumunu engelleme etkisinin yanında, incelenen tüm kanser hücre dizilerine karşı güçlü bir antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır.

2021 yılında yapılan bir çalışmada, topikal propolis uygulamasının, diş eti oral mukozasındaki yüzeysel dermal yanıklar üzerindeki kimyasal hasarlı dokularda inflamatuvar yanıtları artıran ve yara iyileşmesini geciktiren başlıca faktörler olan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β ve TNF- α) ekspresyonunu düzenleyerek hasarlı dokuların inflamatuvar tepkilerini hafiflettiği, epitel hücre büyümesini artırarak yaranın iyileşmesini hızlandırdığı, epitel hücrelerinin orta çaplı liflerini oluşturan bir protein olup yaralı gingival fibroblastlarda bulunan ve dokulardaki yara iyileşmesini sağlayan keratin 14 ve 5 ekspresyonunda artış sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, propolisin antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkilere sahip olup beyazlatma sırasında oluşabilecek kimyasal yanıklar gibi hafif mukozit tedavisinde topikal uygulanmasının etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca genellikle tedaviye dirençli olan yaşlı bireylerde, stomatit tedavisinde de propolisin etkili olabileceğini düşündürmektedir (Frukawa ve ark., 2021). Propolisin, yara iyileşme sürecindeki etkisini destekleyen başka bir çalışmada ise propolis ve gümüş sülfadiazinin yara iyileşmesi üzerindeki terapötik etkileri karşılaştırılmış ve propolisin Tip I ve III kollajenler dahil olmak üzere hücre dışı matriks makromoleküllerinin ekspresyonunu daha fazla artırdığı belirlenmiştir (Olczyk ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar, propolis bazlı preparatların antibakteriyel, antiviral,

antifungal, antiinflamatuvar, analjezik ve karyostatik etkisiyle diş hekimliğinin çeşitli uzmanlık alanlarında geniş bir uygulama alanına sahip olabileceğini göstermektedir.

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Üzerine Etkisi

Dünya çapında yüksek insidans oranları ile gastrit, ülser, kolit ve mukozit gibi birçok hastalık gastrointestinal sistemi etkilemektedir. Tıbbi tedavi protokolleri uygulansa da, bitkisel takviyelerin rolü, yeni etkili ve güvenli stratejiler geliştirmek için araştırılmaktadır. Propolis de, gastrointestinal sistem hastalıklarında olumlu etkisi olduğu düşünülen takviyelerden biridir (Silva ve ark., 2018).

2018 yılında yapılan bir çalışmada, Brezilya yeşil propolisinden izole edilmiş artepillin C, bakarin, drupanin, aromadendrin, kaempferid bileşiklerinin, intraperitoneal yolla etanol/HCl ile indüklenen ülseri ve oral yolla indometasin kaynaklı ülseri önlediği, gastro protektif etki gösterdiği, SOD, katalaz ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitelerini normalleştirdiği, miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini, mide suyu hacmini, toplam asitliği ve pepsin aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca aromadendrin ve kaempferid bileşiklerinin gastrik müsin içeriğini artırdığı ve TNF miktarını azalttığı bildirilmiştir (Costa ve ark., 2018).

Capistrano ve ark. (2013) yaptığı bir çalışmada, *Candida* ile ilişkili protez stomatitin tedavisinde kullanılan mikonazol jeli ile Brezilya yeşil propolisinin benzer etkilere sahip olduğunu, *Candida* kolonilerinde önemli bir azalma ve protez stomatitinde önemli bir gerileme görüldüğünü rapor etmiştir.

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamayan yaygın bir bağırsak iltihabı hastalığı olan ülseratif kolit

üzerinde Brezilya kırmızı propolisinin antiinflamatuar, antioksidan ve koruyucu etkilerini değerlendiren bir çalışmada, propolis ile tedavi edilen sıçanların kolon dokusunda MPO konsantrasyonlarında, doku hasarının brüt ve histolojik skorlarında ve indüklenbilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonunda önemli düşüşler tespit edilmiştir (Bezerra ve ark., 2017). 2018 yılında yapılan benzer bir çalışma ile, propolis bileşeni olan KAFE'in, ülseratif kolitte epitelyal bariyer işlevini güçlendirirken, inflamasyonla tetiklenen MPO aktivitesini ve proinflamatuar sitokin üretimini baskılamada etkili olduğu bildirilmiştir (Khan ve ark., 2018). Benzer şekilde, propolisin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda ve bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesinde rol oynayabileceğini gösteren makaleler bulunmaktadır (Miryan ve ark., 2021; Soleimani ve ark., 2021). Dodda ve ark. (2014) yaptığı araştırmada, propolisin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının semptomlarına karşı terapötik etkinliğini değerlendirmiş, kuersetin bileşiği verilen sıçanların kolonlarındaki biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin önemli ölçüde azaldığını saptamıştır. Propolis tedavisinin FcyRI aracılı bazofil aktivasyonu üzerindeki inhibitör etkisini araştıran in vivo bir çalışma sonucunda, tedavi edilen farelerin, bazofillerde IL-4, IL-6 ve IL-13 üretimini baskıladığı, IgE-CAI'yi inhibe ettiği, ovalbumin kaynaklı bağırsak anafilaksisini ve alerjik inflamasyonu baskıladığı rapor edilmiştir (Kashiwakura ve ark., 2020).

Rochetto ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada, yüksek yağlı yemle beslenen farelerde disbiyozu önleyerek inflamatuvar yanıtı azalttığı, bağırsak mikrobiyotasına olumlu etkiler sağladığı ve metabolik parametreleri iyileştirdiği belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, gastrit ve gastrik ülser, duodenal ülser, kanser, primer gastrik B-hücreli lenfoma gibi gastritle ilişkili hastalıkların en önemli nedeni olan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)'yi propolisin etkili bir şekilde inhibe ettiği ve anti *H. pylori* aktivitesi gösterdiği görülmüştür. 2019 yılında yapılan bir çalışmada, propolisin 4 ana polifenol bileşeninin (kirisin, pinokembrin, galangin ve KAFE), hem tek tek hem de birlikte kullanımının *H. pylori* suşlarını inhibe ettiği, *H. pylori* tedavisinde kullanılan amoksisiline benzer bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Romero ve ark., 2019). Jadhav ve ark. (2013) yaptığı benzer bir çalışmada, kumarin türevleri bileşiklerin önemli ölçüde anti *H. pylori* aktivitesi ve *H. pylori* üreaz inhibe edici aktivite gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde, 15 farklı etanolik propolis özütleri kullanılarak yapılan bir çalışmada da, tüm propolis özütlerinin yüksek *H. pylori* inhibisyonu ve *H. pylori* üreaz inhibe edici aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Baltas ve ark., 2016). 2015 yılında Şili'nin 9 arıcılık bölgesinden alınan 22 propolis ekstraktının mide mukozasından izole edilen 10 adet *H. pylori* izolatu üzerindeki inhibitör aktivitesini değerlendirmek amacı ile yapılan bir çalışmada, propolis ekstraktlarının etkili bir anti *H. pylori* aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (Villanueva ve ark., 2015). 2018 yılında ülkemizin farklı illerinden temin edilen toplam 30 adet bal ve propolis örnekleri incelenmiş, propolis örneklerinin tümünde çok yüksek anti *H. pylori* ve antiüreaz aktivitesi olduğu, en yüksek etkinliğin ise Ereğli'den temin edilen örneklerde saptandığı bildirilmiştir (Tarakçı, 2018). Başka bir deneysel çalışma, propolisin antihistaminerjik, antiinflamatuar, anti *H. pylori* ve antiasit aktiviteleri ile mide ülseri tedavisinde kullanılabileceğini bildirmiştir (Paulino ve ark., 2015).

Dünyanın farklı bölgelerinden alınan propolisler kullanılarak yapılan çalışmalar, propolis ekstraktının, insan sağlığını iyileştirmek için başta *H. pylori* kaynaklı hastalıklar olmak üzere gastrointestinal sistem hastalıklarını önleme ve tedavide kullanılabilecek iyi bir inhibitör olduğunu desteklemektedir.

Viral Hastalıklar ve Covid19 Üzerine Etkisi

Propolis özütlerinin, hücrelere virüs girişinin inhibisyonu ve viral replikasyon mekanizmasını bozması ile virüs paneline karşı güçlü ve geniş bir antiviral aktiviteye sahip olduğunu bildiren bir çok araştırma bulunmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, Brezilya propolisinden ekstrakte edilen kaemferol, p-kumarik asidin (p-CA) ve daha önce bilinen 8 propolis bileşiğinin, Dünya çapında soğuk algınlığı vakalarının yarıdan fazlasından sorumlu olduğu kabul edilen insan rinovirüslerinin (HRV'ler) üzerindeki etki mekanizmaları araştırılmıştır. kaemferol ve p-CA bileşiklerinin, virüs inokulasyonundan sonraki erken aşamalarda (0-4 saat) eklendiğinde HRV-3'ün ribonükleik asit (RNA) replikasyon seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ve enfeksiyonu inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca inhibisyon konsantrasyonu (IC50) değerlerine göre, kaemferol, kuersetin, kirisin ve luteolinin antiviral aktivitesinin, tedavide kullanılan ribavirinden daha belirgin olduğu saptanmıştır (Kwon ve ark., 2020).

Yıldırım ve ark. (2016) tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hatay ilinden toplanan propolisin, uçuğa neden olan Herpes Simplex Virüs (HSV)-1 ve HSV-2'ye karşı önemli antiviral etkinlik düzeylerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, HSV'ünün DNA replikasyonunu güçlü şekilde önleyen bir guanozin nükleozid analogu olan asiklovir ilacı ile propolisin birlikte kullanımının, sinerji içerisinde üretilen antiviral etkinliğin tek

başına asiklovire göre daha güçlü olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer bir çalışmada, Brezilya propolisinin C-glikosil flavonlar, kateşin-3-O-gallat ve 3,4 dikaffeoilkinik asit bileşenleri ile HSV replikasyonunu ve virüsün hücrelere girişini engellediği tespit edilmiştir (Coelho ve ark., 2015).

Ma ve ark. (2015) yaptığı in vivo bir çalışmada, kobaylarda Nanometre propolis flavonlarının domuz parvovirüsünü (PPV) önemli ölçüde inhibe ederek anti-PPV etkisi oluşturduğu, ayrıca akciğer, gonad, kan ve dalakta PPV kopyalanmasını gözle görülür şekilde sınırladığı rapor edilmiştir. 2020 yılında, Meksika'ya özgü bir arıdan hasat edilen propolisin, yüksek ölüm oranlarıyla sistemik enfeksiyona yol açan bir RNA virüsü olan Canine Distemper Virüs (CDV)'üne karşı istatistiksel olarak anlamlı bir antiviral etkiye sahip olduğu, propolisin viral enfeksiyondan bir saat önce uygulandığında da etkisinin arttığı bildirilmiştir (Jiménez ve ark., 2020).

De Marco ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, propolisin akciğer, deri ve sistemik enfeksiyonlarda rol oynayan ve biyofilm oluşturan *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyel patojenine karşı hem doğrudan hem de dolaylı olarak antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği, biyofilm oluşumunu ve hareketliliğini etkileyerek anti *Pseudomonas* özellik gösterdiği tespit edilmiştir. 2017 yılında yapılan başka bir çalışma, propolis tedavisinin *Leishmania* parazitlerinin neden olduğu bir bulaşıcı hastalık olan Amerikan Tegumentario Leishmaniasis (ATL) hastalarına ait hücreler üzerinde immunomodülatör etkiler gösterdiğini, IL-4 ve IL-17'yi artırdığını, IL-10'u ve iltihaplanmayı azalttığını ayrıca bu etkileri ile parazit kontrolüne katkıda bulunabileceğini göstermiştir (dos Santos Thomazelli ve ark., 2017).

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda (Ali ve Kunugi, 2021; Ripari ve ark., 2021), propolis ekstraktının ve bazı bileşenlerinin, Coronavirüs hastalığı (COVID-19)'na karşı antiviral etkisi olduğu bildirilmiştir. Propolis bu etkiyi, viral enfeksiyonda önemli roller oynayan transmembran proteazı serin 2 (TMPRSS2) enzimi gibi proteazların ve spike proteinlerin ekspresyonunu azaltma (Hoffmann ve ark., 2020; H Elwakil ve ark., 2021; Refaat ve ark., 2021) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ankrajını azaltma (Güler ve ark., 2020; Sekiou ve ark., 2020) gibi birkaç önemli hedefe karşı hareket etmesi kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde, virüsün hedefe girişini zorlaştırma, inflamatuvar aktiviteleri ve neden olduğu fibrozu belirleyen PAK1 enzimini bloke etme (Piñeros ve ark., 2020) ve monositlerin/makrofajların immunomodülasyonu (Silveira ve ark., 2021) ile sağladığı bildirilmektedir. Spesifik çalışmalarda, propolis içeriğinde bulunan rutin bileşiğinin hedefe yüksek afinite göstererek en iyi inhibisyon potansiyeline sahip olduğu (Güler ve ark., 2020; Refaat ve ark., 2021) ve bunu mirisetin, KAFE, hesperetin ve pinokembrin bileşiklerinin izlediği bildirilmiştir (Güler ve ark., 2020). Ayrıca propolis optimize edilmiş lipozomal formülünün, Mısır propolis ekstraktına kıyasla antiviral etkisinin önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (Refaat ve ark., 2021). Silveria ve ark. (2021), hastanede yatan yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı bir çalışmada, 7 gün boyunca 400 mg/gün ve 800 mg/gün propolis takviyesinin, hastanede kalış süresini önemli ölçüde kısalttığını, ayrıca yüksek doz propolis alan grupta önemli oranda daha az akut böbrek hasarı geliştiğini tespit etmiştir. 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) bulunan 122 sağlıklı yetişkinde, propolis oral spreyinin 3 günlük tedavi

uygulamasının etkinliği değerlendirilmiş, tedavi edilen grubun %83'ünde semptomlarda gerileme görülürken, kontrol grubunun %72'sinde en az bir semptom kaldığı saptanmıştır (Esposito ve ark., 2021). Silva-Beltrán ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada ise, Brezilya kırmızı propolisinin, yeşil propolise göre daha güçlü antiviral etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Bu çalışmalar propolisin, hücrelere virüs girişinin inhibisyonu ve viral replikasyon mekanizmasını bozması ile virüs paneline karşı güçlü ve geniş bir antiviral aktiviteye sahip olduğunu, viral hastalıkların önlenmesinde ve yardımcı bir ajan olarak tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Nörolojik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarından biri olan apiterapi, Dünya'da çok çeşitli hastalıkların önlenmesinde, tanısında ve tedavisinde kullanılırken, arı ürünleri polifenollerinin nörolojik bozuklukların tedavi ve önlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmekte ve bir arı ürünü olan propolis de nörolojik hastalıklarda kullanımı ve endikasyonları ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır (Çağlayan ve ark., 2018; El-Seedi ve ark., 2020),

Propolis en kapsamlı araştırılan aktif bileşenlerinden KAFE ve pinokembrin, farklı nörolojik rahatsızlık, serebral iskemi, nöroinflamasyon, konvülsiyon, bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar gibi farklı nörodejeneratif bozukluklar üzerinde nöroprotektif etkisiyle ön plana çıkmaktadır (Balaha ve ark., 2021; Menezes da Silveira ve ark., 2021). 2020 yılında yapılan bir çalışmada, KAFE'nin subaraknoid kanama sonrası iskemik beyin hasarını önlemeye yardımcı olduğu ve serebral vazospazmı azaltmada olumlu etkisi

bulunduğu, ayrıca kan-beyin bariyerini (BBB) geçme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür (Palaz ve Akçay, 2020). *KAFE'nin yaygın travmatik kafa travmasının zerrelum dokusuna verdiği hasar üzerindeki antioksidatif ve antiinflamatuvar etkilerinin araştırıldığı çalışmada, travmatik beyin hasarı grubunda, granüler tabakada kılcal damarlarda dilatasyon, hemoraji ve kan damarlarının çevresinde iltihaplı hücre infiltrasyonu görülürken, KAFE tedavi grubunda beyindeki beyaz maddedeki küçük kılcal damarların hafifçe genişlediği, iltihaplı hücrenin kalmadığı ve granüler tabakada yoğun kromatin/granüler hücreler olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonucunda, KAFE'nin trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) proteinlerini etkileyerek inflamasyonu, hücre hasarını ve anjiyogenetik gelişimi düzenlediği sonucuna varılmıştır (Çetin ve Deveci, 2019).*

Hwang ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada da, KAFE'nin, antiinflamatuvar özellikleri yoluyla iskemik beyin hasarı üzerinde dikkate değer bir nöroprotektif etki gösterdiği ve böylece serebral enfarktüsün terapisine bir fayda sağladığı bildirilmiştir. KAFE'nin, bir kemoterapi ilacı olan doksorubisin (DOX) ile birlikte tedavide kullanılmasının, sıçan beyin dokularında DOX kaynaklı bilişsel işlev bozukluğunu, davranışsal ve moleküler anormallikleri, hafıza eksikliklerini, oksidatif dengesizliği önemli ölçüde önlediği ve nörodejenerasyona karşı nöroprotektif aktivite göstererek nöroinflamasyonu baskıladığı tespit edilmiştir (Ali ve ark., 2020).

Propolis bileşiklerinden pinokembrinin, akut iskemik inme için onaylanmış tek tedavi olan doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) uygulamasının neden olduğu kan-beyin bariyeri hasarını ve

enfarktüs hacmini önemli ölçüde azalttığı ve olumsuz nörolojik etkileri iyileştirdiği görülmüştür (Ma ve ark., 2018). Zaitone ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, KAFE tedavisinin rotenon ile indüklenmiş parkinson hastası farelerde nörodejenerasyona karşı nöroprotektif etki gösterdiği, striatal dopamin seviyesini yükselttiği ve inflamatuvar yükü azaltarak ve hayatta kalan nöron sayısının artmasına fayda sağlayarak lokomotor aktivitede iyileşmeye yol açtığı tespit edilmiştir. Klorpirifos tarafından indüklenen parkinson hastası farelerde, KAFE plazma ve beyin dokusunda paraoksonaz (PON1) aktivitesi, lipid profili seviyeleri, toplam sialik asit (TSA), toplam antioksidan kapasite (TAC) ve toplam oksidan kapasitesi (TOC) üzerinde koruyucu etkiler göstermiş ve beyin dokusundaki nörodejenerasyonları önlediği görülmüştür (Deveci ve ark., 2018). KAFE tedavisi, çözünür amiloid-beta oligomerleri (A β O) ile indüklenen alzheimer hastası fareleri mekansal bilişteki düşüşe karşı koruyarak öğrenme ve hafızayı geliştirdiği, ayrıca nöronal apoptozu ve nöroinflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir (Morrone ve ark., 2017). KAFE uygulamasının, oksidatif stres ve inflamasyonun hafifletilmesi yoluyla streptozotosinin neden olduğu demansı iyileştirdiği, bilişsel eksikliklerin gelişimini durdurduğu saptanmıştır (Kumar ve ark., 2017). Aynı araştırmacıların (Kumar ve ark., 2018) bir yıl sonra yaptığı çalışmada da, KAFE uygulamasının streptozotosinin kaynaklı hafıza kaybını PI3-kinaza bağımlı yoldan engellediği belirlenmiştir.

KAFE'nin glokom üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, KAFE ile tedavi edilen hayvanlarda retina gangliyon hücrelerinin (RGC'ler) ölümünün önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Ayrıca, KAFE, IL-6, IL-8, iNOS, siklooksijenaz-2, TNF- α ve kemokin dahil

olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin azalmış ekspresyonu ile retinadaki inflamasyonun şiddetini azalttığı görülmüştür (Jia ve ark., 2019). KAFE tedavisinin beyin dokusunu, bir kemoterapötik ajan olan ifosfamid kaynaklı merkezi nörotoksositeye karşı koruyabileceği ve toksisitesini azaltabileceği ortaya konulmuştur (Ginis ve ark., 2016). Benzer başka bir çalışmada KAFE'nin, yüksek afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü (trkA) aracılığıyla bir kemoterapötik ilaç olan sisplatinin nörotoksitesine karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ferreira ve ark., 2018). Sonrasında aynı araştırmacılar (Ferreira ve ark., 2019) tarafından KAFE'nin nöroproteksiyonunu AMPK/SIRT1, MAPK/Erk ve PI3k/Akt sinyal yollarını aktive ederek sağladığı ek mekanizmalar bildirilmiştir.

Propolisin anksiyeteye ve bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin sempatik deri cevabı ve yükseltilmiş T labirent ile araştırıldığı bir çalışma sonucunda, propolisin anksiyeteye ilişkin yanıtlarının doza bağlı olarak değiştiği, düşük (10 mg/kg) ve orta (30 mg/kg) doz propolisin anksiyetik etki yaparken, yüksek (50 mg/kg) doz propolisin anksiyolitik etki gösterdiği görülmüştür (Nisari ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar, propolis bileşiklerinden özellikle KAFE'nin, ilerleyen nörodejeneratif hastalıklara karşı potansiyel olarak umut verici bir nöroprotektif ajan olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Deri Hastalıkları Üzerine Etkisi

Propolisin, antioksidatif, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antikanser etkileri dahil olmak üzere çeşitli biyoaktiviteler sergilediği bilinmektedir. Bununla birlikte, günümüzde propolisin cilt hastalıklarında kullanımı da ön plana çıkmıştır. Propolisin topikal uygulama potansiyelini

arttırmak ve protein karbonilasyonu yolu ile ultraviyole (UV) radyasyon hasarına karşı cilt korumasını amaçlayan *in vitro* bir çalışmada, propolis uygulamasının cildin UV radyasyona aşırı maruz kalması ile oluşan oksidatif stresi azaltarak ciddi cilt hasarlarını engellemeye yardımcı olduğu görülmüştür (Correa ve ark., 2020). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, propolisin UV aracılı cilt yaşlanmasına karşı, fosfoinositid 3-kinaz (PI3k) aktivitesi inhibisyonu ile doğrudan geciktirici etkiler gösterdiği ve matris metaloproteinaz (MMP)-1 üretimini baskılayarak cilt dokularında kollajen bozulmasını engellediği tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan benzer çalışmada, propolisin oksidatif stresi azaltma etkisi ile UV A'dan kaynaklanan deri apoptozunu engellemeye yardımcı olduğu ve karsinogeneze karşı koruma sağladığı rapor edilmiştir (Kuo ve ark., 2020). Karapetsas ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada da, Yunan propolisinin antioksidan, fotokoruyucu ve yaşlanma önleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Sıçanlarda yaraların tedavisi için Brezilya mikronize propolis özütü içeren topikal formülasyonun etkinliğini değerlendiren bir çalışma sonucunda, propolis içeren merhemlerin hasarlı bölgenin altındaki nemi muhafaza etme yeteneği ile herhangi bir tedavi uygulanmayan lezyonlara kıyasla iyileşmeler sağladığı, antiinflamatuvar aktivite gösterdiği, fibroplazi ve hidroksprolin üretimi ile yara iyileşmesini hızlandırdığı ve daha kaliteli bir cildin oluşmasına yardımcı olduğu görülmüştür (Nani ve ark., 2018). 2019 yılında yapılan bir çalışmada, *Hypericum perforatum* (HP), *Liquidambar orientalis* (LO) ve propolisin eşit oranda karışım kombinasyonlarının, yaralarına günlük olarak uygulanan tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anjiyogenez ve epitelizasyon

oranlarının anlamlı olarak daha yüksek ve inflamasyon oranlarının daha düşük olduğu, kesi yaralarında pozitif bir sinerji ile iyileşmeyi arttırdığı rapor edilmiştir (Altıparmak ve ark., 2019).

Üreme çağındaki kadınlarda vulvovajinitlerin en yaygın nedeni olan bakteriyel vajinozun tedavisi üzerindeki propolis vajinal krem ile ilk basamak tedavi olarak kabul edilen metronidazol vajinal jelinin etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada, metronidazol ve propolis gruplarında tedaviye yanıtın sırasıyla %95,8 ve %70,8 olduğu ve propolisin ana tedavinin yanında tamamlayıcı olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (Mousavi ve ark., 2016).

Mazzareollo ve ark. (2018) tarafından hafif ve orta şiddette akne vulgarisi olan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, %20 propolis, %3 çay ağacı yağı ve %10 *Aloe vera* içeren krem tedavisinin, akne tedavisinde kullanılan %3 eritromisin içeren krem tedavisine göre eritem izlerini, akne şiddet indeksini ve toplam lezyon sayısını azaltmada daha iyi olduğu görülmüştür. 2018 yılında yapılan, 1. ve 2. evre ayak ülserleri bulunan diyabetik hastalarda günde 2 kez %5 propolis içeren merhem ile geleneksel tedavinin karşılaştırıldığı 4 haftalık çalışmada, propolis kullanan grupta ülser boyutunun daha fazla küçüldüğü gözlemlenmiştir (Afkhamizadeh ve ark., 2018). Deri ödeminin topikal tedavisi için propolis flavonoidlerini içerisine alan katı lipid nanopartiküllerin formülasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada, nanopartiküllerin HSF-PI 18 hücre hattı üzerinde hiçbir sitotoksikite sergilemediği, cilt ödem hacminde üç kat azalma olduğu ve uzun süreli antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Afra ve ark., 2020).

2020 yılında yapılan bir çalışmada, Poxviridae ailesinin Capripoxvirüs cinsine ait Lumpy deri hastalığı virüsünün (LSDV) neden

olduğu bulaşıcı bir hastalık olan yumru deri hastalığı (LSD) ile enfekte bir grup sığır, propolis-aljinat nanopartikülleri göz damlası, oral yol ve topikal sprey gibi farklı yollarla kullanılarak tedavi edilirken, diğer grup tetrasiklin grubu antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda, propolis-aljinat nanopartiküllerinin enfekte sığırlarda %100 iyileşme sağladığı, kanla temas ettiğinde toksik olmadığı ve LSD enfeksiyonlarına karşı tedavide potansiyel bir aday olabileceği belirlenmiştir (Frag ve ark., 2020). Kutanoz şarbon hayvan modellerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, propolis alan grupta, papüller, nodüller ve skar gibi deri bulguları ile deri dokusu nekrozu bulunmadığı, propolisin maruziyetten önce veya kısa bir süre sonra uygulanmasının cilt belirtilerini önleyebileceği ve aynı zamanda klinik belirtiler ortaya çıktığında inflamatuvar reaksiyonları azaltabileceği rapor edilmiştir (Kusumawardani ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar, propolis bileşiklerinin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan aktivite gibi çeşitli biyolojik özellikleri sayesinde, cilt hastalıklarının tedavisinde ve korunmasında olumlu katkılar sağlayan bir alternatif olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Propolisin Yan Etkileri ve Toksikitesi

Bilgimiz dahilinde, literatürde propolisin akut ve kronik toksisitesiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Genel olarak toksik olmayan ve güvenli bir madde olup, düşük oranda (%3-6) alerjiye neden olabilmektedir. Doksan fare üzerinde yapılan denemeler ile propolisin, hiçbir olumsuz etkinin görülmediği düzey (NOAEL)'inin 1400 mg/kg/gün veya yaklaşık 70 mg/gün olduğu bildirilmiştir (Burdock, 1998). Propolis ile temas

alerjisinden en çok etkilenebilecek grup olan arıcılar ile yapılan bir çalışmada, 558 Polonyalı arıcı arasında 17 kişide (%3,05) propolis temas alerjisi olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, arıcıların 404'ünde tedavi edici ajan olarak oral propolis kullanmış ve 11 (%2,72)'inde propolis alerjisi belirlenirken propolis kullanan 2205 aile üyesinden de sadece 14 (%0,63)'ünde alerjik reaksiyonlar saptanmıştır (Basista ve Filipek, 2012). Benzer bir çalışmada, 1051 arıcı arasından 37 (%3,6)'sinde propolise karşı alerjik reaksiyon vakası bildirilmiştir. Propolis ile temas alerjisi, akciğer hastalıkları ve diğer alerjik reaksiyonlarla önemli ölçüde ilişkili olup arıcılar, ellerini temizlemek için kullanılan çözücülerin hastalığın gelişmesinde rol oynayabileceğini düşünmektedir (Münstedt ve ark., 2007).

Czarnobilska ve ark. (2011) tarafından, egzamalı atopik çocukları etkileyen en önemli duyarlılaştırıcıları belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 7-8 yaşlarındaki 103 çocuğun %16,5'i ve 16-17 yaşlarındaki 93 ergenin %5,4'ü propolise tepki göstermiştir. Çalışma sonunda, propolisin çocuklarda rutin yama testine dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir. 2013 yılında yayımlanan bir derleme makalesinde, propolis oral uygulamasının büyük ölçüde güvenli olup topikal uygulamasının bazı yan etkilere ve nadir görülen ani tip reaksiyonlara neden olabileceği, propolis bileşenlerinden özellikle kafeik asit esterlerinin güçlü duyarlılaştırıcılar olduğu sonucuna varılmıştır (de Groot, 2013).

Genel olarak insanlarda ve hayvanlarda önemli bir alerji ve toksisite bildirilmemiş olsa da, 2005 yılında yapılan bir çalışmada, kolanjiyokarsinomlu 59 yaşındaki erkek bir hastada 2 hafta boyunca günde 3 kez 5 mL propolis propolis kullanımının ABY'ne neden olduğu, propolis

kullanımı bırakıldıktan sonra böbrek fonksiyonlarının düzeldiği bildirilmiştir. Kesin bir patolojik tanı için böbrek biyopsisi yapılmasına hasta tarafından izin verilmemiş ancak propolis ve ABY arasındaki ilişki, propolise yeniden maruz bırakılmasından sonra oluşan böbrek fonksiyonlarındaki olumsuz değişim ile doğrulanmıştır (Li ve ark., 2005).

2009 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda, 4 haftalık makülopapüler ekzantem öyküsü ile gelen 63 yaşında bir kadının döküntü başlangıcından önceki 6 hafta boyunca 'bağışıklık uyarımı' için propolis kapsülleri ve reçeteli lipid düşürücü bir ilaç olan simvastatin kullandığı bildirilmiştir. Hasta simvastatin ve propolis almayı bırakıp topikal steroid ile tedavi edildiğinde döküntüler bir hafta içerisinde kaybolmuş ve 2 yıldan uzun bir gözlem süresi boyunca nüks görülmemiştir. İyileşmeden 2 ay sonra, %10'luk propolis içeren petrolatum jel ile yapılan yama testi negatif sonuçlar vermiş fakat hasta, %5'lik oral propolis kapsüllerine pozitif reaksiyon göstermiştir. Bu vakada propolis kapsüllerinin, ekzantemin tetikleyicisi olduğu düşünülmüştür (Komericki ve Kränke, 2009).

Cho ve ark. (2011) tarafından bildirilen başka bir vakada, yüz, boyun, kollar, karın ve uylukta şiddetli kaşıntı, deri döküntüsü ve ödem ile başvuran 36 yaşındaki bir kadın hastanın, birkaç haftadır bir arıcıdan aldığı propolis içeren doğal tonik solüsyonu kullandığı rapor edilmiş ve hastanın uygun tedavi ile döküntülerinin tamamen iyileşmesinden sonra bir yama testi yapılmıştır. Yapılan testlerde hastanın, propolise ve %10'luk propolis içeren vazeline güçlü pozitif reaksiyonlar gösterdiği görülmüştür.

Bu raporlar, propolis yan etkileri ve toksisitesini değerlendirmek ve nedensel ilişkiyi kanıtlamak için ek çalışmalar gerektiğini

göstermekte olup, propolisin tıbbi veya diyet takviyesi olarak kullanılmasında dikkat ve özen ihtiyacını vurgulamaktadır.

SONUÇ

Son yıllarda geleneksel/tamamlayıcı tıp, apiterapi ve organik ürünlere olan ilgi ve talebin artması ile fonksiyonel bir gıda ürünü olan propolis alternatif olarak ön plana çıkmış ve bu konuda yapılan araştırmalar artmıştır. Çalışmalarda, propolisin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikarsinojenik, antitümör, antikanser, lokal anestezi, antiinflamatuar ve antioksidan gibi farklı biyolojik ve farmakolojik özellikleri ile kalp hastalıkları ve şeker hastalığı gibi kronik hastaların, kanser, ağız ve diş hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar ve enfeksiyonlar üzerine olumlu yönde etkisinin bulunduğu bildirilmiştir.

Yapılan araştırmalardaki temel sorunlardan biri propolisin standardizasyonunun olmaması ve bileşiminin toplandığı bitkilerin tür ve çeşitlerine, kaynağı olan bölgenin bitki örtüsüne, mevsim ve iklim koşullarına, arı ırkı gibi bir çok değişkene bağlı olarak farklılık göstermesidir. Ayrıca, sektörlerdeki kullanım amacına bağlı olarak ekstrakte edilmesi gereken propolis için farklı çözücüler tercih edilmektedir. Propolisin farklı çözücülerle ekstraksiyonu toplam fenolik bileşen içeriği, antioksidan kapasitesi ve antimikrobiyal özelliklerinde farklılıklara neden olmakta ve fonksiyonel özellikleri üzerine etki etmektedir. Bunlara ek olarak; bal, arı poleni, arı sütü ve propolis gibi arı ürünlerinin yapılarında alerjik reaksiyonları tetikleyebilecek ya da toksisite oluşturabilecek bileşenler taşıdığı da bildirilmektedir. Çapraz alerjik reaksiyonlardan kaçınmak için, atopik bireylerin, içerisinde arı ürünleri bulunan gıdaları tüketirken dikkatli olması gerekmektedir.

Ham propolisin ve ekstraktlarının standart bileşimde olmaması ve farklı bireysel duyarlılıklar nedeniyle, gelecekte doz-yanıt ve yapı-işlev mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek nitelikte propolis araştırmalarına gereksinim duyulmaktadır. Propolisin bir ilaç olmadığı, tıbbi tedaviyi destekleyici nitelikte olduğu, uzman kontrolünde ve tavsiyesinde dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Adeva, M., González-Lucán, M., Seco, M., & Donapetry, C. (2013). Enzymes involved in l-lactate metabolism in humans. *Mitoch*, 13(6), 615-629.
- Afkhamizadeh, M., Aboutorabi, R., Ravari, H., Fathi Najafi, M., Ataei Azimi, S., Javadian Langaroodi, A., & Sahebkar, A. (2018). Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Nat Prod Res*, 32(17), 2096-2099.
- Afra, B., Mohammadi, M., Soleimani, M., & Mahjub, R. (2020). Preparation, statistical optimization, in vitro characterization, and in vivo pharmacological evaluation of solid lipid nanoparticles encapsulating propolis flavonoids: a novel treatment for skin edema. *Drug Dev Ind Pharm*, 46(7), 1163-1176.
- Afsharpour, F., Javadi, M., Hashemipour, S., & Koushan, Y. (2019). Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Med*, 43, 283-288.
- Akca, AE., Akca, G., Topçu, FT., Macit, E., Pıkdöken, L., & Özgen, İŞ. (2016). The comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: An in vitro study. *Bio Med Res Int*, 2016, 1-8.
- Ali, MA., Menze, ET., Tadros, MG., & Tolba, MF. (2020). Caffeic acid phenethyl ester counteracts doxorubicin-induced chemobrain in Sprague-Dawley rats: Emphasis on the modulation of oxidative stress and neuroinflammation. *Neuropharmacology*, 181, 108334.
- Ali, AM., & Kunugi, H. (2021). Propolis, bee honey, and their components protect against coronavirus disease 2019 (Covid-19): A review of in silico, in vitro, and clinical studies. *Molecules*, 26(5), 1232.
- Altıparmak, M., Kule, M., Öztürk, Y., Çelik, SY., Öztürk, M., Duru, ME., & Koçer, U. (2019). Skin wound healing properties of Hypericum perforatum, Liquidambar orientalis, and propolis mixtures. *Eur J of Plast Surg*, 42(5), 489-494.
- Aru, B., Güzelmeric, E., Akgül, A., Demirel, GY., & Kırmızıbekmez, H. (2019). Antiproliferative

- activity of chemically characterized propolis from Turkey and its mechanisms of action. *Chem Biodivers*, 16(7), e1900189.
- Asgharpour, F., Moghadamnia, AA., Motallebnejad, M., & Nouri, HR. (2019). Propolis attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through intracellular ROS and NO levels along with downregulation of IL-1 β and IL-6 expressions in murine RAW 264.7 macrophages. *J Food Biochem*, 43(8), e12926.
- Bakkaloğlu, Z., & Arıcı, M. (2019). Farklı çözücülerle propolis ekstraksiyonunun toplam fenolik içeriği, antioksidan kapasite ve antimikrobiyal aktivite üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 17(4), 538-545.
- Balaha, M., De Filippis, B., Cataldi, A., & di Giacomo, V. (2021). CAPE and Neuroprotection: A Review. *Biomolecules*, 11(2), 176-206.
- Baltas, N., Karaoglu, SA., Tarakci, C., & Kolayli, S. (2016). Effect of propolis in gastric disorders: inhibition studies on the growth of *Helicobacter pylori* and production of its urease. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 31, 46-50.
- Bankova, V., Popova, M., Bogdanov, S., & Sabatini, AG. (2002). Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. *Z Naturforsch C*, 57(5-6), 530-533.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol*, 100(1-2), 114-117.
- Barroso, MV., Cattani-Cavaliere, I., de Brito-Gitirana, L., Fautrel, A., Lagente, V., Schmidt, M., & Lanzetti, M. (2017). Propolis reversed cigarette smoke-induced emphysema through macrophage alternative activation independent of Nrf2. *Bioorg Med Chem*, 25(20), 5557-5568.
- Basista, KM., & Filipek, B. (2012). Allergy to propolis in Polish beekeepers. *Postępy Dermatol Alergol*, 29(6), 440-445.
- Bezerra, GB., de Souza, LDM., Dos Santos, AS., de Almeida, GKM., Souza, MTS., Santos, SL., & de Albuquerque Júnior, RLC. (2017). Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model. *Biomed Pharmacother*, 85, 687-696.
- Bhat, N., Bapat, S., Asawa, K., Tak, M., Chaturvedi, P., Gupta, VV., & George, PP. (2015). The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *J Nat Sci, Biol Med*, 6(2), 364-368.
- Bojić, M., Antolić, A., Tomičić, M., Debeljak, Ž., & Maleš, Ž. (2018). Propolis ethanolic extracts reduce adenosine diphosphate induced platelet aggregation determined on whole blood. *Nutr J*, 17(1), 1-8.
- Botteon, CEA., Silva, LB., Ccana-Ccapatinta, GV., Silva, TS., Ambrosio, SR., Veneziani, RCS., & Marcato, PD. (2021). Biosynthesis and characterization of gold nanoparticles using Brazilian red propolis and evaluation of its antimicrobial and anticancer activities. *Sci Rep*, 11(1), 1-16.
- Bonamigo, T., Campos, JF., Alfredo, TM., Balestieri, JBP., Cardoso, CAL., Paredes-Gamero, EJ., & Dos Santos, EL. (2017). Antioxidant, cytotoxic, and toxic activities of propolis from two native bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata anthidioides*. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 1-12.
- Brihoum, H., Maiza, M., Sahali, H., Boumeltout, M., Barratt, G., Benguedouar, L., & Lahouel, M. (2018). Dual effect of Algerian propolis on lung cancer: antitumor and chemopreventive effects involving antioxidant activity. *Braz J Pharm Sci*, 54(1), e17396.
- Budisan, L., Gulei, D., Jurj, A., Braicu, C., Zanoaga, O., Cojocneanu, R., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Inhibitory effect of CAPE and kaempferol in colon cancer cell lines possible implications in new therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 20(5), 1199.
- Bueno-Silva, B., Koo, H., Falsetta, ML., Alencar, SM., Ikegaki, M., & Rosalen, PL. (2013). Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. *Biofouling*, 29(10), 1233-1242.
- Burdock, GA. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*, 36(4), 347-363.
- Canoğlu, E., Güngör, HC., & Bozkurt, A. (2009). Çocuk diş hekimliğinde ilaç kullanımı. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg*, 33(2), 30-44.
- Capistrano, HM., de Assis, EM., Leal, RM., Alvarez-Leite, ME., Brener, S., & Bastos, EM. (2013). Brazilian green propolis compared to miconazole gel in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 1-6.
- Cardoso, JG., Iorio, NLP., Rodrigues, LF., Couri, MLB., Farah, A., Maia, LC., & Antonio, AG. (2016). Influence of a Brazilian wild green propolis on the enamel mineral loss and *Streptococcus mutans*' count in dental biofilm. *Arch Oral Biol*, 65, 77-81.
- Catchpole, O., Mitchell, K., Bloor, S., Davis, P., & Suddes, A. (2018). Anti-gastrointestinal cancer activity of cyclodextrin-encapsulated propolis. *J Funct Foods*, 41, 1-8.
- Cho, E., Lee, JD., & Cho, SH. (2011). Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. *Ann Dermatol*, 23(1), 85.
- Cho, H., Kim, K., Kim, N., Woo, M., & Kim, HY. (2019). Effect of propolis phenolic compounds on free fatty acid receptor 4 activation. *Food Sci Biotechnol*, 1-6.
- Choudhari, MK., Haghniaz, R., Rajwade, JM., & Paknikar, KM. (2013). Anticancer activity of Indian stingless bee propolis: an in vitro study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 1-10.
- Coelho, GR., Mendonça, RZ., Vilar, KDS., Figueiredo, CA., Badari, JC., Taniwaki, N., & Negri, G. (2015). Antiviral action of hydromethanolic extract of geopropolis from *Scaptotrigona postica* against *antitherpes simplex virus (HSV-1)*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 1-10.
- Correa, L., de Carvalho Meirelles, G., Balestrin, L., de Souza, PO., Moreira, JCF., Schuh, RS., &

- Teixeira, HF. (2020). In vitro protective effect of topical nanoemulgels containing Brazilian red propolis benzophenones against UV-induced skin damage. *Photochem Photobiol Sci*, 19(10), 1460-1469.
- Costa, P., Almeida, MO., Lemos, M., Arruda, C., Casoti, R., Somensi, LB., & de Andrade, SF. (2018). Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. *J Ethnopharmacol*, 226, 82-89.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Derg*, 31, 1-6.
- Czarnobilska, E., Obtulowicz, K., Dyga, W., & Spiewak, R. (2011). The most important contact sensitizers in Polish children and adolescents with atopy and chronic recurrent eczema as detected with the extended European Baseline Series. *Pediatr Allergy Immunol*, 22(2), 252-256.
- Çağlayan, HZB., Ataoğlu, EE., & Kibaroglu, S. (2018). The Assesment of Efficacy of Traditional and Complementary Medicine Practices in Neurology. *Turk Norol Derg*, 24(2), 111.
- Çakmak, S., & Nural, N. (2017). Kronik Hastalıklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Uygulamaları. *Türkiye Klin J Intern Med Nurs-Special Topics*, 3(2), 57-64.
- Çetin, A., & Deveci, E. (2019). Evaluation of PECAM-1 and p38 MAPK expressions in cerebellum tissue of rats treated with caffeic acid phenethyl ester: a biochemical and immunohistochemical study. *Folia Morphol*, 78(2), 221-229.
- da Costa, MFB., Libório, AB., Teles, F., da Silva Martins, C., Soares, PMG., Meneses, GC., & Martins, AMC. (2015). Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. *PhyMed*, 22(9), 787-795.
- da Silva Frozza, CO., Santos, DA., Rufatto, LC., Minetto, L., Scariot, FJ., Echeverrigaray, S., & Henriques, JAP. (2017). Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. *Biomed Pharmacother*, 91, 951-963.
- de Groot, AC. (2013). Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*, 24(6), 263-282.
- De Marco, S., Piccioni, M., Pagiotti, R., & Pietrella, D. (2017). Antibiofilm and antioxidant activity of propolis and bud poplar resins versus *Pseudomonas aeruginosa*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 1-11.
- Deveci, HA., & Karapehlivan, M. (2018). Chlorpyrifos-induced parkinsonian model in mice: Behavior, histopathology and biochemistry. *Pestic Biochem Phys*, 144, 36-41.
- Dodda, D., Chhajed, R., & Mishra, J. (2014). Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical alterations. *Pharmacol Rep*, 66(1), 169-173.
- dos Santos Thomazelli, APF., Tomiotto-Pellissier, F., da Silva, SS., Panis, C., Orsini, TM., Cataneo, AHD., & Conchon-Costa, I. (2017). Brazilian propolis promotes immunomodulation on human cells from American Tegumentar Leishmaniasis patients and healthy donors infected with *L. braziliensis*. *Cell Immunol*, 311, 22-27.
- Dragan, S., Andrica, F., Serban, MC., & Timar, R. (2015). Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes. *Curr Med Chem*, 22(1), 14-22.
- Ebeid, SA., Abd El Moneim, NA., El-Benhawy, SA., Hussain, NG., & Hussain, MI. (2016). Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New perspective for an old honey bee product. *J Radiat Res Appl Sci*, 9(4), 431-440.
- El Adaouia Taleb, R., Djebli, N., Chenini, H., Sahin, H., & Kolayli, S. (2020). In vivo and in vitro anti-diabetic activity of ethanolic propolis extract. *J Food Biochem*, 44(7), e13267.
- El-Seedi, HR., Khalifa, SA., Abd El-Wahed, A., Gao, R., Guo, Z., Tahir, HE., & Abbas, G. (2020). Honeybee products: An updated review of neurological actions. *Trends in Food Sci Technol*, 101, 17-27.
- El Sharkawy, HM., Anees, MM., & Van Dyke, TE. (2016). Propolis improves periodontal status and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*, 87(12), 1418-1426.
- Esposito, C., Garzarella, EU., Bocchino, B., D'Avino, M., Caruso, G., Buonomo, AR., & Daglia, M. (2021). A standardized polyphenol mixture extracted from poplar-type propolis for remission of symptoms of uncomplicated upper respiratory tract infection (URTI): A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 80, 153368.
- Farag, TK., El-Houssiny, AS., Abdel-Rahman, EH., & Hegazi, AG. (2020). A new approach to the treatment of lumpy skin disease infection in cattle by using propolis encapsulated within alg nps. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 8(12), 1346-1355.
- Farias, JHCD., Reis, AS., Araújo, MAR., Araújo, MJAM., Assunção, AKM., Farias, JCD., & Nascimento, FRFD. (2014). Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 1-8.
- Ferreira, RS., Dos Santos, NAG., Bernardes, CP., Sisti, FM., Amaral, L., Fontana, AC., & Dos Santos, AC. (2019). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects PC12 cells against cisplatin-induced neurotoxicity by activating the AMPK/SIRT1, MAPK/Erk, and PI3k/Akt signaling pathways. *Neurotox Res*, 36(1), 175-192.
- Franchin, M., Freires, IA., Lazarini, JG., Nani, BD., da Cunha, MG., Colón, DF., & Rosalen, PL. (2018). The use of Brazilian propolis for discovery and development of novel anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem*, 153, 49-55.
- Freires, IA., de Alencar, SM., & Rosalen, PL. (2016). A pharmacological perspective on the use of Brazilian Red Propolis and its isolated compounds against human diseases. *Eur J Med Chem*, 110, 267-279.

- Fukuda, T., Fukui, M., Tanaka, M., Senmaru, T., Iwase, H., Yamazaki, M., & Marunaka, Y. (2015). Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Biomed Rep*, 3(3), 355-360.
- Furukawa, M., Wang, J., Kurosawa, M., Ogiso, N., Shikama, Y., Kanekura, T., & Matsushita, K. (2021). Effect of green propolis extracts on experimental aged gingival irritation in vivo and in vitro. *J Oral Biosci*, 63(1), 58-65.
- Gao, W., Pu, L., Wei, J., Yao, Z., Wang, Y., Shi, T., & Guo, C. (2018). Serum antioxidant parameters are significantly increased in patients with type 2 diabetes mellitus after consumption of Chinese propolis: A randomized controlled trial based on fasting serum glucose level. *Diabetes Ther*, 9(1), 101-111.
- Gargouri, W., Kammoun, R., Elleuche, M., Tlili, M., Kechaou, N., & Ghoul-Mazgar, S. (2020). Effect of xylitol chewing gum enriched with propolis on dentin remineralization in vitro. *Arch Oral Biol*, 112, 104684.
- Ginis, Z., Ozturk, G., Albayrak, A., Kurt, SN., Albayrak, M., & Fadilloğlu, E. (2016). Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on ifosfamide-induced central neurotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health*, 32(2), 337-343.
- Guler, HI., Tatar, G., Yildiz, O., Belduz, AO., & Kolayli, S. (2021). Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study. *Arch Microbiol*, 1-8.
- H Elwakil, B., Shaaban, MM., Bekhit, AA., El-Naggar, MY., & Olama, ZA. (2021). Potential anti-COVID-19 activity of Egyptian propolis using computational modeling. *Future Virol*, 16(2), 107-116.
- Hepşen, İF., Tilgen, F., & Er, H. (1996). Propolis: Tıbbi özellikleri ve oftalmolojik kullanımı. *Turgut Özal Tıp Merk Derg*, 3(4), 386-391.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.
- Hwang, SA., Kim, CD., & Lee, WS. (2018). Caffeic acid phenethyl ester protects against photothrombotic cortical ischemic injury in mice. *Korean J Physiol Pharmacol*, 22(1), 101-110.
- Ishida, Y., Gao, R., Shah, N., Bhargava, P., Furune, T., Kaul, SC., & Wadhwa, R. (2018). Anticancer activity in honeybee propolis: functional insights to the role of caffeic acid phenethyl ester and its complex with γ -cyclodextrin. *Integr Cancer Ther*, 17(3), 867-873.
- Jadhav, SG., Meshram, RJ., Gond, DS., & Gacche, RN. (2013). Inhibition of growth of *Helicobacter pylori* and its urease by coumarin derivatives: molecular docking analysis. *J Pharm Res*, 7(8), 705-711.
- Jia, Y., Jiang, S., Chen, C., Lu, G., Xie, Y., Sun, X., & Huang, L. (2019). Caffeic acid phenethyl ester attenuates nuclear factor- κ B-mediated inflammatory responses in Müller cells and protects against retinal ganglion cell death. *Mol Med Rep*, 19(6), 4863-4871.
- Jiménez, OVD., Pérez, BR., Sánchez, TAC., Tovar, CGG., Bordes, JLN., & Zárata, CIS. (2020). Evaluation of the Antiviral Activity of Propolis from Native Bees (*Plebeia frontalis*) against Canine Distemper Virus. *Open J Vet Med*, 10(12), 207-218.
- Kabała-Dzik, A., Rzepecka-Stojko, A., Kubina, R., Jastrzębska-Stojko, Ż., Stojko, R., Wojtyczka, RD., & Stojko, J. (2017). Comparison of two components of propolis: caffeic acid (CA) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) induce apoptosis and cell cycle arrest of breast cancer cells MDA-MB-231. *Molecules*, 22(9), 1554.
- Karapetsas, A., Voulgaridou, GP., Konialis, M., Tsochantaridis, I., Kynigopoulos, S., Lambropoulou, M., & Pappa, A. (2019). Propolis extracts inhibit UV-induced photodamage in human experimental in vitro skin models. *Antioxidants*, 8(5), 125.
- Karlıdağ, SK., & Genç, F. (2007). Farklı Balırsı (*Apis Mellifera*) İrk ve Yöntemleri İle Üretilen Propolis Örneklerinin Reçine Miktarları. *U Bee J*, 7(2), 52-58.
- Kashiwakura, JI., Yoshihara, M., Saitoh, K., Kagohashi, K., Sasaki, Y., Kobayashi, F., & Matsuda, T. (2020). Propolis suppresses cytokine production in activated basophils and basophil-mediated skin and intestinal allergic inflammation in mice. *Allergol Int*, 1-8.
- Kasiotis, KM., Anastasiadou, P., Papadopoulos, A., & Machera, K. (2017). Revisiting Greek propolis: chromatographic analysis and antioxidant activity study. *PLoS one*, 12(1), e0170077.
- Keskin, M. (2018). Propoliste standardizasyon mümkün mü? *U Bee J*, 18(2), 101-110.
- Khan, MN., Lane, ME., McCarron, PA., & Tambuwala, MM. (2018). Caffeic acid phenethyl ester is protective in experimental ulcerative colitis via reduction in levels of pro-inflammatory mediators and enhancement of epithelial barrier function. *Inflammopharmacology*, 26(2), 561-569.
- Kim, DH., Auh, JH., Oh, J., Hong, S., Choi, S., Shin, EJ., & Byun, S. (2020). Propolis Suppresses UV-Induced Photoaging in Human Skin through Directly Targeting Phosphoinositide 3-Kinase. *Nutrients*, 12(12), 3790.
- Klecza, A., Kubina, R., Dzik, R., Jasik, K., Stojko, J., Cholewa, K., & Kabała-Dzik, A. (2020). Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Induced Apoptosis in Serous Ovarian Cancer OV7 Cells by Deregulation of BCL2/BAX Genes. *Molecules*, 25(15), 3514.
- Komericki, P., & Kränke, B. (2009). Maculopapular exanthem from propolis: case report and review of systemic cutaneous and non-cutaneous reactions. *Contact Derm*, 61(6), 353-355.
- Koo, HJ., Lee, KR., Kim, HS., & Lee, BM. (2019). Detoxification effects of aloe polysaccharide and propolis on the urinary excretion of metabolites in smokers. *Food Chem Toxicol*, 130, 99-108.
- Kouidhi, B., Zmantar, T., & Bakhrouf, A. (2010). Anticariogenic and anti-biofilms activity of Tunisian

- propolis extract and its potential protective effect against cancer cells proliferation. *Anaerobe*, 16(6), 566-571.
- Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., & Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol*, 64(3), 235-240.
- Kumar, M., Kaur, D., & Bansal, N. (2017). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents development of STZ-ICV induced dementia in rats. *Pharmacogn Mag*, 13, 10-15.
- Kumar, M., & Bansal, N. (2018). Caffeic acid phenethyl ester rescued streptozotocin-induced memory loss through PI3-kinase dependent pathway. *Biomed Pharmacother*, 101, 162-173.
- Kuo, CC., Wang, RH., Wang, HH., & Li, CH. (2018). Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care Cancer*, 26(12), 4001-400.
- Kuo, YH., Chiang, HL., Wu, PY., Chu, Y., Chang, QX., Wen, KC., & Chiang, HM. (2020). Protection against Ultraviolet A-Induced Skin Apoptosis and Carcinogenesis through the Oxidative Stress Reduction Effects of N-(4-bromophenethyl) Caffeamide, A Propolis Derivative. *Antioxidants*, 9(4), 335.
- Kusumawardani, A., Kariosentono, H., Purwanto, B., Redhono, D., Arief, RC., Wasita, B., & Adji, RS. (2020). The Effect of Ethanolic Extract of Propolis on Skin Manifestation and Skin Tissue Necrosis in Cutaneous Anthrax Animal Model. *Syst Rev Pharm*, 11(11), 1539-1544.
- Kwon, MJ., Shin, HM., Perumalsamy, H., Wang, X., & Ahn, YJ. (2020). Antiviral effects and possible mechanisms of action of constituents from Brazilian propolis and related compounds. *J Apic Res*, 59(4), 413-425.
- Li, YJ., Lin, JL., Yang, CW., & Yu, CC. (2005). Acute renal failure induced by a Brazilian variety of propolis. *Am J Kidney Dis*, 46(6), 125-129.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., & Chen, S. (2016). An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*, 21(10), 1374.
- Lisičić, D., Benković, V., Đikić, D., Blažević, AS., Mihaljević, J., Oršolić, N., & Knežević, AH. (2014). Addition of propolis to irinotecan therapy prolongs survival in ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Cancer Biother Radiophar*, 29(2), 62-69.
- Liu, G., Xie, W., He, AD., Da, XW., Liang, ML., Yao, GQ., & Ming, ZY. (2016). Antiplatelet activity of chrysin via inhibiting platelet α IIb β 3 mediated signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*, 60(9), 1984-1993.
- Ma, X., Guo, Z., Shen, Z., Liu, Y., Wang, J., & Fan, Y. (2015). The anti-porcine parvovirus activity of nanometer propolis flavone and propolis flavone in vitro and in vivo. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 1-10.
- Ma, Y., Zhang, JX., Liu, YN., Ge, A., Gu, H., Zha, WJ., & Huang, M. (2016). Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway. *Free Radic Biol Med*, 101, 163-175.
- Ma, Y., Li, L., Kong, L., Zhu, Z., Zhang, W., Song, J., & Du, G. (2018). Pinocembrin protects blood-brain barrier function and expands the therapeutic time window for tissue-type plasminogen activator treatment in a rat thromboembolic stroke model. *BioMed Res Int*, 2018, 1-13.
- Marcucci, MC., Ferreres, F., Garcia-Viguera, C., Bankova, VS., De Castro, SL., Dantas, AP., & Paulino, N. (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol*, 74(2), 105-112.
- Martins, ML., Monteiro, ASN., Guimarães, JEC., Guimarães, MBDCT., da Silva, RF., Cabral, LM., & Fonseca-Gonçalves, A. (2019). Cytotoxic and antibacterial effect of a red propolis mouthwash, with or without fluoride, on the growth of a cariogenic biofilm. *Arch Oral Biol*, 107, 104512.
- Mazzarello, V., Donadu, MG., Ferrari, M., Piga, G., Usai, D., Zanetti, S., & Sotgiu, MA. (2018). Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clin Pharmacol*, 10, 175-181.
- Menezes da Silveira, CC., Luz, DA., da Silva, CC., Prediger, RD., Martins, MD., Martins, MA., & Maia, CS. (2021). Propolis: A useful agent on psychiatric and neurological disorders? A focus on CAPE and pinocembrin components. *Med Res Rev*, 41(2), 1195-1215.
- Mirsadraee, M., Azmoon, B., Ghaffari, S., Abdolsamadi, A., & Khazdair, MR. (2021). Effect of Propolis on moderate persistent asthma: A phase two randomized, double blind, controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomedicine*, 11(1), 22-31.
- Mohan, PU., Uloopi, KS., Vinay, C., & Rao, RC. (2016). In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, propolis, diode laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemp Clin Dent*, 7(1), 45.
- Miryan, M., Alavinejad, P., Abbaspour, M., Soleimani, D., & Ostadrahimi, A. (2021). Effects of propolis supplementation on the severity of disease in irritable bowel syndrome subjects: a randomized, double-blind clinical trial, *Research Square*, 2021, 1-15.
- Morroni, F., Sita, G., Graziosi, A., Turrini, E., Fimognari, C., Tarozzi, A., & Hrelia, P. (2018). Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in a mouse model of Alzheimer's disease involves Nrf2/HO-1 pathway. *Aging Dis*, 9(4), 605.
- Mousavi, MS., Mannani, R., Mottaghi, M., Torkan, B., & Afrouzan, H. (2016). Comparing the effect of propolis vaginal cream and metronidazol vaginal gel for treatment of bacterial vaginosis. *J Adv Med Biomed Res*, 24(106), 42-50.

- Mujica, V., Orrego, R., Pérez, J., Romero, P., Ovalle, P., Zúñiga-Hernández, J., & Leiva, E. (2017). The role of propolis in oxidative stress and lipid metabolism: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 1-11.
- Münstedt, K., Hellner, M., Hackethal, A., Winter, D., & Von Georgi, R. (2007). Contact allergy to propolis in beekeepers. *Allergol Immunopathol*, 35(3), 95-100.
- Nani, M., Leone, A., Bom, VP., Buszinski, AF., Oliveira de Souza, R., Pinheiro, VA., & Nogueira, R.JL. (2018). Evaluation and comparison of wound healing properties of an ointment (alpapawash) containing brazilian micronized propolis and peucedanum ostruthium leaf extract in skin ulcer in rats. *Int J Pharm Compd*, 22(2), 154-163.
- Nisari, M., Emre, MH., Dolu, N., Acer H., & Pektaş, F. (2020). Investigation of dose related effects of propolis on anxiety and some biochemical parameters with sympathetic skin response and increased T-maze. *J Surg Med*, 4(5), 346-350.
- Novak, EM., Marcucci, MC., Sawaya, ACHF., López, BGC., Fortes, MAHZ., Giorgi, RR., & Maria, DA. (2014). Antitumoural activity of Brazilian red propolis fraction enriched with xanthochymol and formononetin: An in vitro and in vivo study. *J Funct Foods*, 11, 91-102.
- Olczyk, P., Wisowski, G., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., Klimek, K., Olczyk, M., & Kozma, EM. (2013). Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burnt tissue. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 1-10.
- Onur, E., Nalbantsoy, A., & Kışla, D. (2018). İmmünoterapi ve propolisin kanser immünoterapisinde kullanım potansiyeli. *Food and Health*, 4(4), 231-246.
- Pahlavani, N., Malekhamadi, M., Firouzi, S., Rostami, D., Sedaghat, A., Moghaddam, AB., & Ghayour-Mobarhan, M. (2020). Molecular and cellular mechanisms of the effects of Propolis in inflammation, oxidative stress and glycemic control in chronic diseases. *Nutr Metab*, 17(1), 1-12.
- Palaz, MN., & Akcay, E. (2020). The impact of propolis factor caffeic acid phenethyl-ester on the cerebral vasospasm and early brain damage in the experimentally induced subarachnoid hemorrhage on rats. *World Neurosurg*, 138, e736-e742.
- Papapanagiotou, A., Daskalakis, G., Siasos, G., Gargalionis, A., & G Papavassiliou, A. (2016). The role of platelets in cardiovascular disease: molecular mechanisms. *Curr Pharm Des*, 22(29), 4493-4505.
- Patche, J., Girard, D., Catan, A., Boyer, F., Dobi, A., Planesse, C., & Rondeau, P. (2017). Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. *Free Radic Biol Med*, 102, 133-148.
- Paulino, N., Coutinho, LA., Coutinho, JR., Vilela, GC., da Silva Leandro, VP., & Paulino, AS. (2015). Antiulcerogenic effect of Brazilian propolis formulation in mice. *Pharmacol Pharm*, 6(12), 580.
- Piñeros, AR., de Lima, MH., Rodrigues, T., Gembre, AF., Bertolini, TB., Fonseca, MD., & Bonato, VL. (2020). Green propolis increases myeloid suppressor cells and CD4+ Foxp3+ cells and reduces Th2 inflammation in the lungs after allergen exposure. *J Ethnopharmacol*, 252, 112496.
- Rani, AJ., & Mythili, S. (2014). Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res: JCDR*, 8(3), 108-110.
- Refaat, H., Mady, FM., Sarhan, HA., Rateb, HS., & Alaaeldin, E. (2021). Optimization and Evaluation of Propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *Int J Pharm*, 592, 120028.
- Ren, K., Zhang, W., Wu, G., Ren, J., Lu, H., Li, Z., & Han, X. (2016). Synergistic anti-cancer effects of galangin and berberine through apoptosis induction and proliferation inhibition in oesophageal carcinoma cells. *Biomed Pharmacother*, 84, 1748-1759.
- Ripari, N., Sartori, AA., da Silva Honorio, M., Conte, FL., Tasca, KI., Santiago, KB., & Sforcin, JM. (2021). Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment. *J Pharm Pharmacol*, 73(3), 281-29.
- Rivera-Yañez, N., Rivera-Yañez, CR., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, CF., Méndez-Cruz, AR., & Nieto-Yañez, O. (2021). Biomedical properties of propolis on diverse chronic diseases and its potential applications and health benefits. *Nutrients*, 13(1), 78.
- Roquette, AR., Monteiro, NES., Moura, CS., Toreti, VC., de Pace, F., Dos Santos, A., & Amaya-Farfan, J. (2015). Green propolis modulates gut microbiota, reduces endotoxemia and expression of TLR4 pathway in mice fed a high-fat diet. *Food Res Int*, 76, 796-803.
- Román-Pintos, LM., Villegas-Rivera, G., Rodríguez-Carrizalez, AD., Miranda-Díaz, AG., & Cardona-Muñoz, EG. (2016). Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res*, 2016, 1-16.
- Romero, M., Freire, J., Pastene, E., García, A., Aranda, M., & González, C. (2019). Propolis polyphenolic compounds affect the viability and structure of *Helicobacter pylori* in vitro. *Rev Bras Farmacogn*, 29(3), 325-332.
- Salas, AL., Alberto, MR., Zampini, IC., Cuello, AS., Maldonado, L., Rios, JL., & Isla, MI. (2016). Biological activities of polyphenols-enriched propolis from Argentina arid regions. *Phytomedicine*, 23(1), 27-31.
- Samadi, N., Mozaffari-Khosravi, H., Rahmadian, M., & Askarishahi, M. (2017). Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *J Integr Med*, 15(2), 124-134.
- Sekiou, O., Bouziane, I., Bouslama, Z., & Djemel, A. (2020). In-silico identification of potent inhibitors

- of COVID-19 main protease (Mpro) and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from natural products: Quercetin, hispidulin, and cirsimaritin exhibited better potential inhibition than hydroxy-chloroquine against COVID-19 main protease active site and ACE2. ChemRxiv. Preprint, pp. 22.
- Seydi, E., Hosseini, SA., Salimi, A., & Pourahmad, J. (2016). Propolis induce cytotoxicity on cancerous hepatocytes isolated from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting. *PharmaNutrition*, 4(4), 143-150.
- Silva, LMD., Souza, PD., Jaouni, SKA., Harakeh, S., Golbabapour, S., & de Andrade, SF. (2018). Propolis and its potential to treat gastrointestinal disorders. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 1-12.
- Silva-Beltrán, NP., Balderrama-Carmona, AP., Umsza-Guez, MA., & Machado, BAS. (2020). Antiviral effects of Brazilian green and red propolis extracts on Enterovirus surrogates. *Environ Sci Pollut Res*, 27(23), 28510-28517.
- Silveira, MAD., Capcha, JMC., Sanches, TR., de Sousa Moreira, R., Garnica, MS., Shimizu, MH., & Andrade, L. (2021). Green propolis extract attenuates acute kidney injury and lung injury in a rat model of sepsis. *Sci Rep*, 11(1), 1-11.
- Silveira, MAD., De Jong, D., Berretta, AA., dos Santos Galvão, EB., Ribeiro, JC., Cerqueira-Silva, T., & da Hora Passos, R. (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *BioMed & Pharmacother*, 138, 111526.
- Simone-Finstrom, M., & Spivak, M. (2010). Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie*, 41(3), 295-311.
- Simone-Finstrom, M., Borba, RS., Wilson, M., & Spivak, M. (2017). Propolis counteracts some threats to honey bee health. *Insects*, 8(2), 46.
- Soleimani, D., Miryan, M., Tutunchi, H., Navashenaq, JG., Sadeghi, E., Ghayour Mobarhan, M., & Ostadrahimi, A. (2021). A systematic review of preclinical studies on the efficacy of propolis for the treatment of inflammatory bowel disease. *Phytother Res*, 35(2), 701-710.
- Suleman, T., Van Vuuren, S., Sandasi, M., & Viljoen, AM. (2015). Antimicrobial activity and chemometric modelling of South African propolis. *J Appl Microbiol*, 119(4), 981-990.
- Sun, GW., Qiu, ZD., Wang, WN., Sui, X., & Sui, DJ. (2016). Flavonoids extraction from propolis attenuates pathological cardiac hypertrophy through PI3K/AKT signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 1-11.
- Tarakçı, C. (2018). *Helicobacter Pylori Karakterizasyonu, Bal ve Propolis Örneklerinin Bakteri ve Üreazı Üzerine İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması*. Rize, Türkiye, Yüksek Lisans Tezi, RTEÜ.
- Tlak, GI., Iva, P., Mirza, B., Ivan, K., Siniša, S., Toni, V., & Josipa, V. (2017). Components responsible for antimicrobial activity of propolis from continental and Mediterranean regions in Croatian. *Czech J Food Sci*, 35(5), 376-385.
- Tünger, Ö. (2008). *Helicobacter pylori* infeksiyonları. *Türk J Infect*, 22(1), 107-15.
- Usman, UZ., Bakar, ABA., & Mohamed, M. (2018). Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Alternat Med*, 18(1), 1-6.
- Veloz, JJ., Saavedra, N., Alvear, M., Zambrano, T., Barrientos, L., & Salazar, LA. (2016). Polyphenolic extract from propolis reduces the expression and activity of Streptococcus mutans glucosyltransferases at subinhibitory concentrations. *BioMed Res Int*, 2016, 1-7.
- Villanueva, M., González, M., Fernandez, H., Wilson, M., Manquían, N., Otth, C., & Otth, L. (2015). In vitro antibacterial activity of Chilean propolis against *Helicobacter pylori*. *Rev Chilena Infectol*, 32(5), 530-535.
- Vit, P., Bogdanov, S., & Kilchenmann, V. (1994). Composition of Venezuelan honeys from stingless bees (Apidae: Meliponinae) and *Apis mellifera* L. *Apidologie*, 25(3), 278-288.
- Vukovic, NL., Obradovic, AD., Vukic, MD., Jovanovic, D., & Djurdjevic, PM. (2018). Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines. *Food Res Int*, 106, 71-80.
- Wang, K., Ping, S., Huang, S., Hu, L., Xuan, H., Zhang, C., & Hu, F. (2013). Molecular mechanisms underlying the in vitro anti-inflammatory effects of a flavonoid-rich ethanol extract from Chinese propolis (poplar type). *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 1-11.
- Yildirim, A., Duran, GG., Duran, N., Jenedi, K., Bolgul, BS., Miraloglu, M., & Muz, M. (2016). Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res*, 22, 422-430.
- Yoshimasu, Y., Ikeda, T., Sakai, N., Yagi, A., Hirayama, S., Morinaga, Y., & Nakao, R. (2018). Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*, 97(8), 928-936.
- Yuan, W., Chang, H., Liu, X., Wang, S., Liu, H., & Xuan, H. (2019). Brazilian green propolis inhibits Ox-LDL-stimulated oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells partly through PI3K/Akt/mTOR-mediated Nrf2/HO-1 pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 1-12.
- Yuluğ, E., Türedi, S., Yıldırım, Ö., Yenilmez, E., Aliyazıcıoğlu, Y., Demir, S., & Menteşe, A. (2019). Biochemical and morphological evaluation of the effects of propolis on cisplatin induced kidney damage in rats. *Biotech Histochem*, 94(3), 204-213.
- Zaitone, SA., Ahmed, E., Elsherbiny, NM., Mehanna, ET., El-Kherbetawy, MK., ElSayed, MH., & Moustafa, YM. (2019). Caffeic acid improves locomotor

- activity and lessens inflammatory burden in a mouse model of rotenone-induced nigral neurodegeneration: Relevance to Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Rep*, 71(1), 32-41.
- Zhang, YX., Yang, TT., Xia, L., Zhang, WF., Wang, JF., & Wu, YP. (2017). Inhibitory effect of Propolis on platelet aggregation in vitro. *J Healthc Eng*, 2017, 1-6.
- Zhao, L., Pu, L., Wei, J., Li, J., Wu, J., Xin, Z., & Guo, C. (2016). Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Env Res Public He*, 13(5), 498.
- Zhou, H., Wang, H., Shi, N., & Wu, F. (2020). Potential Protective Effects of the Water Soluble Chinese Propolis on Hypertension Induced by High Salt Intake. *Clin Transl Sci*, 13(5), 907-915.
- Zulhendri, F., Ravalia, M., Kripal, K., Chandrasekaran, K., Fearnley, J., & Perera, CO. (2021). Propolis in metabolic syndrome and its associated chronic diseases: a narrative review. *Antioxidants*, 10(3), 348.