







PROPOLİS VE PERGANIN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN İN-VİTRO OLARAK ARAŞTIRILMASI

Investigation of *In-vitro* Antimicrobial Effects of Propolis and Perga

Feyzi DOĞRU¹  Hakan PARLAKPINAR²  Yücel DUMAN³ 
Onural ÖZHAN⁴  Merve KESKİN⁵  Alaadin POLAT⁶ 
¹Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya
^{2,3,4,6}İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
⁵Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bilecik

Geliş Tarihi / Received: 24.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 13.10.2021

ÖZ

Propolis, arıların bitkilerin çeşitli kısımlarından topladığı reçine benzeri doğal bir maddedir. Arılar propolisi çeşitli patojenlere karşı koruyucu olarak kullanırlar. Propolis zengin içeriği sayesinde birçok biyolojik etkiye sahiptir. Perga, arıların yavrularını beslemek için kullandığı polen ve balardan oluşan fermente bir üründür. Bu çalışmanın amacı fenolik bileşiklerce zengin olan perganın, antimikrobiyal aktivitesinin propolisle karşılaştırılmasıdır. Propolis ve perganın etanolik ekstraktları hazırlandı ve Folin-Ciocalteu yöntemi ile toplam fenolik bileşik miktarı tayini yapıldı. Ekstraktların gram-negatif patojenler olan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*, gram-pozitif bir patojen olan *Staphylococcus aureus* ve bir mantar türü olan *Candida albicans* üzerinde minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile ölçüldü. Propolis ve perga için MİK test aralığı fenolik bileşik miktarına göre 0,06µg/mL-125µg/mL olarak belirlendi. Propolis, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya göre *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı düşük konsantrasyonlarda inhibe edici etki göstermiştir. Perganın *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'a karşı yine düşük konsantrasyonda inhibitör etki gösterdiği; ancak, perganın *Staphylococcus aureus*'a karşı inhibitör etkinlik gösterebilmesi için çok daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak propolis ve perganın çalışmamızda antimikrobiyal etki gösterdiği izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Anti-enfektif ajanlar, Apiterapi, Mikrobiyal duyarlılık testleri, Propolis.

ABSTRACT

Propolis is a resin like natural material that bees collect from various parts of plants. Bees use propolis as protective against various pathogens. Propolis has many biological effects due to its rich content. Perga is a fermented product of pollen and honey that bees use to feed their offspring. The aim of this study is to compare the perga, which is rich by phenolic compounds, to the propolis for its antimicrobial activity. Ethanolic extracts of the propolis and perga were prepared and total phenolic compound quantity determination were made according to the Folin-Ciocalteu method. The minimum inhibitory concentration (MIC) values of the extracts on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* which are gram-negative pathogens, *Staphylococcus aureus* which is a gram-positive pathogen, and *Candida albicans* which is a fungus were measured by microdilution method. The MIC test range for propolis and perga was determined as 0.06µg/mL-125µg/mL, depending on the amount of phenolic compounds. Propolis showed an inhibitory effect at low concentrations against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* compared to *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. It has been determined that perga has an inhibitory effect at low concentrations against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*; although, it was determined that more higher concentrations are required for perga to show inhibitory activity against *Staphylococcus aureus*. As a result, it was observed that propolis and perga exhibited antimicrobial effects in our study.

Keywords: Anti-infective agents, Apitherapy, Microbial sensitivity tests, Propolis.

GİRİŞ

Mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar genel olarak tedavi pratiğinde geniş bir yer tutmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından son derece önemlidir. Son yıllarda antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların artması, bunlara bağlı enfeksiyonların önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına neden olmaktadır (Kılıç ve Yenilmez, 2019). Özellikle yaşlı popülasyonda sık görülen enfeksiyon hastalıkları geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını gerektirmektedir. Bu tedavilerde etkinliğin zayıf olması çeşitli sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilmektedir (Schwaber vd., 2006).

Enfeksiyonlar sağlıklı insanların yanında bağışıklık sistemi yetersiz veya baskılanmış olan prematüre ve yeni doğanlar, yaşlılar, immünsüpresyon tedavisi alanlar, malignitesi ve metabolik bozukluğu olanlar, travma ve yanık hastaları gibi gruplarda ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Hem immün sistemini uyararak daha güçlü olmasını sağlayabilecek hem de antimikrobiyal etkililik gösterebilen bir madde ile yapılacak tedaviler bu hususta fayda sağlayabilir. Bu sayede hem koruyucu hem de tedavi edici etkiden bahsedilebilir. Bu enfeksiyonlardan özellikle sağlık bakım ilişkili olanlar, tedavi süreçlerinin uzamasına ve hastanede kalış süresinin artmasına sebep olabilmektedir (Orucu ve Geyik, 2008). Aynı zamanda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar tedavi kurumunun hizmet kalitesinin de bir göstergesidir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra tedavide etkili ajanların kullanılması bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir yere sahip olan direnç gelişimi sorununun da önüne geçebilecektir. Bu amaçla ucuz, etkili ve bilinen direnç mekanizmalarının kapsamı dışında kalan antimikrobiyal tedavilerde kullanılacak yeni etken maddelerin geliştirilmesi ihtiyacı söz konusudur. Doğada bulunan maddeler her zaman bu ihtiyaca yönelik kaynak niteliği taşımıştır.

Propolis ve perga (arı ekmeği) arıların çeşitli amaçlarla ürettiği ve kullandığı karışım halindeki doğal arı ürünleridir. Özellikle tıbbi amaçla kullanılmakta olan arı ürünleri *Apis mellifera* cinsi arılar tarafından üretilen bal, polen, propolis, perga ve arı sütüdür. Arı tutkalı olarak da bilinen propolis, kovan içerisinde koruyucu olarak kullanımıyla öne çıkar. Aynı zamanda kovanda yabancı organizmaların mumyalanarak zararsız hale getirilmesinde de kullanılır. Arılar tarafından özellikle kavak ağacı olmak üzere çeşitli bitki sürgünlerinden toplanan reçinenin arı mumu ve kendi salgılarıyla karıştırması sonucu oluşturulur. Propolisin koruyucu etkileri içeriğindeki fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Inui vd., 2014). Propolis ile ilgili literatürde özellikle kimyasal bileşimi ve etkileri hakkında birçok çalışma mevcuttur (Inui vd., 2014; Parlakpınar, Sahna, Acet, Mizrak, ve Polat, 2005; Parlakpınar vd.,

2005; Sforcin ve Bankova, 2011). Bu çalışmalar incelendiğinde propolisin bileşiminin, toplandığı bölgenin coğrafi özelliklerine, arı ırkına ve toplanma zamanına bağlı olarak değiştiği görülmektedir (Keskin, 2018). Perga ise propolise göre daha az bilinen, yine içerik açısından oldukça zengin, değerli bir arı ürünüdür. Çoğu zaman arılar tarafından toplanan polenle karıştırılır. Ana maddesi polen olmakla birlikte arıların topladığı nektar, bal ve kendi enzimleriyle peteklerde depoladığı ve fermente ederek kullandığı bir gıda maddesidir. Ana arının beslenmesinde ve yavru işçi arıların temel gıdası olarak kullanılır. Perganın fermente bir ürün olması onu prebiyotik özellik açısından daha değerli hale getirmektedir. İçeriğine bakıldığında bir insanın ihtiyaç duyduğu tüm besin çeşitlerine sahip zengin bir üründür. Arı ekmeği olarak da bilinen perganın içeriği propolise benzerdir. Propolisle aynı şekilde coğrafi olarak çevresel etnobotanik kaynaklara göre farklı içeriklere sahip olabilmektedir.

Yapılan bu çalışmada propolis ve perganın antimikrobiyal aktiviteleri kıyaslandı. Bu amaçla kullanılan mikroorganizmalar sıklıkla sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlarda rol alan ve özellikle direnç geliştirme potansiyeline sahip gram-negatif patojenlerden olan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*, gram-pozitif bir patojen olan *Staphylococcus aureus* ve bir mantar türü olan *Candida albicans* olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda bu mikroorganizmalara karşı propolisin ve perganın etkinliğinin araştırılması hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Propolis ve Perga Ekstraksiyonu

Ham propolis ve perga örnekleri 2019 yılında Bilecik ilinde hasat edildi. Hasatta propolis ve perganın aynı mevsimde ve aynı kovanlardan toplanmasına, bu maddelerin etnobotanik şartlarda farklı içeriklere sahip olabileceği durumu göz önünde bulundurularak, standardizasyona katkı sağlamak ve daha sağlıklı bir kıyaslama yapabilmek amacıyla özellikle dikkat edildi. Ekstraksiyon sürecinde, öğütülen belirli bir miktar ham propolis etanol (%96'lık, 1:10, w/v) ile 24 saat boyunca oda sıcaklığında çalkalandı, süzüldü, süzüntü soğutularak propolisten gelen mumlu kısmın ayrılması sağlandı ve propolis ekstraktı elde edildi. Perga ekstraktı ise, öğütülmüş perganın etanol (%96'lık, 1:10, a/h) ile 3 saat boyunca 40°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcıda 500rpm hızda karıştırıldıktan sonra süzülmesi ve soğutulan süzüntüden katı maddenin ayrılması sağlanarak elde edildi.

Toplam fenolik madde miktarı tayini

Propolis ve perga ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarları Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlendi (Gökbulut, Özhan, Karacaoğlu, ve Şarer, 2012; Gökbulut vd., 2013). Sonuçlar gallik asit eşdeğeri cinsinden ifade edildi.

Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Mikrodilüsyon metoduyla ölçülen minimum inhibitör konsantrasyonları tespit etmek için 125µg/mL konsantrasyondan başlayarak 0.06µg/mL'ye kadar besi yeri sıvısı kullanılarak stok solüsyonlar oluşturulmuştur. MİK değerini belirlemek için hazırlanan propolis ve perganın stok çözeltilerinde eşit miktarda fenolik madde içerecek şekilde doz ayarlaması yapılmıştır. Stok solüsyonlar propolis için 28 mg GAE/mL, perga için ise 7.6 mg GAE/mL olarak tespit edilen değerler esas alınarak hazırlanmıştır. Propolis için hazırlanan 5 mL 125µg/mL konsantrasyonda stok çözelti için propolis ekstraktından 22.32 µL alınmış ve 5 mL hacme tamamlanmıştır, daha sonra bu solüsyonun yarısı alınarak aynı miktarda besi yeri sıvısı ile dilüe edilerek sıralı şekilde 0.06µg/mL'ye kadar solüsyonlar elde edilmiştir. Perga için de aynı yolla 5mL 125µg/mL konsantrasyonda stok çözelti için perga ekstraktından 82.23 µL alınmış ve 5 mL hacme tamamlanmış, daha sonra bu solüsyon da aynı şekilde dilüe edilerek 0.06µg/mL'ye kadar sıralı solüsyonlar elde edilmiştir.

Propolis ve perga'nın *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 standart suşlarına ve *Candida albicans* 'a karşı MİK değerlerini belirlemek için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kurallarına göre 96 kuyucuklu plakalar kullanılarak broth mikrodilüsyon yöntemi (BMD) ile çalışılmıştır (EUCAST v.10.0) . Propolis ve perga için içerdikleri toplam fenolik madde miktarları esas alınarak 125µg/mL'den başlayarak 0.06µg/mL'ye kadar besi yeri sıvısı kullanılarak MİK test aralığı dilüsyonları oluşturulmuştur. BMD ile çalışılacak bakteriden inokulum miktarı 1×10^{-6} cfu/mL olacak şekilde hazırlandı. Çalışılacak propolis ve perga ekstraktları ile ilk kuyucuktan başlanarak hazırlanan seri dilüsyonlar uygulandı. Dilüsyonların üzerine daha önce hazırlanan bakteri süspansiyonu eklendi ve 24 saat etüvde bekletildi. Sonrasında üreme olan dilüsyon değerlendirilerek MİK değerleri belirlendi.

BULGULAR

Toplam fenolik madde miktarı propolis ekstraktında 28.0 ± 0.02 mg GAE/mL, perga ekstraktında 7.6 ± 0.05 mg GAE/mL olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Propolis ve Perga Ekstraktlarının Toplam Fenolik Madde Miktarları

	Toplam Fenolik Madde Miktarı (mg GAE/mL)
Propolis Ekstraktı	28.0±0.02
Perga Ekstraktı	7.6±0.05

Tablo 1’de belirtilen değerler üzerinden hesaplanarak 125µg/mL’den başlayarak 0.06µg/mL’ye kadar hazırlanan dilüsyonlarda propolis ve perganın bakterilerin ve mantarın üremesini inhibe ettiği MİK değerleri µg/mL olarak Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Propolis ve Perganın Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri

	Propolis (µg/mL)	Perga (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	15.6	7.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15.6	7.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	7.8	62.5
<i>Candida albicans</i>	3.9	7.8

Tablo 2’de görüldüğü üzere; propolis, *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus*’a karşı *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*’ya göre düşük sayılabilecek konsantrasyonlarda inhibe edici etki göstermiştir. Perga ise *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*’a karşı aynı konsantrasyonda inhibe edici etki göstermiş fakat *Staphylococcus aureus*’a karşı inhibitör etkinlik gösterebilmesi için çok daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç bulunduğu saptanmıştır. Perga ve propolis karşılaştırıldığında, propolisin pergaya göre *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* üzerine daha düşük konsantrasyonlarda inhibe edici etkisi olduğu, perganın propolise göre ise *Escherichia Coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine daha düşük konsantrasyonlarda inhibe edici etki gösterdiği izlenmiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotikler klinikte oldukça sık bir şekilde kullanılmaktadır. Antibiyotik direnci tedavide karşımıza çıkan en önemli sorunlar arasındadır (Ozel, Buyukzengin, ve Yavuz 2017; Şahin ve Altan, 2019). Bu sorun yeni nesil antibiyotiklerin keşfedilmesiyle aşılmaya çalışılmaktadır. Yeni nesil moleküllerin keşfinin yanında doğadan orijin alan bazı maddeler de antimikrobiyal etkileri ile öne çıkar. Bu maddelerden biri de propolistir. Propolis hakkında çeşitli etkileriyle ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olup bunlardan birisi de antimikrobiyal etkidir (Coşkun ve İnci, 2020; Küşümler ve Çelebi, 2021; Onbaşlı, 2019). Propolis, bu etkilerini içerdiği yaklaşık 300 farklı madde sayesinde gerçekleştirebilmektedir. Çalışmamıza konu antimikrobiyal etkileri ise daha çok fenolik maddelere atfedilmiş olsa da bu etkiler içeriğinde bulunan farklı maddelerden de kaynaklanıyor olabilir. (Havsteen, 2002; Kujumgiev vd., 1999;

Stepanović, Antić, Dakić, ve Švabić-Vlahović, 2003). Propolis gibi perga da bu fenolik bileşiklerce zengin bir maddedir. Bunun yanında perga hem fermente bir ürün olmasıyla hem de özellikle protein, yağ ve vitamince zengin içeriği ile oldukça besleyici bir madde olarak karşımıza çıkar (Kieliszek vd., 2018; Mărgăoan vd., 2019; Mayda, Özkök, Bayram, Gerçek, ve Sorkun, 2020).

Propolis için yapılan çalışmalarda çeşitli çözücülerin kullanılması söz konusudur. Bunlar arasında alkoller en etkili çözücüler olarak karşımıza çıkmaktadır (Bakkaloğlu ve Arici, 2019; Keskin, 2019; Yıldız, 2020). Bu nedenle çalışmamızda her iki madde için de çözücü olarak etanol kullanılmıştır.

Ham propolis ve perganın içerdiği toplam fenolik madde miktarı, elde edildiği bölgenin botanik orjinlerine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle literatür incelendiğinde toplam fenolik madde miktarının oldukça değişkenlik gösterdiği görülmektedir (Keskin, 2018; Keskin, Yatanaslan, ve Karlıdağ, 2020). Propolis ve perganın içermiş olduğu bileşenlerden dolayı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri yapılan birçok çalışmada ifade edilmiştir (Afrouzan, Tahghighi, Zakeri, ve Es-haghi, 2018; Akhir, Bakar, ve Sanusi, 2017; Al-Juhaimi vd., 2021; Bakour, Fernandes, Barros, Sokovic, ve Ferreira, 2019; Didaras, Karatasou, Dimitriou, Amoutzias, ve Mossialos, 2020; Pobiega, Kraśniewska, Derewiaka, ve Gniewosz, 2019). Lu ve arkadaşlarının Tayvan'ın Farklı bölgelerinden farklı zamanlarda toplanan propolis örneklerini kullanarak *Staphylococcus aureus* üzerine yaptığı minimum inhibitör konsantrasyonu belirlemeye yönelik bir çalışmada 3,75-60 µg/mL aralıkta uygulanan propolis örneklerinin 3.75- 7.5 µg/mL aralığında inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Tablo-2'de belirtildiği üzere inhibitör etki 7.8 µg/mL dozunda gerçekleşmiştir. Tabloya genel olarak bakıldığında çalışılan mikroorganizmalarda perga ve propolis ekstraktlarının seçilen mikroorganizmaların üremesini inhibe edici etki gösterdiği izlenmektedir (Lu, Chen, ve Chou, 2005). Fakat pergada bu etkinin *Staphylococcus aureus*'a karşı diğerlerine göre daha zayıf olduğu fark edilmektedir.

Propolis zengin bir içeriğe sahip olup antibakteriyel etki gösteren bileşenleri arasında pinocembrin, galangin, kafeik asit, ferulik asit, pinobanksin, benzil ester, sakuranetin ve pterostilben bulunur. Güçlü antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle propolis genellikle “doğal antibiyotik” olarak bilinir. (Erkmen ve Özcan, 2008). Literatür taramasında propolisin etanolik ekstraktlarının gram pozitif bakterilere karşı gram negatif bakterilere göre daha etkili olduğu görülmektedir (A. Ahuja ve V. Ahuja, 2011; Castro, 2001; Fokt, Pereira, Ferreira, Cunha, ve Aguiar, 2010; Silici ve Kutluca, 2005). Bizim çalışmamızda da propolis için benzer şekilde gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a karşı *Escherichia coli* ve *Pseudomonas*

aeruginosa'dan daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Pergaya bakıldığında ise bu durumun tersine *Staphylococcus aureus*'a göre *Escherichia Coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha güçlü bir etki söz konusudur. Bu durum propolis içeriğindeki maddelerin gram negatif bakterilerde sadece bakteriyostatik etki gösterdiği, gram pozitif bakterilerde ise propolisin hücre duvarı proteinlerine karşı daha etkili olduğu, bu sayede hücre duvarı ve protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki göstermesi ile açıklanabilir (Machado vd., 2017; Parolia, Thomas, Kundabala, ve Mohan, 2010; Sforcin, Fernandes, Lopes, Bankova, ve Funari, 2000).

Propoliste flavonoidlerin varlığı birçok candida türüne karşı fungisidal aktivite gösterir (Wagh, 2013). Farklı çalışmalarda da benzer şekilde *Candida albicans* karşısında propolis için fungisidal etki raporlanmıştır (Anjum vd., 2019; Corrêa vd., 2020). Perga için ise benzer şekilde *Candida albicans* karşısında anti fungal etki söz konusudur (Hudz vd., 2019). Bizim çalışmamızda da propolis ve perganın bir mantar türü olan *Candida albicans* üzerinde üremeyi inhibe edici etkisi olduğu gözlenmiştir.

SONUÇ

Propolis ve perga arılarından elde edilen ve birçok biyolojik etkiye sahip fonksiyonel gıda maddeleridir. Özellikle propolis, üretildiği bitkiler ve onu toplayan arılar tarafından savunma maksadıyla kullanılır. Antimikrobiyal etkileri birçok çalışmayla gösterilmiş durumdadır. Bitkisel kökenli bir madde olan arılar tarafından besin maddesi olarak kullanılan perganın da antimikrobiyal etki açısından propolise benzer özellik gösterdiği güçlü ve zayıf yönleri olmakla birlikte çalışmamızda da ortaya çıkmıştır. Bu çalışma *in-vivo* şartlarda yapılmış olup klinik kullanım için yeterli kanıt düzeyinin sağlanması için hayvan ve insan çalışmaları gibi ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Afrouzan, H., Tahghighi, A., Zakeri, S., Es-haghi, A. (2018). Chemical composition and antimicrobial activities of Iranian propolis. *Iranian biomedical journal*, 22(1), 50.
- Ahuja, V., Ahuja, A. (2011). Apitherapy- A sweet approach to dental diseases. Part II: Propolis. *Journal of Advanced Oral Research*, 2(2), 1-8.
- Akhir, R. A. M., Bakar, M. F. A., Sanusi, S. B. (2017). Antioxidant and antimicrobial activity of stingless bee bread and propolis extracts. In *AIP conference proceedings* (Vol. 1891, No. 1, p. 020090). AIP Publishing LLC.
- Al-Juhaimi, F. Y., Özcan, M. M., Mohamed A. I. A., Alsawmahia, O. N., Özcan, M. M., Ghafoor, K., Babiker, E. E. (2021). Bioactive compounds, antioxidant activity, fatty acid composition, and antimicrobial activity of propolis from different locations in Turkey. *Journal of Apicultural Research*, 1-9.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ...Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.

- 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.
- Bakour, M., Fernandes, Á., Barros, L., Sokovic, M., Ferreira, I. C. (2019). Bee bread as a functional product: Chemical composition and bioactive properties. *LWT (Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie)*, 109, 276-82.
- Castro, S. L. (2001). Propolis: biological and pharmacological activities. *Therapeutic uses of this bee-product, Annual Review of Biomedical Sciences*, 3, 49-83.
- Corrêa, J. L., Veiga, F. F., Jarros, I. C., Costa, M. I., Castilho, P. F., de Oliveira, K. M. P., ... Negri, M. (2020). Propolis extract has bioactivity on the wall and cell membrane of *Candida albicans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 256, 112791.
- Coşkun, P., İnci, H. (2020). Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral ve antioksidan aktivitesi. *ISPEC Journal of Agricultural Sciences*, 4(4), 1053-1070.
- Didaras, N. A., Karatasou, K., Dimitriou, T. G., Amoutzias, G. D., Mossialos, D. (2020). Antimicrobial activity of bee-collected pollen and beebread: State of the art and future perspectives. *Antibiotics*, 9(11), 811.
- Erkmen, O., Özcan, M. M. (2008). Antimicrobial effects of Turkish propolis, pollen, and laurel on spoilage and pathogenic food-related microorganisms. *Journal of medicinal food*, 11(3), 587-592.
- EUCAST v_10.0_Breakpoint_Tables 4 Ekim 2021 tarihinde https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf adresinden erişildi.
- Fokt, H., Pereira, A., Ferreira, A. M., Cunha, A., Aguiar, C. (2010). How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, 1, 481-493.
- Gökbulut, A., Özhan, O., Karacaoğlu, M., Şarer, E. (2012). Radical scavenging activity and vitexin content of *Vitex agnus castus* leaves and fruits. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 (35), 85-9.
- Gökbulut, A., Özhan, O., Satılmış, B., Batçioğlu, K., Günel, S., Şarer, E. (2013). Antioxidant and antimicrobial activities, and phenolic compounds of selected *Inula* species from Turkey. *Natural product communications*, 8(4), 1934578X1300800417.
- Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
- Hudz, N., Yezerska, O., Grygorieva, O., Brindza, J., Felsöciová, S., Kačániová, M., Wiczorek, P. P. (2019). Analytical procedure elaboration of total flavonoid content determination and antimicrobial activity of bee bread extracts. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76(3), 439-452.
- Inui, S., Hatano, A., Yoshino, M., Hosoya, T., Shimamura, Y., Masuda, S., ... Kumazawa, S. (2014). Identification of the phenolic compounds contributing to antibacterial activity in ethanol extracts of Brazilian red propolis. *Natural product research*, 28(16), 1293-1296.
- Keskin, M. (2018). Propoliste standardizasyon mümkün mü?. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 18(2), 101-110.
- Keskin, M. (2019). "Ticari propolis ekstraktlarının kalite parametreleri açısından karşılaştırılması". *Uludağ Arıcılık Dergisi* 19(1), 43-49.
- Keskin, Ş., Yatanaslan, L., Karlıdağ, S. (2020). Farklı illerden toplanan propolis örneklerinin kimyasal karakterizasyonu. *Uludağ Arıcılık Dergisi* 20(1), 81-88.
- Kılıç, E., Yenizlmez, F. (2019). Türkiye ve AB Ülkelerinde Antibiyotik Kullanımı, Antibiyotik Direnci ve Dış Ticaret Dengesi Üzerine Bir Değerlendirme. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*. 4(1), 45-54.

- Kieliszek, M., Piwowarek, K., Kot, A. M., Blażejczak, S., Chlebowska-Śmigiel, A., Wolska, I. (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 71, 170-180.
- Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of ethnopharmacology*, 64(3), 235-240.
- Küşümler, A. S., Çelebi, A. (2021). Propolis ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*, 19(1), 89-97.
- Lu, L. C., Chen, Y. W., Chou, C. C. (2005). Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *International journal of food microbiology*, 102(2), 213-220.
- Machado, B., Pulcino, T. N., Silva, A. L., Tadeu, D., Melo, R. G. S., Mendonça, I. G. (2017). Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *immunity*, 19, 24.
- Mărgăoan, R., Stranț, M., Varadi, A., Topal, E., Yücel, B., Cornea-Cipcigan, M., ... Vodnar, D. C. (2019). Bee collected pollen and bee bread: Bioactive constituents and health benefits. *Antioxidants*, 8(12), 568.
- Mayda, N., Özkök, A., Bayram, N. E., Gerçek, Y. C., Sorkun, K. (2020). Bee bread and bee pollen of different plant sources: Determination of phenolic content, antioxidant activity, fatty acid and element profiles. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(4), 1795-1809.
- Onbaşlı, D. (2019). Apiterapi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri". *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 16(1), 49-56.
- Orucu, M., Geyik M. F. (2008). "Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar". *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 10(1), 40-43.
- Ozel, Y., Buyukzengin, K. B., Yavuz, M. T. (2017). Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suslarının antibiyotik direnci profilinin araştırılması. *Ankem Dergisi* 31(2), 41-47.
- Parlakpınar, H., Sahna E., Acet A., Mizrak B., Polat A. (2005). Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on myocardial ischemia-reperfusion-induced apoptotic cell death. *Toxicology* 209(1), 1-14.
- Parlakpınar, H., Tasdemir S., Polat A., Bay-Karabulut A., Vardi N., Ucar M., Acet A. (2005). Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology* 207(2), 169-77.
- Parolia, A., Thomas, M. S., Kundabala, M., Mohan, M. (2010). Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Science*, 2(7), 210-215.
- Pobiega, K., Kraśniewska, K., Derewiaka, D., Gniewosz, M. (2019). Comparison of the antimicrobial activity of propolis extracts obtained by means of various extraction methods. *Journal of food science and technology*, 56(12), 5386-5395.
- Schwaber, M. J., Navon-Venezia, S., Kaye, K. S., Ben-Ami, R., Schwartz, D., Carmeli, Y. (2006). Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(4), 1257-1262.
- Sforcin, J. M., Bankova, V. (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
- Sforcin, J. M., Fernandes Jr, A., Lopes, C. A. M., Bankova, V., Funari, S. R. C. (2000). Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 73(1-2), 243-249.
- Silici, S., Kutluca, S. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *Journal of ethnopharmacology*, 99(1), 69-73.

Stepanović, S., Antić, N., Dakić, I., Švabić-Vlahović, M. (2003). In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. Microbiological Research, 158(4), 353-357.

Şahin, K., Altan, G. (2019). Kinolon Dirençli Escherichia coli İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3(3), 197-202.

Wagh, V. D. (2013). Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. Advances in pharmacological sciences, 2013.

Yıldız, O. (2020). Tüketilebilir propolis ekstralarında kullanılan çözücülerin (menstrualların) değerlendirilmesi. Uludağ arıcılık dergisi, 20(1), 24-37.