

## Propolisin Antikanser Etkisi

Hikmet Memmedov<sup>1</sup>, Ozan Aldemir<sup>1</sup>, Elvin Aliyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir  
<sup>2</sup>Lenkeran Devlet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Lenkeran

[hikmet\\_7@yahoo.com.tr](mailto:hikmet_7@yahoo.com.tr)

### ÖZET

Arıların antiseptik ve antibiyotik özelliklerinden yararlandıkları propolis, bitkilerin tomurcuk ve salgularından toplanarak enzimlerle dönüştürülmüş reçinemi bir maddedir. Fiziksel yapısı sıcakta yumuşayan, yapışkan, aromatik kokuludur, rengi toplanma zamanı, toplandığı kaynak ve bölgeye göre değişen, genellikle sarı, yeşil ve kahverengidir. Kimyasal içeriğinde 300'e yakın kimyasal bileşik olsa da, bunlardan 180 kadar tanımlanmıştır. Biyolojik aktivitesinin baş aktörleri flavanoidler ve fenolik asitlerdir. Çağlar ötesinden beri propolis ağız içi ve sindirim yolu enflamasyonlarında, deri yaralarında, uzun süreli kronik enflamatuvar rahatsızlıklar başda olmakla birçok rahatsızlığın tedavisinde kullanılmıştır. İçeriğindeki aktif bileşenler olan fenolik asitler ve flavanoidler serbest radikal temizleme özellikleri, metal şelasyonu ve enzimatik aktivite modülasyonu gibi farklı biyolojik etkilere sahip olmaları nedeniyle insan sağlığı için büyük önem taşımaktadırlar. Propolis gelişen alternatif tıpta insan sağlığı için en önemli maddelerden biri olmakla birlikte baş ve boyun, beyin ve omurilik, kan, cilt, meme, pankreas, karaciğer, kolon, prostat, böbrek ve mesane kanserleri gibi birçok kanser türüne karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Propolisin anti tümör özellikleri, güçlendirilmiş antioksidan duruma, arttırılmış bağışıklık gözetimine, proliferasyonun baskılanmasına, kanser kök hücre popülasyonlarındaki azalmaya, spesifik onkogenik sinyal yollarının tıkanmasına, antianjiyogeneze, tümör mikroçevresinin modülasyonuna, kemoterapötiklerin geliştirilmesine ve bu ilaçların neden olduğu yan etkilerin hafifletilmesine dayanmaktadır. Propolisin kanser önlemede ve kanser tedavisinde etkinliği tartışılmazdır ve belirli aralıklarla kullanımı kanseri önlemede yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Propolis, Flavanoid, Fenolik asitler, Kanser, Antitümör

## ANTI-CANCER EFFECT OF PROPOLIS

### ABSTRACT

Propolis, which is used by bees for antiseptic and antibiotic properties, is a resinous material that is collected from the buds and secretions of plants and transformed with enzymes. Its physical structure is yellow, green and brown, which is softened by hot, sticky, aromatic smell, color gathering time, gathered resources and region. Although there are close to 300 chemical compounds in the chemical content, about 180 of them are defined. The main actors of biological activity are flavonoids and phenolic acids. Since the ages, propolis has been used in many cases of inflammation of the mouth and digestive tract, skin wounds, chronic inflammatory diseases and many other diseases. The active components of phenolic acids and flavanoids are of great importance for human health due to their different biological effects such as free radical scavenging properties, metal chelating and enzymatic activity modulation. Propolis has been proven to be an effective alternative against many cancer types such as head and neck, brain and spinal cord, blood, skin, breast, pancreas, liver, colon, prostate, kidney and bladder cancers as well as being one of the most important substances for human health. The antitumor properties of propolis are based on enhanced antioxidant status, enhanced immunosuppression, suppression of proliferation, reduction in cancer stem cell populations, blockage of specific oncogenic signaling pathways, antiangiogenesis, modulation of tumor microcococcus, development of chemotherapeutics and alleviation of side effects caused by these drugs. The efficacy of propolis in cancer prevention and cancer treatment is indisputable and its use at certain intervals can help prevent cancer.

**Keywords:** Propolis, Flavanoid, Phenolic Acids, Cancer, Antitumor

## 1. Giriş

Eski çağlardan beri propolisin antiseptik ve antibiyotik özellikleri bilinmekte ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Eski antik çağ lokmanları propolisin öncelikli olarak ağız enfeksiyonlarında ve derideki yaraları iyileştirme de etkin olarak kullanıldığını not etmişler. Özellikle deri apselerinin tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. Tıp yeminine adını vermiş Hipokrat propolisin sindirim sisteminin enflamatuvar rahatsızlıklarında kullanımını önermiş, ülser tedavisi için reçetelemiştir. Antik mısırdı propolisin antiseptik özelliği bilindiği için çürümeyi önleyici olarak ölüleri mumyalamada kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca ağrı kesici özelliği nedeniyle ağrıları gidermede de yüz yıllarca kullanılmıştır. Eski uygarlıklar propolisin ateş düşürücü ve antimikrobik özelliklerinden faydalanmış ve halen güney Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde etkin olarak kullanılmaktadır.

Günümüze kadar propolis ile ilgili binlerce bilimsel çalışma yapılmıştır. Propolisin içeriğinde yüksek oranda bulunan polifenolların kalbi ve beyni koruduğu, damar sertliğini önlediği, vücudun bağışıklık sistemini kuvvetlendirdiği, çeşitli iltihaplı rahatsızlıkları giderdiği ve kanseri önlediği bulunmuştur. Ayrıca çeşitli kanser hastalıklarında kimyasal tedaviye ek olarak kullanılan propolisin kanserin proliferasyonunu önlemede çok etkin olduğu görülmüştür. Reaktif oksijen türevlerini çeşitli yollarla bertaraf ederek olası DNA hasarını önlediği görülmüş ve bu etkinin içeriğindeki flavanoidlerden ve fenolik bileşiklerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Ksantin oksidaz gibi enzimleri inhibe edip serbest radikalleri temizleyerek antioksidan etki gösterirler. Trombosit agregasyonunu ve ekazonoidlerin sentezini (prostaglandin ve lökotrienler) inhibe ederek, enflamasyonda rol oynayan çeşitli mediatörlerin salınımı engelleyerek antienflamatuvar etki oluştururlar. İçeriğindeki kafeik asit ve türevlerinin kalbin erken yaşlanmasını, klorogenik asitin ise damar sertliğini önlediği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Beyin sinir hücrelerinin ölümünü

indükleyen 6-hydroxydopamine (6-OHDA) propoliste bulunan CAPE molekülü tarafından zararsızlaştırılır. CAPE molekülü, inmelerde olduğu gibi beyinin belli bir bölgesine kan gitmemesi ve oksijensiz kalması sonucu oluşan beyin hasarından beyin hücrelerini korumaktadır. İskemi sonucu artmış serbest oksijen radikallerini bertaraf ederek beyni korur (Wagh, 2013).

Çeşitli hücre kültürü çalışmalarında ve in vivo çalışmalarda propolisin kanser hücrelerinin proliferasyonunu durdurduğu, anjiyogenezini önlediği ve kanserli hücreyi apoptoza sürüklediği görülmüştür. Diğer kimyasal tedavi edici ilaçlarla birlikte kanser tedavisinde çok etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda kanserli hücre hatlarına güçlü sitotoksik etki yaptığı, metastazı önlediği görülmüş ve çeşitli hücre içi yollarla kanserli hücrenin kendisini öldürmesini sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapinin zararlı etkilerinden sağlıklı hücreleri koruduğu görülmüştür. Propolisin kanser hastalığını tedavi etmesinden ziyade belirli aralıklarla kullanımının kanseri önlemede etkili olacağı belirtilmiştir (Sforcina ve Bankovab, 2011).

## 2. Propolisin Kimyasal Yapısı

Propolis; arıların genelde bitkilerin tomurcuk ve salgılarından topladıkları, virüs, mantar ve bakterilere karşı koruyucu etki gösterme özelliğinde olan, arıların kendi kovanlarındaki boşlukları kapatmak için kullandıkları ve enzimlerle dönüştürdükleri, reçineli bir maddedir. Ana kaynağı Akçaağaç, Karaağaç, Meşe, Ihlamur, Kestane, Kayın, Huş, Kavak gibi geniş yapraklı ağaçlar ve başta çam olmakla diğer kozalaklı ağaçlardır. Propolis temelde reçine, bal mumu ve esansiyel yağlardan oluşmakta ve kovanda antiseptik bir ajan olarak görev üstlenmektedir. Kovan içi mikroorganizma oranı atmosferdeki mikroorganizma oranından oldukça azdır. Antiseptik görevinin yanında propolis kovandan

nemin buharlaşarak gereksiz su kaybına neden olmasını önleyerek, kovan içi ısı ve rutubetin korunmasında yardımcı olur (Osés ve ark., 2016). Toplandığı kaynak, mevsim ve coğrafi relyefe göre kimyasal içeriği farklılık gösterse de polifenoller, flavanoidler, fenolik aldehytlar ve ketonlar, fenolik asit ve esterleri, esansiyel yağlar ve mineral maddeler ortak ve başlıca kimyasal bileşenlerdir (Kumova ve ark., 2002). Başlıca polifenol ve flavanoid içeriği ülkenin kendi içinde dahi bölgeden bölgeye oldukça geniş bir yelpazede değişik oranlar vermektedir. Çinde yapılan bir çalışmada polifenol ve flavanoid içeriğinin 8,3 ile 200 mg/g arasında değiştiği bulunmuştur. Bölgenin bitki çeşitliliğine bağlı olarak her bölgenin propolis örneklerinde farklı majör bileşikler daha yüksek bulunmuştur (Ahn ve ark., 2007). Propolisin toplandığı bölgenin bitki çeşitliliği bilinir ve kaynağı belirlenirse kimyasal standardizasyonu daha kolay olacaktır. HPLC ve kütle spektrofotometresi tandemli UPLC yöntemleri ile propolisin kimyasal bileşeni saptanmakta ve bölgeler arası bitki kaynakları karşılaştırılıp karakterize edilmektedir. Ülkemizde içinde bulunduğu ılıman iklim kuşağında daha çok Kavak tipi propolis (Aigeiros familyasına ait *Populus* türleri, genellikle *P. nigra* L.) bulunmaktadır. Bu tür propolisinde temel bileşenlerini flavonlar ve flavanonlar (pinocembrin, pinobanksin, pinobanksin-3-O-asetat, krizin, galangin), sinamik asitler (özellikle kafeik asit) ve onların benzil-, fenetil- ve prenil esterleri oluşturmaktadır (Anton, 2013). Fenolik asitler ve flavonoidler gibi polifenoller, propolisin biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden sorumlu olan temel propolis bileşenleri olarak görülmektedir. Bu bileşenler, serbest radikal temizleme özellikleri, metal şelasyonu ve enzimatik aktivite modülasyonu gibi farklı biyolojik etkilere sahip olmaları nedeniyle insan sağlığı için büyük önem taşımaktadırlar (Wang ve ark.,2016).

Propolisin oksijen radikalleri, inflamasyon ve kanser önleyici etkisi yapısında bulunan flavanoidler ve fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Wagh ve Vijay, 2013).

### 3. Propolisin Antikanser Etkileri

Propolis yapısında bulunan fenolik bileşikler ve flavonoidlerden dolayı antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, immünomodülatör etki gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte son yıllarda üzerinde önemle durulan en önemli biyolojik aktivitelerinden birisi antikanser aktivitesidir. Kanser, genetik bozuklukların, çevresel mutajenlerin ve bu mutajenlerin farklı etkileşimlerinin tetiklediği çok faktörlü bir hastalıktır. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiye başvurulması, kanserle savaşmanın yaygın yollarıdır (Meneghelli ve ark., 2013). Kanser tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tıp destekleyici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Propolis gelişen alternatif tıpta insan sağlığı için en önemli maddelerden biri olmakla birlikte baş ve boyun, beyin ve omurilik, kan, cilt, meme, pankreas, karaciğer, kolon, prostat, böbrek ve mesane kanserleri gibi birçok kanser türüne karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Propolisin antitümör özellikleri, güçlendirilmiş antioksidan duruma, arttırılmış bağışıklık gözetimine, proliferasyonun baskılanmasına, kanser kök hücre popülasyonlarındaki azalmaya, spesifik onkojenik sinyal yollarının tıkanmasına, antianjiyogeneze, tümör mikroçevresinin modülasyonuna, kemoterapötiklerin geliştirilmesine ve bu ilaçların neden olduğu yan etkilerin hafifletilmesine dayanmaktadır (Patel, 2016).

Propolis ve yapısında bulunan farklı bileşenlerin antitümör etkileri incelendiğinde, antitümör etkiye neden olan etkenlerin apoptoz, hücre döngüsü tutukluğu ve

metabolik yollara müdahale neticesinde gerçekleştiği belirlenmiştir (Patel, 2016). Propolisin bileşiminde bulunan flavonoidler ve fenolik bileşenler oksijen radikallerinin etkisini önleyici, metabolik enzim düzenleyici ve immomodulasyonu sağlayıcı etkileri neticesinde antikanser etki göstermektedirler (Benkovic, 2007). Propoliste bulunan polifenolik bileşenlerin sıçan tümör modellerinde antikanser aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Propolisin içeriğinde yer alan kafeik asit, kafeik asit fenil ester (CAPE), kuersetin ve krizin kanser hücre gelişimini inhibe edebilme yeteneğine sahip olan bileşenlerdir. Ayrıca yine propolisten izole edilen Artepilin C'nin apoptoz, olgunlaşmamış mitoz ve yoğun nekrozla oluşan malign melanoma hücreleri ile kanser hücrelerinin sitotoksitesini indüklediği daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Benkovic, 2007; Galati, 2000). Tümör gelişiminin süpresyonu, doğrudan onun sitotoksitesini ile ilgili olabileceği gibi artan immünite ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonundan da kaynaklanabilmektedir. Yapılan diğer çalışmalar farklı propolis türlerinin insan melanoma hücrelerinde apoptoza neden olduğunu göstermiştir. Propolisin PM3 bileşeni MCF-7 beyin kanser hücrelerinin in vitro gelişimini inhibe etmekte ve apoptoza sebep olmaktadır. Anti-kanser tedavinin pozitif etkilerinden birisi, kanser hücreleri ve özellikle de spesifik kanser hücrelerinde apoptozu başlatma yeteneğidir (Sudlina, 1993).

Apoptoz farklı (çeşitli) gelişimsel ve fonksiyonel evrelerde hücre ölümünü regule eden doğal bir mekanizmadır. Apoptoz için iki temel yol izi vardır. Bunlardan birincisi, stimüle TNF reseptörlerinin yüzeysel (dış) sinyalinin başlattığı TNF'ye bağlı apoptoz-ligand kaynaklı (TRAIL)-R1 iken ikinci yol izine sitokrom içeren mitokondri ve pro-apoptotik proteinler aracılık etmektedir (Piantelli ve ark., 1995). Sonuç olarak propolis ekstraktları farklı kanser hücrelerinde apoptozu başlatmakta ve CAPE, krizin gibi aktif bileşenleri kullanıldıkları derişimlerine göre bu bağlamda etkin rol oynamaktadır. Propolis, kaspaz kaskad ve pro-apoptotik proteinler aracılığı ile mitokondriden sitozole sitokrom c salınımı ile apoptozu

başlatmakta ve bu şekilde antikanser etki göstermektedir (Luo ve ark. 2001). Anti-kanser tedavilerde propolisin etkisi belirgin bir şekilde apoptozu başlatma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Son yapılan çalışmalar, propoliste bulunan astaksantin ve flavonoidlerin apoptotik ölüme neden olan beta amiloidden elde edilen SH-SY5Y hücrelerini (insan nöroblastomik kemik iliğinden elde edilen adenerjik bir hücre hattı) koruyabildiğini ileri sürmektedir. Propolis bazlı apoptoz mekanizması, çalışılan kanser hücre türünden bağımsız olabilir, fakat propolis ekstraktının derişimine bağlıdır. Nitekim, yapılan bazı çalışmalarda kaspaz kaskad ve TRAIL sinyalleri ile mitokondriden sitozole sitokrom c salınımı ile propolisin apoptozu başlattığı bildirilmiştir. Propoliste bulunan bileşenlerden özellikle CAPE ve krizin, antikanser aktivitede anahtar rol oynamaktadır. CAPE, boyun ve dili de içine alan ağız içi kanser hücrelerinde güçlü bir anti-tümör etki göstermekte ve birçok proteinin apoptotik prosese katılımını sağlamaktadır (Shimizu ve ark., 1999).

Kafeik asit fenil ester (CAPE) tarafından p53, p21, p38, mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (p38 MAPK) ve tümör hücrelerindeki c-Jun N terminal kinaz proteinin aktivite inhibisyon mekanizması, cIAP1 ve cIAP2 gibi apoptotik proteinlerin (IAPs) inhibitörlerinin down regülasyonu ile ilgili olan NF-kB inhibisyonu nedeniyle oluşmaktadır. Krizin, balın diğer bir biyoaktif bileşeni olmakla birlikte, propoliste yüksek derişimde bulunmakta, antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-kanser etkileri de kapsayan önemli biyolojik ve farmakolojik etkiler göstermektedir. Krizin, IAPs, hücresel flice inhibitör protein, fosfoinosit 3 kinaz (PI3K) gibi anti-apoptotik proteinlerin süpresyonu, IκB kinaz ile NF-kB inhibisyonu ve kaspaz aktivasyonu ile bu hücrelerde apoptozu başlatarak özellikle lösemi gibi pek çok farklı hücre hattında apoptotik prosesleri etkilemektedir (Premratanachai ve Chanchao, 2014). Propolisin antikanser etkisi ile ilgili yapılmış olan bazı literatür çalışmaları incelendiğinde, Szliszka ve ark (2009) yapmış oldukları çalışma kapsamında Propolisin etanolik ekstraktı (EEP) ve propolisteki fenolik bileşenlerin Tümör nekroz

faktöre bağlı apoptozu başlatan ligand (TRAIL) ile birlikte HeLa kanser hücreleri üzerine olan apoptotik ve sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. HeLa hücrelerinin TRAIL'in indüklediği apoptoza karşı dirençli olduğunu belirlemelerinin yanında EEP ve bileşenlerinin TRAIL'in indüklediği kanser hücrelerinin ölümünde önemli oranda etkin olduğunu kanıtlamışlardır (Szlizska ve ark., 2009). Carvalho ve ark. (2011) yapmış oldukları çalışma kapsamında yemeklik bitkisel yağ ve onun fraksiyonlarından elde ettikleri propolis ekstraktının in vivo ve in vitro antitümör aktivitesinin belirlenmesini amaçlamışlardır. Propolis ekstraktının uygulamasını toksikolojik açıdan değerlendirmek için, denek hayvanlarında hematolojik, biyokimyasal, histopatolojik, morfolojik analizler gerçekleştirmişlerdir. Propolisin yağ ekstraktının tümör gelişimini inhibe etmede etanolik ekstrakt kadar etkin olduğunu ayrıca in vitro analizler sonucunda propolisin yağ ekstraktının özünün fraksiyonlarına göre tümör hücrelerinde daha iyi bir inhibisyon yarattığını bildirmişlerdir (Carvalho ve ark., 2011). Xuan ve ark (2014) yılında Çin propolisinin İnsan Beyin Kanseri MCF-7 ve MDA-231 hücrelerindeki antitümör aktivitesini inceledikleri çalışmalarında Çin propolisinin etanolik ekstraktının (EECP) antikanser aktivitesini 25, 50, 100 ve 200 µg/mL derişimlerinde MCF-7 (insan beyin tümörü ER(+)) ve MDA-MB-231 (insan beyin tümörü ER(-)) hücrelerinde sitotoksik testi ile incelenmişlerdir. EECP'nin doz ve zamana bağlı olarak sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. EECP'nin antitümör etkisini MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozu başlatarak, ANXA7, P53 ve NF-κB p65 düzeyi regülasyonu, hücre içi reaktif oksijen türleri upregülasyonu ve mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak göstermekte olduğunu ve bunun neticesinde P53 düzeyine EECP etkilerinin, MCF-7

ve MDA-MB-231 hücrelerinde farklı olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bu sonuçlarla birlikte EECP'nin beyin tümörü tedavisinde potansiyel alternatif bir ajan olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (Xuan ve ark., 2014).

Propolisin apoptoz mekanizması tüm kanser hücrelerinde aynıdır, apoptoz mekanizması kanser türlerinden bağımsızdır, sadece kanser türünden türüne apoptoz indüksiyonu propolisin konsantrasyonuna bağlı değişiklik gösterebilir. Literatürde mevcut olan çalışmalar, propolisin, sitokrom c'nin mitokondriden sitosole, kaspaz kaskadına ve TRIAL sinyaline salınması yoluyla apoptosisi indüklediğini göstermektedir (Ahn ve ark., 2007). Bu mekanizma Şekil 1'de gösterilmiştir.

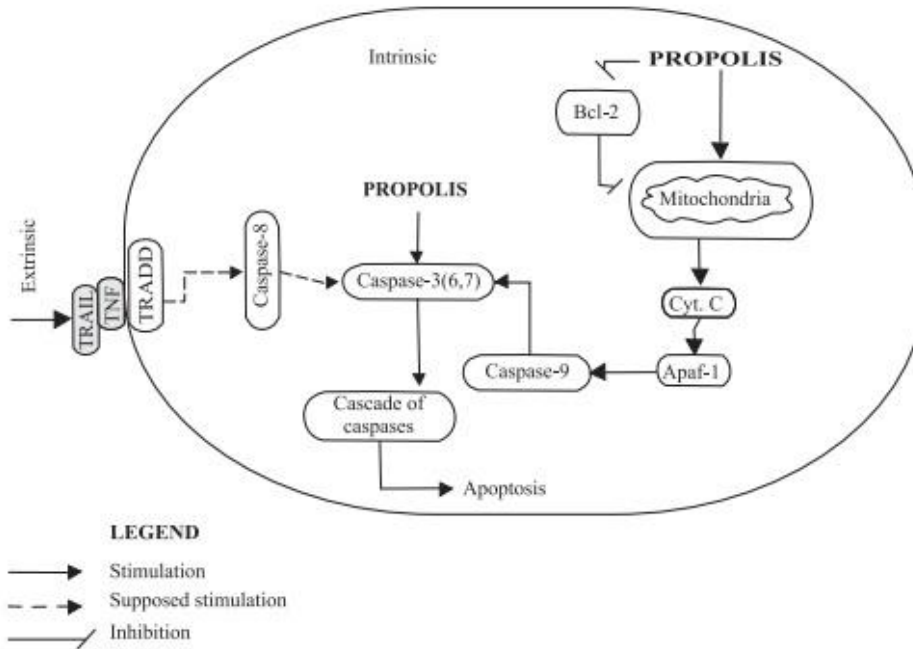
Önemli bir onkojenik / yaşlanma kinazı, PAK1 [p21 (RAC / CDC42) ile aktive edilmiş kinaz 1], kanser, tip 2 diyabet, Alzheimer hastalığı, obezite, hipertansiyon ve bir dizi enflamatuar ve enfeksiyöz hastalık dahil olmak üzere bir dizi koşuldan sorumludur. Son on yılda yayınlanan biyokimyasal ve genetik çalışmalar, RAS'(protein ailesi)ın neden olduğu normal hücrenin malign transformasyonunda PAK1'in önemli rolünü kanıtlamıştır. PAK1 ayrıca nörofibroma- tozis, meme ve prostat kanserleri ve RAS kaynaklı pankreatik ve kolon kanserleri dahil olmak üzere insanda % 70'in üzerinde malignitenin büyümesi ve ilerlemesinden sorumludur. A549 insan akciğer kanseri hücre hattıyla yapılan çalışmada propolisin kuvvetli bir şekilde PAK1 aktivasyonunu bloke ettiği görülmüştür (Nozomi ve ark., 2016).

Uzun yıllar yapılan çalışmalar stresin hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) üretimini artırarak hücre içi oksidatif stresi indüklediği ortaya koymuştur. Buda lipid ve DNA hasarına yol açarak mutasyonlara neden olmaktadır.

Propolis tedavisi uygulanan strese sokulmuş deney hayvanlarında hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) düzeyinin düştüğü görülmüştür. Bununla birlikte, stresin Th1 / Th2 homeostazında nasıl etki ettiği ve tümör progresyonunun direncini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Th1 ve Th2 sitokin ekspresyonu ve üretimi, farelerde B16F10 hücreleri inokülasyonundan sonra analiz edilmiş, çünkü Th2 yanıtı, tümör hücrelerinin yıkımı için kuvvetli bir Th1 yanıtı gerektirirken, bir Th2 tepkisi, melanomun büyüyebildiği

bir tolerojenik ortam oluşturacaktır. Dahası, Th1 hücrelerinin polarizasyonunun, hücresel immün yanıtına ve artmış CD8 + sitotoksik T lenfositlerine katkıda bulunduğu ve antitümör immün sürveyansında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmada strese sokulmuş melanoma taşıyan farelere propolis uygulaması, antitümör hücre aracılı immünitinin aktivasyonunu gösteren IL-2 ekspresyonunu ve Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- $\gamma$ ) üretimini uyarmıştır (Missima ve ark., 2010).

**Şekil 1.** Propolisin kanser hücrelerinde apoptosis yollarına etkisi (Ahn ve ark., 2007) Bcl-2; B hücre lemfoma 2 protein, Cyt.c; sitokrom c, Apaf 1; Apoptik proteaz aktivasyon faktörü, TNF; tümör nekrozis faktör, TRAIL; TNF ile ilişkili apoptoza neden olan ligand, TRADD; TNFR ilişkili ölüm bölgesi proteini



Propolis antianjiyogenik etki göstererek kılcal benzeri tüp oluşumunu engelliyor, propolisin konsantrasyonuna ve dozuna bağlı olarak önemli ölçüde HIF1 $\alpha$  ve ERK1 / 2 ve VEGFA mRNA ekspresyonunun aktivasyonu inhibe ediyor. HIF1 $\alpha$  ve ERK1 / 2 fosforilasyonu kanserli dokuda var olan damarlardan tomurcuklanma yolu ile yeni damarların oluşması, gelişmesini engeller (Alejandro ve ark., 2015).

Propolisin güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkisinin yanında kullanımı güçlü alerjik reaksiyonlara neden olduğu için sınırlıdır. Propolisin

alerjik etkileri kontakt dermatitten klinik olarak kardiyak arreste kadar geniş bir yelpazede kendini gösterir. Yapılan yeni çalışmalarla özel bakteri suşları kullanılarak biyolojik transformasyonla propolisin alerjen içeriği düşürülmeye çalışılmıştır. Alerjen molekül içeriği azaltılmış propolis ile herhangi bir işleme maruz kalmamış propolisin kansere karşı etkisi karşılaştırılmıştır. A375 melanom hücre hattıyla yapılan çalışmada biyolojik transformasyona uğratılmış propolisin daha etkili bir sitotoksik doz verdiği belirtilmiştir. Çalışmada bunun nedenini biyolojik transformasyonla propolis içeriğindeki aktif

komponentlerin biyoyararlılık süresinin uzatıldığı, bunda kansere karşı daha etkili bir koruma ve tedavi sağladığı söylenmiştir. Propolisin kanseri önleme gibi diğer bir çok yararlı yönlerinden daha güvenli bir şekilde yararlanmak için propolisin biyolojik transformasyona uğratılmasını önermişlerdir (Memmedov ve ark., 2017).

#### 4. Sonuç

Arı sağlığında ve koloninin tüm patojenlere karşı korunmasında müstesna ehemmiyeti olan propolis, insan sağlığı içinde çok önemli bir doğal üründür. İnsanoğlunun binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullandığı propolis bilimin de ilgisini çekmiş ve antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkisi yapılan klinik çalışmalarla da ispat edilmiştir. Propolisin kalbi ve beyni koruyucu etkisi, damar sertliğini önlemesi, kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanımının yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda propolisin kanseri önlediği ve kanser tedavisinde etkili olduğu

saptanmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi gören kanser hastalarında propolis kullanımının tedaviye müspet bir ivme kazandırmasının yanında ilaçların ve radyasyonun zararlı etkilerinden sağlıklı hücreleri koruduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda propolisin neredeyse tüm kanserli hücre hatlarında etkili olduğu görülmüştür. Ama özellikle ağız içi ve dil, kolon ve melanom kanserinde daha etkili olduğunu yapılan çalışmalara dayanarak söyleyebiliriz. Belirli aralıklarla propolis kullanımının kanseri önlemede etkili olacağını önerebiliriz. Propolisin doğal bir ürün olması ve elde edilmesinin kolaylığı toplum sağlığının korunması açısından çok yararlı olacaktır. Kullanımı için güvenli doz aralığının belirlenmesi ve kullanım süresinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Propolis yüksek alerjik reaksiyonlara neden olabileceğini de göz önünde bulundurursak güvenli bir kullanım için kimyasal ve biyolojik transformasyonla alerjen içeriğinin düşürülmesi gerekmekte ve bu yönde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Alejandro ve ark., 2015).

## 5. Literatür

Ahn M.R, Kumazawa S., Usui Y., Nakamura J., Matsuka M., Zhu F., Nakayama T., 2007. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China, *Food Chemistry*, 101, 1383–1392.

Anton C. de Groot., 2013. Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects, *Dermatitis*, Vol 24, No 6, November/December Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem.* 2004;84:329–339.

Benkovic V, Knezevic HA, Brozovic G, Knezevic F, Dikici D, Bevanda M, Basic I, Orsolcic N., 2007. Enhanced antitumor activity of irinotecan combined with propolis and its polyphenolic compounds on ehrlich ascites tumor in mice. *Biomed&Pharmacotherapy*. 61:292-297.

Carvalho, A.A., Finger, D., Machado, C.S., Schmidt, E.M., Da Costa, P.M., Nunes Alves, A.P.N., Morais, T.M.F., De Queiroz, M.G.R., Quinária, S.P., Da Rosa, M.R., Dos Santos, J.M.T., Pessoa, C., De Moraes, M.O., Costa-Lotufo, L.V., Frankland Sawaya, A.C.H., Eberlin, M.N., Torres, Y.R., 2011. In vivo antitumoural activity and composition of an oil extract of Brazilian Propolis, *Food Chemistry* 126; 1239–1245.

Cuevas A, Saavedra N, Rudnicki M, Dulcinea S. P. Abdalla, and Luis A. Salazar, 2015. ERK1/2 and HIF1 $\alpha$  Are Involved in Antiangiogenic Effect of Polyphenols-Enriched Fraction from Chilean Propolis, *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2015*, Article ID 187575, 11 page.

Galati G, Teng S, Moridani MY, Chan TS, O'Brien PJ. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 17: 311-349.

Kumova, U., Korkmaz, A., Avci, B.C., Ceyran, G., 2002, Önemli bir arı ürünü: Propolis, *Uludağ Bee Journal*, 10-24.

Luo J, Soh JW, Xing WQ, Mao Y, Matsuno T, Weinstein IB., 2001. PM-3, a benzo-gamma-pyran derivative isolated from propolis, inhibits growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Anticancer Res*; 21: 1665-1671.

Meneghelli C, Joaquim LSD, Felix GLQ, Somensi A, Tomazzoli M, da Silva DA, Berti FV, Veleirinho MB, Recouvreux Dde O, de Mattos Zeri AC, Dias PF, Maraschin M., 2013. Southern Brazilian autumnal propolis shows anti-angiogenic activity: an in vitro and in vivo study. *Microvasc Res.* 88:1–11.

Missima F., Pagliarone A. C., Orsatti C. L., Araújo Jr J. P. and Sforcin J. M., 2010. The Effect of Propolis on Th1/Th2 Cytokine Expression and Production by Melanoma-bearing Mice Submitted to Stress, *Phytotherapy Research Phytother. Res.* 24: 1501–1507 Published online 1 June 2010.

Nozomi Taira, Binh Cao Quan Nguyen, Pham Thi Be Tu, and Shinkichi Tawata 2., 2016. Effect of Okinawa Propolis on PAK1 activity, *Caenorhabditis elegans* Longevity, Melanogenesis, and Growth of Cancer Cells, *ACS Paragon Plus Environment Journal of Agricultural and Food Chemistry* 23 Jun

Osés S.M., Pascual-Maté A., Fernández-Muiño, M.A., López-Díaz, T.M., Sancho, M.T., 2016. Bioactive properties of honey with propolis, *Food Chemistry* 196 1215–1223.

Patel, S., 2016. Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents, *Journal of Dietary Supplements*, 13(3):245–268.

Piantelli M, Maggiano N, Ricci R, Larocca LM, Cappelli A, Scambia G, et al., 1995. Tamoxifen and quercetin interact with type II estrogen binding sites and inhibit the growth of human melanoma cells. *J Invest Dermatol*; 105: 248-253.

Premratanachai, P and Chanchao, C., 2014. Review of the anticancer activities of bee products, *Asian Pac J Trop Biomed*; 4(5): 337-344).

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

Szliszka, E., Zenon P. C., Maciej D., Bogdan M., Grzegorz Z. and Wojciech K., 2009. Ethanolic Extract of Propolis (EEP) Enhances the Apoptosis-Inducing Potential of TRAIL in Cancer Cells, *Molecules*; 14, 738-754.

Sudlina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD., 1993. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett*; 329: 21-24.

Wagh, D. and Vijay D. W., 2013. Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials, *Advances in Pharmacological Sciences Volume Article ID 308249*, 11 pages.

Wang, X., Sankarapandian, K., Cheng, Y., Woo, S.O., Kwon, H.W., Perumalsamy, H. and Ahn, Y.J., 2016. Relationship between total phenolic contents and biological properties of propolis from 20 different regions in South Korea, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16:65.

Xuan, H., Li, Z., Yan, H., Sang, Q., Wang, K., He, Q., Wang, Y. and Hu, F., 2014. Antitumor Activity of Chinese Propolis in Human Breast Cancer MCF-7 and MDA-MB-231 Cells, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2014*, Article ID 280120, 11 pages.

Memmedov H, Durmaz B, Oktay LM., Selvi N, Kalkan Yıldırım H and Sözmen EY., 2017. Biologically Transformed Propolis Exhibits Cytotoxic Effect on A375 Malignant Melanoma Cells In Vitro, *NPCPT congress Proceedings 2017*, 1, 1059; doi:10.3390/proceedings1101059.