

Propolis

Semra Araba ^{a,1,*}, Haluk Özparlak ^{a,2}^a Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Selçuklu, Konya

MAKALE BİLGİSİ

Makale Geçmişi

Geliş 4 Şubat 2022

Revizyon 16 Mart 2022

Kabul 17 Mart 2022

Anahtar Kelimeler

Antialerjik

Antienflamatuar

Antigenotoksik

Antikanser/Antitümör

Antimikrobiyal

Antioksidan

ÖZ

Propolis önemli bir arı ürünüdür. Propolis antimikrobiyal, antikanser/antitümör, antioksidan, antigenotoksik, antialerjik ve antienflamatuar aktiviteleriyle ve yapısında bulunan bileşiklerle insan sağlığında önemli derecede olumlu etkiye sahiptir. Bu makalede Covid-19 pandemisi dolayısıyla son günlerde daha çok popüler olmaya başlayan propolis hakkında en güncel bilgiler derlenmiştir.

Propolis

ARTICLE INFO

Article History

Received 4 February 2022

Revised 16 March 2022

Accepted 17 March 2022

Keywords

Antiallergic

Antiinflammatory

Antigenotoxic

Anticancer/Antitumor

Antimicrobial

Antioxidant

ABSTRACT

Propolis is an important bee product. Propolis has a significant positive effect on human health with its antimicrobial, anticancer/antitumor, antioxidant, antigenotoxic, antiallergic and antiinflammatory activities and compounds found in its structure. In this review, the most up-to-date information about propolis, which has become more popular in recent days due to the Covid-19 pandemic, has been compiled.

1. Giriş

Arı ürünleri denildiği zaman ilk olarak akla gelen bal, balmumu ve polendir ancak bu ürünler buz dağının sadece görünen bir kısmıdır. Bunlardan farklı olarak bal arısının arı sütü, arı ekmeği (perga), arı zehri, kovan havası, apilarnil ve propolis gibi biyolojik öneme sahip önemli ürünleri de bulunmaktadır (Şorucu ve Oruç 2019).

Propolis ilk olarak Yunanlılar tarafından keşfedilmiştir ve Yunancada pro 'ön' ile polis 'şehir anlamında olan

sözcüklerden türetilmiştir (Doğan ve Hayoğlu 2012, Piliario ve ark. 2022). Ghisalberti (1979)'nin yapmış olduğu çalışmalar propolis hakkındaki ilk çalışmalar olarak yayımlanmıştır (Doğan ve Hayoğlu 2012).

Bal arıları kovanlarının girişinde koruyucu kalkan yapmak için propolisi kullanmaktadırlar. Ayrıca kovandaki çatlakları doldurmak, çerçevelerin köşelerini kovandaki oluklara yapıştırmak ve petek hücrelerini cilalamak için kullanmaktadırlar. Kovanda ölen ölü kertenkele, yılan ve farelerin vücutları arı tutkalıyla duvara kapatırlar ve böylece

* Sorumlu Yazar

E-posta adresleri: semraaraba1996@gmail.com (S. Araba), hozparlak@selcuk.edu.tr (H. Özparlak)

¹ ORCID: 0000-0002-3095-1355² ORCID: 0000-0002-2333-0219

koloniler çürüten cesetlerin nahş ve bakteri florasına karşı korunmuş olurlar (Çelemlı ve ark. 2016, Salleh ve ark. 2021, Sarıkahya ve ark. 2021, Song ve ark. 2021, Soós ve ark. 2022).

Bal arıları; kestane, atkestanesi, kavak türleri, kızılgaç, diş budak, huş, çam, erik, okalıptüs, fındık, erik, ıhlamur, söğüt, akasya, karaağaç, göknar ve meşe gibi bitkileri propolis kaynağı olarak kullanmaktadırlar. Bal arılarının kullandıkları bitkilere ve coğrafi konumlarına göre propolislerin kimyasal ve biyolojik içerikleri değişmektedir (Çelemlı ve ark. 2016).

Propolis, doğal bileşenlerin oldukça karmaşık bir karışımıdır ve amino asitler, fenolik asitler, fenolik asit esterleri, sinnamik asit, terpenler, flavonoidler, kafeik asit vb. bileşenler içermektedir. Bu reçinemi maddenin, antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser-antitümör, antijenotoksik ve antialerjik özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir (Özcan 2011, Aydın ve ark. 2018, Memmedov ve ark. 2018, Ünal ve ark. 2020). Bu makalede Covid-19 pandemisi dolayısıyla son günlerde daha çok popüler olmaya başlayan propolis hakkında en güncel bilgiler derlenmiştir.

2. Propolis ve Üretimi

Propolis, bal arıları (*Apis mellifera* L., 1758) tarafından çeşitli bitki kaynaklarından toplanarak üretilen reçineli maddenin genel adıdır (Kim ve ark. 2019, Rocha ve ark. 2021, Sarıkahya ve ark. 2021, İbrahim ve Alqurashi 2022, Neto ve ark. 2022). Bal arıları, ağaçların kabuklarından; bitkilerin tomurcuklarından, filizlerinden ve dallarından, reçinemi maddeler ve bitki salgıları toplamaktadırlar. Daha sonra baş kısımlarındaki salgı bezlerinden salgılamış oldukları enzimlerle bu maddeleri biyokimyasal değişliğe uğratarak, içine biraz bal mumu ekleyerek propolisi oluşturmaktadırlar (Kim ve ark. 2019, Salleh ve ark. 2021, Song ve ark. 2021). Propolis eski uygarlıklardan beri farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Örneğin; Mısırlılar propolisi çürüme önleyici özelliğinden dolayı ölülerini mumyalamak için kullanırken, Yunanlılar ve Romalılar cilt lezyonlarını iyileştirmek için antiseptik olarak kullanmışlardır. Ayrıca İnkalar ise propolisi ateş düşürücü olarak kullanmışlardır (Pilario ve ark. 2022). Propolis şu anda dünyanın çeşitli bölgelerinde sağlığı geliştirmek ve hastalıkları önlemek için ticari bir besin takviyesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hirata ve ark. 2021, Song ve ark. 2021). Arılar koloniler halinde yaşadıkları için enfeksiyonun bir arıdan diğerlerine yayılması hızlıdır. Propolis ise bu enfeksiyonun yayılmasını engellemektedir. Aynı zamanda propolis, kovadaki nem seviyesini ve sıcaklığı da dengelemektedir (Sarıkahya ve ark. 2021).

Genel olarak arılar üretmiş oldukları propolisi kovanın yoğun olarak örtü tahtaları arasına, uçuş deliği arkasına ve dip tahtasına biriktirmektedirler fakat uçuş deliği arkasına ve dip tahtasında biriktirilmiş olan propolis, içerisine mum kırıntıları ile artık maddelerin bulaşması sebebiyle saf değildir. Arıların örtü tahtalarına biriktirmiş oldukları propolis, uçuş deliği arkası ve dip tahtasında biriktirilen propolise göre daha temiz ve saftır (Kim ve ark. 2019).

Arılar tutkal kaynağı bitkilerden reçineleri toplayıp işleyerek propolisi oluşturmaktadırlar. Tutkal kaynağı bitkiler ise Dünya'nın bölgelerine göre farklılık göstermektedir ve dağılımları aynı değildir. Örneğin; tutkal kaynağı bitki olarak Rusya'da huş, kavak, çam; ABD'deki Hawaii adalarında *Apocynaceae* ve popülasyonu; Batı Avustralya'da çim ağacı, çam; Çin'de çamgiller, söğütgiller, servigiller, huşgiller; Brezilya'da *Baccharis spp.*, *Araucaria*

spp.; Türkiye'de ise kestane, at kestanesi, kavak türleri, kızılgaç, dişbudak, huş, çam, erik, okalıptüs fındık, ıhlamur, söğüt, akasya, karaağaç, göknar ve meşe hakimdir (Kumova 2002, Çelemlı ve ark. 2016, Cui ve ark. 2021). Günümüzde bitkilerin kökenine göre propolis *Populus* tipi, *Baccharis* tipi, *Clusia* tipi, *Macaranga* tipi ve Akdeniz tipi olarak beş ana gruba ayrılmaktadır (Cui ve ark. 2021).

Arıcılar propolisin miktarını yükseltmek için sert soğuşun başlamasına kadar örtü tahtalarının yerine plastik, metal veya naylondan yapılmış olan üzerinde arıların geçemeyeceği şekilde (3 mm genişlik) açıklıklar olduğu iç kapaklar kullanmaktadırlar. Üstüne bez gibi parçalar örtülmeden iç kapakların üzerine dış kovan kapağı kapatılıp yerleştirilir ve iç kapak kovanın üstlerine yerleştirilip monte edilerek, üstünde yer alan boşluklar işçi arılar tarafından propolisle kapatılır. İç kapağın propolisle dolmasıyla birlikte kapak alınıp dondurucuya konulur. Soğukta sertleşip kırılğan bir hal alan propolis, iç kapağın hafif bir şekilde bükülmesiyle birlikte ayrılır. Bu iç kapaklar propolis üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Macaristan'da bu iç kapakların plastikten yapılanlarının metalden yapılanlara göre daha olumlu sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Japonya'da ise yine metal iç kapaklar yerine naylon iç kapakların kullanılması önerilmiştir (Kumova 2002).

3. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Propolisin fiziksel özellikleri toplanmış oldukları bölgenin iklimine ve coğrafi özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir (Çalışkol 2013). Propolis 25-45 °C sıcaklıklarda yumuşak, esnek ve oldukça yapışkan halde bulunur, aynı zamanda 60-70°C sıcaklıklarda eriyebilmektedir. Düşük sıcaklıklarda propolis donmuş veya sert olabilir ve 0 °C'de kırılğandır (Çalışkol 2013, Onur ve ark. 2022). Propolisin renkleri bitki kaynaklarına göre değişmektedir ancak genel olarak yeşilden koyu sarıya, koyu sarıdan koyu kahverengine ve koyu kahverenginden siyaha doğru değişmektedir. Propolisin yaşı gençken yeşil ve sarı tonlarındadır ve yaşı arttıkça da koyulaşarak koyu kahverengine dönmektedir (Çalışkol 2013, Sarıkahya ve ark. 2021).

Propolisin kimyasal bileşimi bölgesel bitki ekolojisine ve coğrafyasına bağlı olarak oldukça karmaşıktır (Liao ve ark. 2021, İbrahim ve Alqurashi 2022). Ancak genel olarak propolis, %50 reçine ve bitkisel balzam, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 organik bileşikler ve mineraller içeren diğer maddelerden oluşmaktadır (Rushdi ve ark. 2014, Salleh ve ark. 2021, Song ve ark. 2021, İbrahim ve Alqurashi 2022, Onur ve ark. 2022, Pilario ve ark. 2022). Propoliste şimdiye kadar yerel flora, fitocoğrafya ve iklim koşullarına göre değişen, farklı bitki kaynakları tarafından sağlanan, Dünya çapında 500'den fazla farklı bileşik tanımlanmıştır (Peixoto ve ark. 2021).

Propolis ham olarak kullanıldığında reçinemi yapısı sebebiyle biyoyararlılığı çok düşüktür. Bu nedenle propolis çeşitli çözücülerde çözündürülerek ekstraktlar halinde tüketmek daha uygun ve yararlıdır. Propolis eter, kloroform, aseton ve su da kısmen çözülürken, en iyi çözündüğü çözücü ise %70'lik etanoldür (Gülbol Duran 2007, Keskin 2018). Ancak etanol de propolisin tüketimini kısıtlamaktadır (Keskin 2018).

Flavonoidler, aromatik asitler, diterpenoid asitler, triterpenoidler ve fenolik bileşikler propolisin ana bileşenleridir (Rushdi ve ark. 2014).

Tablo 1

Propoliste Belirlenen Bileşik Grupları ve Sayıları (Doğan ve Hayoğlu 2012).

Tanımlanan Bileşikler	Bileşik Sayısı	Tanımlanan Bileşikler	Bileşik Sayısı
Flavonoidler	38	Alkoller, Ketonlar, Fenoller	8
Hidroksiflavonlar	27	Heteroaromatik Bileşikler	12
Hidroksiflavononlar	11	Terpen ve Sekuterpen ve Türevleri	7
Aminoasitler	24	Alifatik Hidrokarbonlar	6
Benzoik Asit ve Türevleri	12	Sekuterpen ve Triterpen Hidrokarbonlar	11
Asitler	8	Steroller ve Steroid Hidrokarbonlar	6
Esterler	4	Mineraller	22
Benzaldehit Türevleri	2	Şeker	7

Tablo 2

Propoliste tanımlanan yeni bileşikler (Kumova 2002).

Bileşikler	Bileşikler
Aromatik Bileşikler	Flavonoidler
1. 5-phenyl-trans, trans-2,4-pentadienoic acid	9. 5,7,4'-trihidroxy-6,8-dimethoxy flavone
2. 5-phenyl-trans-3-pentenoic acid	10. sideritiflavone
3. dodecyl caffeate	11. myricetin 3,7,4',5'-tetramethyl ether
4. tetradecenyl caffeate	12. quercetin 3,7,3'-trimethyl ether
5. tetradecyl caffeate	13. 5,6,7-trihidroxy-3,4'-dihydroxyflavon
6. hexadecyl caffeate	14. aromadendrine-4' methyl ether
7. (+)-treo-1-C-quayacylglycerol	15. 3,5,7-trihidroxy-6,4'-dimethoxyflavon
8.3-[4-hidroxy-3-(3-oxobut-1-enyl) phenyl]acrylic acid	
Prenylated p-coumaric asitler	Acetophenone türevleri
16. 3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid	23. 2-[1-methyl]-vinyl-5-acetylcumarane
17. 3-prenyl-4-dihydro-cinnamoyloxycinnamic acid	24. 2-[1-hydroxymethyl]-vinyl-6-acetyl-5-hydroxycumarane
18. 2,2-dimethyl-6-carboxyethenyl-2H-1-benzopyran	25. 2-[1-acetoxymethyl]-vinyl-6-acetyl-5-hydroxycumarane
19. 9-E-,2-dimethyl-6-carboxyethenyl-8-prenyl-2H1-benzopyran	
20. 3-prenyl-4-hydroxycinnamic acid	
21. 3-prenyl-4-(2-methoxypropionyl)-cinnamic acid	
22.(E)-3-[2,3-dihidro-2-(1-hidroxy-1 methylethyl) -prenyl-benzofuran-5-yl]-2-propenoic acid	
Caffeoylquinic asitler	Lignanlar
26. 3-caffeoylquinic (chlorogenic) acid	34. -(4-hidroxy-3-methoxyphenyl)1,2-bis-(4-[(E)-3-acetoxypren-1-yl]-2-methoxyphenoxy) propan-3-ol acetate
27. 4-caffeoylquinic acid	35. 1-(4-hidroxy-3-methoxyphenyl)-2-(4-[(E)-3-acetoxypren-1-yl]-2-methoxyphenoxy) propan-1,3-diol 3-acetate (erythro- and treo)
28. 5-caffeoylquinic acid	36. 3-acetoxymethyl-5-[(E)-2-formylethen-1-yl]-2-(4-hidroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran
29. 3,5-dicaffeoylquinic acid	37. sesamin
30. 4,5-dicaffeoylquinic acid	38. aschantin
31. 4,5-dicaffeoylquinic acid methyl ester	39. sesartenin
32. 3,4-dicaffeoylquinic acid	40. yangambin
33. 3,4-dicaffeoylquinic acid methyl ester	
Diterpenik asitler	Triterpenler
41. ent-17-hidroxy-3,13Z-clerodadien-15-oic acid	
42. 15-oxo-3,13Z-kolavadiene-17-oic acid and its Eisomer	
43. communic acid	
44. imbricatolic acid	
45. isocupressic acid	51. b-amyrin
46. acetylisocupressic acid	52. cycloartenol
47. 8(17),13E-labdadien-15,19-dioic acid	
48. 8(17),13E-labdadien-15,19-dioic acid 15-methyl ester	
49. 19-oxo-8(17),13E-labdadien-15-oic acid	
50. 13-hidroxy-8(17),14-labdadien-19-oic acid	
Uçucu Bileşikler (GS-MS ile)	
Monoterpenler	
53. a-pinene	
54. b-pinene	
55. g-terpinene	
56. geraniol	
57. linalyl propionate	
Sesquiterpenler	
58. ledol	

Tablo 1 ve Tablo 2'de propolisin bileşenleri verilmiştir. Sinamik asit türevleri ve flavonoid içeren fenolik bileşikler, bileşenleri ılıman bölgelerden toplanan propolislerde daha çok bulunmaktadır. Prenilatlı ve diterpenler gibi bileşikler

ılıman bölgelerden elde edilen propolislerde çok az miktarda bulunurken, Güney Amerika'da üretilen tropikal propolislerin içerisinde ise flavonoidler ve diğer gruptan

bileşikler ile lignan birlikte bulunduğu rapor edilmiştir (Kumova 2002, Doğan ve Hayoğlu 2012).

Bunlara ek olarak propolis içerisinde niasin, A, C, E, B1, B2, B5, B6 vb. vitaminler de yer almaktadır ve karoten açısından da oldukça zengindir (Güney ve Yılmaz 2013, Abdellatif ve ark. 2021). Amidler, proteinler, amino asitler ve aminler propoliste yer alan azotlu bileşiklerdir. Lösin, metiyonin, serin, valin, sistin, histidin, triptofan, aspartik, glutamik, fenilalanin, arginin, treonin, lizin, tirozin, prolin, alanin vb. amino asitlerde bulunan azot, % 0.7 oranında propolis içerisinde bulunmaktadır (Güney ve Yılmaz 2013).

Propoliste bulunan inorganik maddeler Sodyum (Na), Potasyum (K), Magnezyum (Mg), Kalsiyum (Ca), Baryum (Ba), Bor (B) (eser), Stronsiyum (Sr), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Alüminyum (Al), Silisyum (Si), Selenyum (Se) (eser), Demir (Fe), Nikel (Ni), Krom (Cr), Mangan (Mn), Titanyum (Ti), Gümüş (Ag), Kobalt (Co), Vanadyum (V) şeklindedir. Propolisin inorganik maddeleri üzerine yapılan son zamanlardaki çalışmalarda Makedonya örneklerinde Ca, Mg, K, Na, Fe ve Zn tespit edilmiştir. Küba örneklerinde ise Fe, Mn, Zn ve Co tespit edilmiştir (Çelik ve ark. 2017).

Tablo 3

Farklı Coğrafik Bölge Propolislerinin Karakteristik Özellikleri (Kumova 2002).

Coğrafik Orijin	Bitki Kaynağı	Asıl Bileşenler
Avrupa, Asya, Kuzey Amerika	<i>Populus spp.</i>	pinocembrin, pinobanksin, pinobanksin-3-O-acetate, chrysin, pinobanksin-3-O-acetate, chrysin, galangin, caffeates (benzyl, phenylethyl, prenyl)
Kuzey Rusya	<i>Betula verrucosa</i>	acacetin, apigenin, ermanin, rhamnositrin, kaempferid, a-acetoxibetulenol
Brezilya	<i>Baccharis spp.</i> <i>Araucaria spp.</i>	prenylated p-coumaric asitler prenylated acetophenones, diterpenic asitler
Kanarya Adaları	Bilinmiyor	furoruran lignanlar

Araştırmalar sonucunda Tablo 3' de görüldüğü gibi coğrafik bölge ve bitki kaynağı farkından dolayı propolislerin bileşik olarak içerikleri farklılık göstermektedir.

Bozkuş ve ark. (2021) 14 yıl süren bir çalışma sonunda propolisi suda çözmeyi başarmışlardır. Yaptıkları çalışmada Türkiye'nin çeşitli yörelerinden toplanan ve günümüzde önemi giderek daha fazla anlaşılma başlanan Türk propolisinin sulu ekstraktı ve etanolü ekstraktında HPLC-DAD ve GC-MS aracılığıyla içeriğinde bulunan bileşenlerin kalitatif ve kantitatif olarak belirlemeyi amaçlamışlardır. HPLC-DAD ile yapılan analizlerinde Türk propolisinin sulu ekstraktının fazla miktarda kafeik asitin (204.00 µg/mL) yanı sıra trans-sinamik, klorojenik ve kafeoilkuinik asitleri içerdiği, etanolü ekstraktın ise çok yüksek miktarda krisin (641.33 µg/mL), kafeik asit fenetil ester (630.67 µg/mL), pinosembriin (572.67 µg/mL), galangin (534.11 µg/mL), naringenin (372.39 µg/mL) ve aynı zamanda kaempferol, trans-sinamik asit, kafeik asit, mirisetin, kuersetin gibi diğer flavonoid ve fenolik asitleri içerdiği belirlenmiştir. Rtx-1 ve Rtx-5ms olmak üzere farklı iki kolon kullanılarak yapılan GC-MS analizlerinde ise Rtx-5ms kolonla sulu propolis ekstraktında çok daha fazla bileşen tespit edilmiştir. Rtx-5ms kolon ile yapılan analizde sulu propolis ekstraktının

kuinik asit ve ferulik asit içerdiği, Rtx-1 kolon kullanılarak yapılan analizde ise etanolü propolis ekstraktının kafeik asit bulundurduğu belirlenmiştir. Bu analizler neticesinde her iki kolon ile belirlenen sulu ve etanolü propolis ekstraktlarının şeker bakımından çok daha zengin içeriğe sahip olduğu saptanmıştır.

4. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri

Propolisin fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi biyolojik aktiviteleri de bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir (Sarıkahya ve ark. 2021). Propolisin biyolojik aktivitesi, içerisindeki polifenoller, flavonoidler, flavanoller, flavononlar, aromatik asitler, fenolik asitler, kafeik asit fenil esterleri, antosiyaninler, lignanlar, triterpenler vb. bileşiklere bağlıdır (Çalışkol 2013, Ertürk ve Güler 2013). Bu bileşik gruplarının antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, antijenotoksik, antikanser-antitümör, antialerjik etkileri vardır (Albayrak ve Albayrak 2008, Ertürk ve Güler 2013, Ünal ve ark. 2020, Campoccia ve ark. 2021, Cui ve ark. 2021, Ibrahim ve Alqurashi 2022).

4.1. Propolisin antimikrobiyal aktivitesi

Birçok çalışma propolisin, parazitler, bakteriler, virüsler ve mayalar dahil olmak üzere farklı türdeki mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesini ortaya koymuştur (Almuhayawi 2020). Propolis, gram (+) bakteriler üzerinde önemli derecede bir etki gösterirken, gram (-) bakteriler üzerinde sınırlı düzeyde etki göstermektedir (Albayrak ve Albayrak 2008, Almuhayawi 2020, Mizuno ve ark. 2021, Vadillo-Rodríguez ve ark. 2021, Vică ve ark. 2021). Propolisin çoğunlukla gram (+) bakterilere karşı daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermesinin nedeni bu bakterilerin dış zar yapısından kaynaklandığı gösterilmiştir (Almuhayawi 2020, Vadillo-Rodríguez ve ark. 2021). Propolisin içerisinde bulunan basit fenoller, fenolik asitler, flavonoidler ve polifenoller aktif antimikrobiyal ajanlardır (Laleni ve ark. 2021, Ibrahim ve Alqurashi 2022). Propolisin etanol ekstraktı, su ve kloroform ekstraktlarına göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Bouchelaghem 2021).

Tablo 4

Propolisin etki ettiği bazı mikroorganizmalar (Doğan ve Hayoğlu 2012).

Hedef Organizma	Hedef Organizma
Bakteriyel Etkileri	Fungusiyel Etkileri
<i>Bacillus larvaları</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Staphylococcus türleri</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Botrytis cinerea</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Ascosphaera apis</i>
<i>Streptomyces</i>	<i>Plasmopara viticola</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Antiviral Etkileri
<i>Escherichia coli</i>	<i>Herpes</i>
<i>Salmonella ve Shigella</i>	<i>Patates virüsü</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Influenza</i>
<i>112 anaerobik suş</i>	Nematodiyel Etkileri
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Ascaris suum</i>
<i>B. subtilis ve diğerleri</i>	

Bir çalışmada propolisin 600 farklı bakteri suşuna karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğiyle ilgili veriler analiz edilmiştir (Almuhayawi 2020). Propolisin antibakteriyel aktivitesi içerisindeki kafeik asit feniletik, flavanol, ester flavonoid, pinocembrin ve galangin gibi bileşenlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır (Almuhayawi 2020, Laleni ve ark. 2021). Bu bileşenler bakterilere, bakteriyel RNA polimerazı inhibe ederek etki etmektedir (Almuhayawi 2020, Kulev ve ark. 2021). Propolisin antibakteriyel etkinliğiyle ilgili birkaç olası

mekanizma önerilmiştir. Bunlar; nükleik asit sentezi inhibisyonu, sitoplazmik membran fonksiyon değişikliği, enerji metabolizması inhibisyonu, biyofilmlerin gelişimine afinitenin azaltılması, hücre zarı proteinlerinin inhibisyonu, zar geçirgenliğinden ödün verme ve bakteriyel direncin azaltılmasıdır (Almuhayawi 2020).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, propolisin etanolle ekstrakte olmuş hallerinin eritromisininin antimikrobiyal etkisini değiştirmeyenken, vankomisin, seftriakson ve kloramfenikolün etkisini orta derece artırıp, streptomisin, gentamisin ve ampisil'inin etkisini yüksek oranda arttırdığını gözlemlemişlerdir (Albayrak ve Albayrak 2008). Propolis sentetik antibiyotiklerin aksine uzun süre kullanıldığı zaman zararlı bakterilerde direnç oluşturmamaktadır ve aynı zamanda yararlı bakterileri de olumsuz etkilememektedir (Kumova 2002).

Propolis içerisinde bulunan flavonoidler ve fenolikler gibi belirli yapıların, virüsler üzerinde antiviral aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Sarıkahya ve ark. 2021). Propolis içerisindeki bu bileşenler, virüsün replikasyonunu etkili bir şekilde kontrol etmektedir ve konak savunma sistemini aktive edebilmektedir (Cui ve ark. 2021, Sarıkahya ve ark. 2021). Tablo 4' de ismi verilen virüslerden farklı olarak propolis, *Pseudorabies* virüsüne, SARS-CoV-2 virüsüne, Retrovirüslere, Human Immunodeficiency Virus (HIV)'e ve çiftlik hayvanları ve kümes hayvanları bulaşıcı virüsüne de etki etmektedir (Cui ve ark. 2021, Liao ve ark. 2021, Silveira ve ark. 2021).

Yıldırım ve ark. (2004), Türk propolisinin tüberküloza karşı etkisini araştırmış ve sulu propolis ekstraktının farklı mikobakteri türlerine karşı antitüberküloz aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Silva ve ark. (2021), Brezilya kırmızı propolisinin *Schistosoma mansoni* üzerindeki etkilerini *ex vivo* ve bir hayvan modeli olan *Şistozomiyazis* de gözlemlemeye çalışmışlardır. *In vitro*, fenotipik ve tegumental değişikliklerin yanı sıra ham propolis ekstraktının eşleşme ve yumurta üretimi üzerindeki etkilerini izlemişlerdir. Hem olgunlaşmamış (erken enfeksiyon) hem de yetişkin (kronik enfeksiyon) solucanlarla enfekte olmuş bir fareye, propolisi oral gavaj yoluyla uygulamışlardır. Uygulanan propolis motiliteyi azalttığı ve *ex vivo* yetişkin parazitlerde %100 ölüme neden olduğu gözlemlenmiştir. Ölümcül olmayan konsantrasyonlarda ise yumurtlamada belirgin bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Ek olarak, taramalı elektron mikroskopunda da *Şistozomların* tegumentinde morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir.

Propolis antiprotozoal aktivite olarak *Trichomonas*, *Toxoplasma*, *Giardia* ve *Plasmodium* gibi hastalık etkenlerine karşı da etkili olduğu belirtilmiştir (Ünal ve ark. 2020).

4.2. Propolisin antienflamatuar aktivitesi

Fagosit migrasyonu, monosit, nötrofil ve makrofaj birikimi sebebiyle doku fonksiyonu kaybıyla sonuçlanan olaylar zinciri bütününe enflamasyon denilmektedir (Memmedov ve ark. 2017). Bununla birlikte, şiddetli ve kronik enflamasyon, birçok hastalığın patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Güzelmeric ve ark. 2021). Propolis çeşitli mediatörlerin salınımını engelleyerek, trombosit agregasyonu ve eikazonoidlerin sentezini inhibe ederek enflamasyonu engellemeye yardımcı olmaktadır (Memmedov ve ark. 2017). Propoliste antienflamatuar aktiviteden sorumlu olan bileşikler flavonoidler (kuersetin, krizin, galangin, kaempferol) ve fenolik asitlerdir (kafeik asit, kafeik asit fenil ester (CAPE), ferulik asit, sinamik asit vb.) (Aldemir ve Memmedov 2019, Cui ve ark. 2021). Propolisin

antienflamatuar aktivitesine dahil olan ana mekanizmalar; siklooksijenaz ve prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, serbest radikal süpürme, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ve azaltılmış enflamatuar sitokin salgılanmasını içermektedir (Conte ve ark. 2022).

Silveira ve ark. (2021), propolisin Covid-19'un olumsuz etkilerini azaltabileceğini düşünmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada zorlu bağışıklık ve enflamatuar fenomenleri teşvik eden şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) üzerine propolisin etkilerini incelemeyi amaçlamışlardır. Hastanede yatan 124 hastanın 40'ına 400 mg/gün propolis, 42'sine 800 mg/gün propolis vermişlerdir. Diğer kalan 42 hastayı ise kontrol grubuna atamışlardır. Müdahale sonrası her iki propolis grubu hastaların hastanede kalış süreleri, kontrol grubuna göre daha kısa olduğu görülmüştür. Propolisin oksijen takviyesi ihtiyacını önemli ölçüde etkilemediği gözlemlenmiştir ancak yüksek doz propolis grubunda, kontrollere göre, daha düşük bir akut böbrek hasarı olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak propolisin hastanede yatan Covid-19 hastaları için klinik faydalar sağladığı tespit edilmiştir.

4.3. Propolisin antioksidan aktivitesi

Oksidasyonu engelleyen veya oluşumunu geciktiren her türlü bileşiğe antioksidan denilmektedir (Çalışkol 2013). Antioksidanlar, lipidlerin oksidasyonunu önleyebilme ya da yavaşlatabilme özelliğine sahiptirler (Coşkun ve İnci 2020). Kafeik asit, kafeik asidin türevleri, CAPE, ferulik asit gibi hidrosinnamik asitler, protokatesik asit ve gallik asit gibi hidrobenzoik asitler, lipid sisteminde ve emülsiyonda yüksek antioksidan aktiviteye sahip bileşenlerdir (Memmedov ve ark. 2017). Propolis ise yüksek polifenol ve flavonoid içeriğiyle güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir (Shehata ve ark. 2020, Irigoiti ve ark. 2021, Ibrahim ve Alqurashi 2022). Ayrıca yüksek antioksidan kapasiteye sahip propolisler yüksek polen içeriğine de sahiptir (Çalışkol 2013). Propolisin antioksidan aktivitesi vitamin C'den daha güçlüdür (Ünal ve ark. 2020). Propolisin yapısındaki flavonoid bileşikler içerisindeki kuersetin en yüksek radikal temizleme özelliğine sahip bileşendir (Memmedov ve ark. 2017, Cui ve ark. 2021). Propolis içerisindeki bu bileşenler serbest radikalleri temizleyerek ve metal iyonlarını şelatlayarak antioksidan aktivite göstermektedir (Memmedov ve ark. 2017, Cui ve ark. 2021, Ibrahim ve Alqurashi 2022). Ayrıca propolis içerisindeki flavonoidler süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazı (GSH-PX) iyileştirmektedir, lipid peroksidasyonunu engellemektedir ve malondialdehit (MDA) içeriğini azaltmaktadır (Cui ve ark. 2021). Propolisin ana bileşenlerinden birisi olan CAPE, reaktif oksijen türlerinin üretimini bloklamaktadır (Seven ve ark. 2007). CAPE'nin antioksidan etkisi galanginden daha güçlüdür (Ünal ve ark. 2020).

Propolisin, canlı organizmada, radyasyon ve diğer elektromanyetik etkenlerin oluşturabileceği oksidatif hasara karşı koruyucu ve tedavi edici amaçla uygulanmasının, bazı antioksidanların aktivitelerinde artışa yönelik olumlu etkilerinin olduğu düşünülmekte ve kullanılması tavsiye edilmektedir (Şimşek ve ark. 2017).

4.4. Propolisin antitümör-antikanser aktivitesi

Kanser, genetik bozukluk veya çevresel mutajenler ve bu mutajenlerin farklı etkileşimleri sonucu ortaya çıkan bir tür hastalıktır. Kanserle savaşmak için immünoterapi, radyoterapi, kemoterapi veya tümörün cerrahi olarak

çıkartılması gibi kullanılan tedavi yolları vardır (Memmedov ve ark. 2018). Propolis, mesane, böbrek, prostat, kolon, karaciğer, pankreas, meme, cilt, kan, omurilik ve beyin, boyun ve baş kanserleri gibi kanser türlerine karşı etkili olduğu yapılan araştırmalar ve çalışmalar sonucu ortaya konmuştur (Seven ve ark. 2007, Memmedov ve ark. 2018, Acun ve Gül 2020). Propolis antikanser özellikleri, hücre proliferasyonu ve büyümesinin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün durdurulması ve mitokondriyal stresin indüklenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla uygulanmaktadır (Sameni ve ark. 2021). Propolis antikanserojenik özellikleri, arttırılmış bağışıklık gözetimine, güçlendirilmiş antioksidan duruma, kanser kök hücre popülasyonlarındaki azalmaya, proliferasyonun baskılanmasına, antianjiyogeneze, spesifik onkojenik sinyal yollarının tıkanmasına, kemoterapötiklerin geliştirilmesine, tümör mikroçevresinin modülasyonuna ve ilaçların sebep olduğu yan etkilerin hafifletilmesine dayanmaktadır (Memmedov ve ark. 2018).

Propolis içinde bulunan farklı bileşiklerin antikanser etkileri ele alındığında, antikanser etkiye sebep olan etkenlerin metabolik yollara müdahale, hücre döngüsü tutukluğu ve apoptoz neticesinde gerçekleştiği ortaya konmuştur (Memmedov ve ark. 2018, Sameni ve ark. 2021). Propolis yapısındaki fenolik bileşenler ve flavonoidler oksijen radikallerinin etkisini önlemekte, immunodulasyonu sağlayıcı ve metabolik enzim düzenleyici etkileri ile antitümör etki göstermektedirler (Memmedov ve ark. 2018).

Propolis içindeki klerodan, diterpenoid, krizin, kuersetin, kafeik asit fenil ester (CAPE) ve kafeik asit kanser gelişimini engelleyen bileşenlerdir (Yılmaz ve ark. 2004, Seven ve ark. 2007, Memmedov ve ark. 2018, Azarshinfam ve ark. 2021, Cui ve ark. 2021). Ayrıca propolis içerisinde bulunan Artepillin C'nin apoptoz ve olgunlaşmamış mitoz ve çok fazla nekroz ile oluşan malign melanoma hücreleriyle kanser hücrelerinin sitotoksitesini indüklediği kanıtlanmıştır (Güney ve Yılmaz 2013, Memmedov ve ark. 2018, Azarshinfam ve ark. 2021).

Yapılan bir çalışmada radyoterapi uygulanan göğüs kanseri hastalarına takviye gıda olarak propolis uygulanarak propolis radyasyona karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Bir grup hastaya kemoterapiden sonra radyasyon tedavisi, diğer gruba ise radyasyon tedavisine ek olarak propolis takviyesi yapılmıştır. Takviye gıda olarak propolis alan hastalarda radyasyonun sebep olduğu DNA hasarının azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca demir, hemoglobin, trombosit ve beyaz hücre sayısının da arttığı tespit edilmiştir (Acun ve Gül 2020).

Propolis her kanser türünde olumlu etki göstermemektedir. Olumlu etkilerinin aksine olumsuz özellikler gösterdiği kanser türleri de vardır. Örneğin; propolis mesane kanseri üzerinde yüksek dozlarda kullanıldığı takdirde mutajen madde olarak mikronükleus (MN) oranını arttırmaktadır. Bu ise zararlı sonuçlar oluşturabilmektedir (Seven ve ark. 2007).

Propolis kanser tedavisinde tamamlayıcı destek tedavi olarak radyoterapi, kemoterapi ve konvansiyonel cerrahi eşliğinde sorumluluk ve etik anlayışı gözeterek, hekim kontrolünde, temkinli süre ve dozda kullanılmalıdır (Yücel ve ark. 2014).

Yapılan son çalışmalar propolisin karmaşık kimyasal bileşimiyle geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olduğunu ve yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesi için potansiyel bir doğal ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Memmedov ve ark. 2018, Sarıkahya ve ark. 2021).

4.5. Propolis genotoksik-antigenotoksik aktivitesi

Genotoksik maddelerin DNA'da oluşturduğu hasarlara genotoksisite denilmektedir (Atlı Şekeroğlu ve Şekeroğlu 2011). Genotoksik maddelerin DNA, kromozom ve nükleus yapısında meydana getirdikleri kromozom anormallikleri, DNA'daki kırıklar, eklentiler, genlerdeki mutasyonlar, anöploidi ve klastojenite gibi oluşan hasarlara ise genotoksik etki denilmektedir (Çelik 2016).

Canlılarda meydana gelen genetik hasarlar zamanla kanser, yaşlanma, genetik hastalıklar, doğum defektleri ve infertilite gibi sonuçlarla kendini göstermektedir (Atlı Şekeroğlu ve Şekeroğlu 2011). Toksik maddeler deney hayvanlarında *in vitro* ve *in vivo* olarak yaygın şekilde incelenmektedirler. Deney hayvanlarında yapılan genotoksisite incelemelerinin insanlarda da aynı etkiyi öngörme ihtimali yüksektir (Alakoç 2010). Genetik toksikoloji testlerinde ana hedef DNA molekülü olduğundan dolayı, elde edilen sonuçlar aynı zamanda insan sağlığı ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek problemlerin tahmininde de kullanılmaktadır. Bu nedenle bir türde DNA hasarı oluşturduğu bilinen bir kimyasal maddenin, diğer türlerde de benzer etkiler gösterebileceğini söylemek mümkündür. Bugün genotoksik etkilerin incelenmesi amacı ile; mikroorganizmalar, böcekler, bitkiler ve omurgalı hayvanlar üzerinde uygulanabilecek olan 200'den fazla kısa süreli test metodu bulunmaktadır (Könen 2007).

Propolis içindeki flavonoidler, sinamik asit esterleri, alifatik asit esterleri, hidrokarbonlar ve uçucu yağların, propolise yüksek bir antimutajenik özellik kazandırmaktadır (Tavares ve ark. 2006, Özcan 2011). Propolis etkilerini açıklayabilmek için antioksidan özelliğine göre yorum yapılabilir. Antioksidanlar mutasyon oranını çeşitli mekanizmalar yoluyla azaltabilirler:

- 1) DNA'daki nükleofilik bölgelere bağlanmak için elektrofilik bir mutajenle yarışır,
- 2) Serbest radikalleri ortadan kaldırıp, oksidasyonu engellemek yoluyla promutajenin biyoaktivasyonunu önler,
- 3) Promutajenin elektrofilik metabolitiyle tepkimeye girer ve mutajenik ajanı ortadan kaldırmış olur. Etil Metan Sülfonat (EMS) gibi doğrudan mutasyona sebep olan mutajenik ajanlara karşı birinci mekanizma devreye girer. İkinci ve üçüncü mekanizma ile promutajenlerin biyoaktivasyonu yoluyla mutasyon oranı azalır.

Propolisin antigenotoksik etkisi antioksidan özelliklerinden kaynaklanır. Bu etkisi yukarıda adı geçen mekanizmalardan, ikincisi yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Özcan 2011). Propolisin olası genotoksik-antigenotoksik etkileriyle ilgili literatürde birçok çalışma vardır. Bu literatürlerden bazıları aşağıda verilmiştir:

Tavares ve ark. (2006), Çin hamsteri yumurtalık hücrelerini kullanarak Brezilya yeşil propolisinin mutajenik ve antimutajenik etkilerini değerlendirmişler ve kromozom aberasyonlarının frekansını ve mitotik indeks gibi parametreleri analiz etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar, test edilen en yüksek propolis konsantrasyonunun bir yandan kromozom aberasyonlarının frekansında küçük ama önemli bir artış gösterdiğini, diğer yandan test edilen en düşük konsantrasyonun kromozom hasarını önemli ölçüde azalttığı göstermiştir. Bu sonuçlar, propolisin daha yüksek konsantrasyonlarda genotoksik olduğunu, daha düşük konsantrasyonlarda ise antigenotoksik olduğunu göstermektedir.

Ozkul ve ark. (2006), Bursa propolisinin insan lenfositlerindeki *in vitro* genotoksik potansiyelini kardeş kromatit değişimi (SCE) testiyle araştırmışlardır. On sağlıklı (beş kadın ve beş erkek), sigara içmeyen ve alkol

kullanmayan gönüllüden kan örnekleri olarak inkübe etmiş ve bu örnekleri artan konsantrasyonlarda propolise (5, 25, 50 ve 250 mg/ml) maruz bırakmışlardır ve ortalama SCE oranlarını 10.398–21.522 tespit etmişlerdir. Kontrol ve maruz kalan hücreler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuş ($p < 0.05$), artan SCE oranları, propolisin yüksek konsantrasyonlarda genotoksik etkileri olabileceğini göstermiştir.

Pereira ve ark. (2008), Brezilya yeşil propolisinin *in vivo* mutajenitesine ilişkin veri eksikliğini vurgulamışlar ve bu doğal ürünün DNA'ya zarar verme kapasitesini, periferik kanda alkalın Single cell gel electrophoresis-tek hücreli jel elektroforez deneyi (SCGE assay-COMET assay) ve Mikronükleus (MN) testi kullanarak değerlendirmişlerdir. MN testi ve SCGE deneyleri, yeşil propolisin farelerin periferik kan hücrelerinde DNA hasarında artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen dozlar ve sonuçlar göz önüne alındığında, yeşil propolisin akut tüketimi, farelerin kan hücreleri üzerinde bazı mutajenik etkiler üretmiştir.

Demir (2010), fibroblast hücre serileri kullanılarak Trabzon propolisinin etanolik ekstraktlarının 50 µg/ml' lik konsantrasyonda, H₂O₂'le indüklenmiş DNA hasarı üzerine etkisini COMET testiyle incelemiştir. Hücrelerin, 50 µg/ml etanolik propolis ekstraktıyla; genotoksik ajandan önce, genotoksik ajanla aynı anda ve genotoksik ajandan sonra muamelesi sonucu DNA hasarındaki azalma oranı sırasıyla; %96, %98.92 ve %99.84 olarak saptamıştır. Sonuç olarak propolisin etanolik ekstraktlarının; fibroblast hücre serilerinde, H₂O₂ kaynaklı DNA hasarını engellediği ve antigenotoksik aktiviteye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bayram ve ark. (2016), Hakkâri bölgesinden toplanan propolis ekstraktının AFB1'e (Aflatoxin B1) karşı insan lenfosit hücrelerinde *in vitro* olarak antisitotoksik ve antigenotoksik etkileri araştırmışlardır. Propolisin kimyasal içeriği GC-MS (Gaz kromatografi- Kütle spektrometre) kullanılarak araştırılmış ve yüksek oranda flavonoid içeriği belirlenmiştir. Mutajenite test sonuçları AFB1'in SCE frekansını arttırdığını ve DNA hasarına neden olduğunu göstermiştir. Propolis ise *in vitro* ortamda AFB1'e karşı insan lenfositlerinde güçlü antimutajenik etki göstermiş ve SCE frekansını azaltmıştır. Buna ek olarak propolisin sitotoksik ve antisitotoksik etkisi LDH (Laktat dehidrogenaz) enzim salınım testi ile belirlenmiştir. Testler sonucunda propolisin AFB1'e karşı antisitotoksik ve antigenotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür.

4.6. Propolisin antialerjik aktivitesi

Propolis ve bileşenleri alerjik enflamatuvar reaksiyonları da baskılamaktadır (Kashiwakura ve ark. 2021). Propolisin yapısında bulunan kaempferol ve krisin gibi bileşikler, bazofil ve mast hücrelerini etkileyerek antialerjik etki göstermektedir. Propolis içerisinde bulunan bioflavonoidler alerjik reaksiyon oluşturacak kimyasallara karşı bariyer oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada farelerde adhezyon moleküllerini azaltıp karaciğer ve sinir hücre hasarını azalttığı gösterildiğinden septik şok tedavisinde kullanılabilirliği öngörülmektedir (Ünal ve ark. 2020). Brezilya propolisinin Cry j 1 (Cryptomeria japonica polen alerjeni) ile indüklenen sitokin üretimini ve alerjik rinitli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinden, sisteinil-lökotrienler ve histamin salınımını engellediği bildirilmiştir. Ayrıca propoliste bulunan CAPE, reaktif oksijen türlerinin aracılık ettiği MAPK/Akt (Mitogen-Activated Protein Kinase/Akt PKB-protein kinase B olarakta

bilinir) yolu aktivasyonunu baskılayarak astımlı farelerde hava yolu inflamasyonunu inhibe etmektedir ve buna ek olarak insan akciğer fibroblastlarında STAT6 (Signal transducer and activator of transcription 6)'nın IL-4/TNF-α (interleukin-4/Tumour necrosis factor alpha) kaynaklı eotaksin üretimini ve fosforilasyonunu modüle etmektedir. Propoliste önemli bir flavonoid bileşen olan pinocembrin ise NF-κB (Nuclear Factor kappa B) yolunu baskılamaktadır ve antijen kaynaklı hava yolu iltihabını hafifletmektedir (Kashiwakura ve ark. 2021).

5. Sonuç

Propolis elde edildiği coğrafi bölgenin şartlarına, bitki kaynaklarına göre farklı içeriklere sahiptir. Her propolisin kimyasal yapısı bu nedenle aynı değildir. Aynı şekilde biyolojik aktiviteleri de farklı olabilir. Bu yüzden propolisin işlenmesi, pazarlanması, tüketimi ve tıpta kullanımı çok farklı disiplinlerin birlikte çalışmasını gerektirmektedir. Propolisin etkilerini belirleyebilmek, biyolojik aktivitelerini gözlemek amacıyla genelde hayvanlar üzerinde deneyler yapılmaktadır. Bu deneyler sonucunda da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Arı ürünleri günümüzde değişik hastalıklara karşı koruyucu ve tıbbi tedaviyi tamamlayıcı olan özellikleriyle şifa kaynağı olarak görülmektedir. Propolis ise bir ilaç değildir. Tıpta tıbbi tedaviyi desteklemek amacıyla doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Ülkemiz büyük bir arıcılık potansiyeline sahiptir. Kaliteli ve çeşitli arı ürünlerinin üretilmesiyle birlikte doktor gözetiminde klinik uygulamaların ve araştırmaların gerçekleştirileceği apiterapi merkezlerinin kurulması büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Abdellatif MM, Elakkad YE, Elwakeel AA, Allam RM, ve Mousa MR (2021). Formulation and characterization of propolis and tea tree oil nanoemulsion loaded with clindamycin hydrochloride for wound healing: In-vitro and in-vivo wound healing assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal* **29**:1238-1249.
- Acun S, ve Gül H (2020). Fonksiyonel bir ürün olan propolisin sağlık üzerine etkisi. *Uludağ Arıcılık Dergisi* **20**:189-208.
- Alakoç C (2010). Gazaltı kaynağından çıkan gazlara maruz kalan kişilerin periferik kan lenfositlerindeki mitotik indeks, replikasyon indeksi ve mikronükleus parametrelerinin değerlendirilmesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yozgat.
- Albayrak S, ve Albayrak S (2008). Propolis: doğal antimikrobiyal madde. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **37**:201-215.
- Aldemir O, ve Memmedov H (2019). Propolisin bileşenlerinden olan kafeik asit fenil esterinin antiinflamatuvar etkileri. *Arıcılık Araştırma Dergisi* **11**:43-47.
- Almuhayawi MS (2020). Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi journal of biological sciences* **27**:3079.
- Atlı Şekeroğlu Z, ve Şekeroğlu V (2011). Genetik toksisite testleri. *TÜBAV Bilim Dergisi* **4**:221-229.
- Aydın E, Hepokur C, Mısır S, ve Yeler H (2018). Effects of propolis on oxidative stress in rabbits undergoing implant surgery. *Cumhuriyet Dental Journal* **21**:136-144.
- Azarshinfam N, Tanomand A, Soltanzadeh H, ve Rad FA (2021). Evaluation of anticancer effects of propolis extract with or without combination with layered double hydroxide nanoparticles on Bcl-2 and Bax genes expression in HT-29 cell lines. *Gene Reports* **23**:101031.

- Bayram S, Bayram NE, Gerçek YC, ve Sorkun K (2016). Anticytotoxic and antimutagenic effects of propolis on human lymphocytes *in vitro*. *Mellifera* **16**:38-46.
- Bouchelaghem S (2021). Propolis characterization and antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*: a review. *Saudi journal of biological sciences*.
- Bozkuş TN, Değer O, ve Yaşar A (2021). Chemical characterization of water and ethanolic extracts of turkish propolis by HPLC-DAD and GC-MS. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **44**:77-86.
- Campoccia D, Ravaioli S, Santi S, Mariani V, Santarcangelo C, De Filippis A, Montanaro L, Arciola CR, ve Daglia M (2021). Exploring the anticancer effects of standardized extracts of poplar-type propolis: *In vitro* cytotoxicity toward cancer and normal cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **141**:111895.
- Conte FL, Pereira AC, Brites G, Ferreira I, Silva AC, Sebastiao AI, Matos P, Pereira C, Batista MT, Sforcin JM, ve Cruz MT (2022). Exploring the antioxidant, anti-inflammatory and antiallergic potential of Brazilian propolis in monocytes. *Phytomedicine Plus*.
- Coşkun P, ve İnci H (2020). Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral ve antioksidan aktivitesi. *ISPEC Journal of Agricultural Sciences* **4**:1053-1070.
- Cui J, Duan X, Ke L, Pan X, Liu J, Song X, Ma W, Zhang W, Liu Y, ve Fan Y (2021). Extraction, purification, structural character and biological properties of propolis flavonoids: a review. *Fitoterapia*:105106.
- Çalışkol MM (2013). Azerbaycan yöresine ait propolis örneklerinin antioksidan özelliklerinin belirlenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Çelemlı ÖG, Temizer İK, Gölşan Z, ve Sorkun K (2016). *Castanea sativa*; a source of turkish propolis: plant anatomy, palynology and chemistry. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry* **44**:7-14.
- Çelik B (2016). Türkiye'deki yabancı *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst'ın genotoksik-antigenotoksik etkilerinin tavuk yumurtası mikronükleus testiyle belirlenmesi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Çelik K, Demir E, Baytekin H, Yılmaz M, Kroll B, Palkova Z, Dautarte A, Slupczynska M, Kalmış H, Çelik H, Çömez Yİ, Saran MS, ve Özcan MA (2017). Apiterapi el kitabı, Ankara.
- Demir S (2010). Propolis ekstraktlarının fibroblast hücre serilerinde H₂O₂ ile uyarılmış DNA hasarı (genotoksisite) üzerine etkisinin comet assay yöntemi ile araştırılması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Doğan N, ve Hayoğlu İ (2012). Propolis ve kullanım alanları. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi* **16**:39-48.
- Ertürk Ö, ve Güler N (2013). Halk ilaçlarında propolisin tarihi kullanımı ile onun biyolojik aktivitesi ve kimyasal kompozisyonu. *Uludağ Arıcılık Dergisi* **13**:33-40.
- Ghisalberti E (1979). Propolis: a review. *Bee world* **60**:59-84.
- Gülbol Duran G (2007). *In vitro* koşullarda propolisin antibakteriyel, antifungal ve leiyşmanyasidal etkilerinin araştırılması, Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antakya/Hatay.
- Güney F, ve Yılmaz M (2013). Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral, antitümör, antifungal ve antioksidan aktivitesi. *Arıcılık Araştırma Dergisi* **10**:25-28.
- Güzeller E, Yüksel PI, Yaman BK, Sipahi H, Çelik C, Kırmızıbekmez H, Aydın A, ve Yeşilada E (2021). Comparison of antioxidant and anti-inflammatory activity profiles of various chemically characterized Turkish propolis sub-types: which propolis type is a promising source for pharmaceutical product development? *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **203**:114196.
- Hirata Y, Motoyama M, Kimura S, Takashima M, Ikawa T, Oh-Hashi K, ve Kamatari YO (2021). Artepillin C, a major component of Brazilian green propolis, inhibits endoplasmic reticulum stress and protein aggregation. *European journal of pharmacology* **912**:174572.
- Ibrahim MEE-D, ve Alqurashi RM (2022). Anti-fungal and antioxidant properties of propolis (bee glue) extracts. *International Journal of Food Microbiology* **361**:109463.
- Irigoit Y, Navarro A, Yamul D, Libonatti C, Tabera A, ve Basualdo M (2021). The use of propolis as a functional food ingredient: a review. *Trends in Food Science & Technology* **115**:297-306.
- Kashiwakura J-i, Yoshihara M, Saitoh K, Kagohashi K, Sasaki Y, Kobayashi F, Inagaki I, Kitai Y, Muromoto R, ve Matsuda T (2021). Propolis suppresses cytokine production in activated basophils and basophil-mediated skin and intestinal allergic inflammation in mice. *Allergology International* **70**:360-367.
- Keskin M (2018). Alginat-propolis mikrokapsüllerin *in vitro* sindirim sisteminde salınımının ham propolis ile kıyaslanması. *Uludağ Arıcılık Dergisi* **18**:94-100.
- Kim CH, Kim MY, Lee S-W, ve Jang K-S (2019). UPLC/FT-ICR MS-based high-resolution platform for determining the geographical origins of raw propolis samples. *Journal of Analytical Science and Technology* **10**:1-12.
- Könen S (2007). Triflularin ve askorbik asit kombinasyonlarının *oreochromis niloticus* üzerindeki genotoksik ve antigenotoksik etkilerinin mikronükleus testi kullanılarak araştırılması, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Kuley E, Yazgan H, Özogul Y, Ucar Y, Durmus M, Özyurt G, ve Ayas D (2021). Effectiveness of Lactobacilli cell-free supernatant and propolis extract microcapsules on oxidation and microbiological growth in sardine burger. *Food Bioscience* **44**:101417.
- Kumova U (2002). Önemli bir arı ürünü: propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi* **2**:10-24.
- Laleni NC, Gomes PDC, Gkatzionis K, ve Spyropoulos F (2021). Propolis particles incorporated in aqueous formulations with enhanced antibacterial performance. *Food hydrocolloids for health* **1**:100040.
- Liao N, Sun L, Wang D, Chen L, Wang J, Qi X, Zhang H, Tang M, Wu H, ve Chen J (2021). Antiviral properties of propolis ethanolic extract against norovirus and its application in fresh juices. *LWT* **152**:112169.
- Memmedov H, Aldemir O, ve Aliyev E (2017). Propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar Etkisi. *Arıcılık Araştırma Dergisi* **9**:56-62.
- Memmedov H, Aldemir O, ve Aliyev E (2018). Propolisin antikanser etkisi. *Arıcılık Araştırma Dergisi* **10**:20-27.
- Mizuno S, Miyata R, Mukaide K, Honda S, Sukito A, Sahlan M, Taniguchi T, ve Kumazawa S (2021). New compound from the plant origin of propolis from Lombok, Indonesia and its antibacterial activity. *Results in Chemistry*:100276.
- Neto JC, Paulino ET, Rodrigues AKB, da Silva JCG, Bernardino AC, dos Santos Oliveira JM, do Nascimento TG, de Souza Oliveira W, Santos JCC, ve Smaniotta S (2022). Cardioprotective effect of hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Phytomedicine Plus* **2**:100190.

- Onur E, Gökmen GG, Nalbantsoy A, ve Kışla D (2022). Investigation of the supportive therapy potential of propolis extract and Lactobacillus acidophilus LA-5 milk combination against breast cancer in mice. *Cytokine* **149**:155743.
- Ozkul Y, Eroglu HE, ve Ok E (2006). Genotoxic potential of Turkish propolis in peripheral blood lymphocytes. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* **61**:638-640.
- Özcan PÖ (2011). Propolisin antimutajenik etkilerinin Drosophila melanogaster'de araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Peixoto M, Freitas AS, Cunha A, Oliveira R, ve Almeida-Aguiar C (2021). Antioxidant and antimicrobial activity of blends of propolis samples collected in different years. *LWT* **145**:111311.
- Pereira AD, de Andrade SF, de Oliveira Swerts MS, ve Maistro EL (2008). First *in vivo* evaluation of the mutagenic effect of brazilian green propolis by comet assay and micronucleus test. *Food and chemical toxicology* **46**:2580-2584.
- Pilario KE, Tielemans A, ve Mojica E-RE (2022). Geographical discrimination of propolis using dynamic time warping kernel principal components analysis. *Expert Systems With Applications* **187**:115938.
- Rocha MP, Amorim JM, Lima WG, Brito JCM, ve da Cruz Nizer WS (2021). Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*:114939.
- Rushdi AI, Adgaba N, Bayaqoob NI, Al-Khazim A, Simoneit BR, El-Mubarak AH, ve Al-Mutlaq KF (2014). Characteristics and chemical compositions of propolis from ethiopia. *SpringerPlus* **3**:1-9.
- Salleh SNAS, Hanapih NAM, Johari WLW, Ahmad H, ve Osman NH (2021). Analysis of bioactive compounds and chemical composition of malaysian stingless bee propolis water extracts. *Saudi journal of biological sciences* **28**:6705-6710.
- Sameni HR, Yosefi S, Alipour M, Pakdel A, Torabizadeh N, Semnani V, ve Bandegi AR (2021). Co-administration of 5FU and propolis on AOM/DSS induced colorectal cancer in BALB-c mice. *Life Sciences* **276**:119390.
- Sarıkahya NB, Gören AC, Okkalı GS, Çöven FO, Orman B, Kırıcı D, Yücel B, Kışla D, Demirci B, ve Altun M (2021). Chemical composition and biological activities of propolis samples from different geographical regions of Turkey. *Phytochemistry Letters* **44**:129-136.
- Seven İ, Taylan A, ve Seven PT (2007). Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* **18**:79-84.
- Shehata MG, Ahmad FT, Badr AN, Masry SH, ve El-Sohaimy SA (2020). Chemical analysis, antioxidant, cytotoxic and antimicrobial properties of propolis from different geographic regions. *Annals of Agricultural Sciences* **65**:209-217.
- Silva MP, Silva TM, Mengarda AC, Salvadori MC, Teixeira FS, Alencar SM, Luz Filho GC, Bueno-Silva B, ve de Moraes J (2021). Brazilian red propolis exhibits antiparasitic properties *in vitro* and reduces worm burden and egg production in a mouse model harboring either early or chronic Schistosoma mansoni infection. *Journal of Ethnopharmacology* **264**:113387.
- Silveira MAD, De Jong D, Berretta AA, dos Santos Galvão EB, Ribeiro JC, Cerqueira-Silva T, Amorim TC, da Conceição LFMR, Gomes MMD, ve Teixeira MB (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: a randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **138**:111526.
- Song M, Wang K, Lu H, Yan S, Wu L, ve Xue X (2021). Composition and distribution of α -dicarbonyl compounds in propolis from different plant origins and extraction processing. *Journal of Food Composition and Analysis* **104**:104141.
- Soós Á, Bódi É, Várallyay S, Molnár S, ve Kovács B (2022). Element composition of propolis tinctures prepared from hungarian raw propolis. *LWT* **154**:112762.
- Sorucu A, ve Oruç HH (2019). Determination of biologically active phenolic compounds in propolis by LC-MS/MS according to seasons and altitudes. *Journal of Food Measurement and Characterization* **13**:2461-2469.
- Şimşek H, Kaya E, ve Özçelik M (2017). Radyasyona maruz bırakılan ratlarda lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidan parametreler üzerine propolisin etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi* **12**:296-303.
- Tavares DC, Barcelos GRM, Silva LF, Tonin CCC, ve Bastos JK (2006). Propolis-induced genotoxicity and antigenotoxicity in chinese hamster ovary cells. *Toxicology in vitro* **20**:1154-1158.
- Ünal M, Öztürk O, Selçuk MY, ve Oruç MA (2020). Propolis-literatür ne diyor? *Bozok Tıp Dergisi* **10**:215-223.
- Vadillo-Rodríguez V, Cavagnola MA, Pérez-Giraldo C, ve Fernández-Calderón MC (2021). A physico-chemical study of the interaction of ethanolic extracts of propolis with bacterial cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **200**:111571.
- Vică ML, Glevitzky M, Tit DM, Behl T, Hegheduş-Mîndru RC, Zaha DC, Ursu F, Popa M, Glevitzky I, ve Bungău S (2021). The antimicrobial activity of honey and propolis extracts from the central region of Romania. *Food Bioscience* **41**:101014.
- Yıldırım Z, Hacıevliyagil S, Kutlu NO, Aydın NE, Kürkçüoğlu M, Iraz M, ve Durmaz R (2004). Effect of water extract of Turkish propolis on tuberculosis infection in guinea-pigs. *Pharmacological Research* **49**:287-292.
- Yılmaz L, Özcan Yılsay T, ve Akpınar Bayazit A (2004). Propolisin kimyasal bileşimi, biyolojik özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkisi. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi* **6**:34-38.
- Yücel B, Topal E, Akçiçek E, ve Kösoğlu M (2014). Propolisin insan sağlığına etkileri. *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi* **24**:41-49.