

Propolis ve Sağlık Üzerine Etkileri

Aylin Seylam Küşümler , Ayça Çelebi  ✉

İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Tuzla, İstanbul

Geliş Tarihi (Received): 18.06.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 02.01.2021

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): ayccelebi@outlook.com.tr (A. Celebi)

☎ 0 216 677 1630 📠 0 216 677 1647

ÖZ

Propolis, bal arıları tarafından bitkilerden özellikle de çiçek ve tomurcuklardan toplanan belirli miktarda balmumu ve reçine karışımı ve esansiyel yağları içeren ve kovan içerisinde birçok amaca uygun olarak kullanılan doğal bir arı ürünüdür. İnsan sağlığı üzerinde yapılan çalışmalarda antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-tümör, anti-inflamatuvar başta olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Son beş yıla dönük çalışmalara bakıldığında, propolis ve yapısında bulunan kafeik asit bileşeninin antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu, bağışıklık sistemi ve diğer sağlık durumları üzerine etki gösterdiği gözlenmiştir. Özellikle stres ve inflamatuvar sitokin artışının olduğu mekanizmalarda kafeik asit bileşeninin mekanizmadaki etkin enzimlerin inhibisyonunu sağladığı gözlenmiştir. Bağışıklık sistemi üzerine etkili olabilmesi için alınması gereken doz konusunda tam netlik olmasa bile yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda belirlenen günlük alımda güvenilir olan doz 70 mg/kg olup, 15 g üstü alım toksik doz olarak belirlenmiştir. Propolisin bağışıklık sistemi üzerine etkisi, yan etkileri ve güvenilir dozu ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Önümüzdeki dönemlerde yapılan çalışmalarla birlikte bağışıklık sistemi üzerindeki etkinlik mekanizmaları ve doz konusundaki bilgiler kanıt düzeyinde anlamlılık kazanacaktır. Buna bağlı olarak propolisin başta bağışıklık sistemi ve bütüncül olarak insan sağlığına etkilerinin tanımlanması önemlidir. Bu çalışmanın amacı; propolisin özellikleri, tüketim dozu ve insan sağlığı üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmaların özetlenerek, aktarılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Propolis, Antioksidan, İnsan sağlığı

Propolis and Effects on Human Health

ABSTRACT

Propolis is a natural product collected by honeybees from plants, especially their flowers and buds, by mixing with wax and resin, and used for various purposes in hive. Several scientific studies have shown that propolis can be used to treat various diseases in conventional medicine since ancient times and has biological activities such as antioxidant, antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory. Studies in the last five years have shown that phenolic compounds especially caffeic acid esters (CAPE) in propolis have high antioxidant and anti-inflammatory activity levels. Especially, some studies have demonstrated that CAPE may inhibit oxidative stress mechanisms and suppress cytokine production. To ensure its effectiveness on human immune system, even though its effective intake dose is not clear, its reliable dose is 70 mg/kg, and any intake above 15 g is regarded as a toxic dose. Studies on propolis and its efficacy, side effects and reliable dose are increasing day by day, especially its effect on human immune system. In future studies, the mechanisms of its activity on immune system and more information on its effective doses are going to be significant at the level of evidence. Accordingly, it is important to define the effects of propolis on human immune system and overall health. In this study, it is aimed to summarize the studies on the properties of propolis, its consumption dose and its effects on human health.

Keywords: Propolis, Antioxidant, Human health

GİRİŞ

Geçmişten günümüze, tüketicilerin gıda endüstrisinin ve bilim insanlarının insan sağlığının korunmasında etkili olabileceğine inanılan, alternatif tıbbın da getirdiği gıda takviyelerine ilgisi artmıştır. Sağlıklı ve dengeli beslenme hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme bireyin makro besin öğelerini gerektiği kadar almasının yanında mikro besin öğelerinin de vücut işlevlerini sağlayabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Son beş yıla dönük yapılan çalışmalarda gıda takviyeleri üzerine bağışıklık sistemini güçlendirmek amacıyla yeni ürünlerin üretilmesi ve geliştirilmesinde önemli bir yol katedilmiştir. Bal ve bal kaynaklı ürünlerin bağışıklık sistemi, kalp ve damar hastalıkları, diyabet ve metabolik sendrom hastalıklarına kadar pek çok hastalıkta olumlu sonuçlarının elde edilmesi üzerine bu konu hakkında yapılan çalışmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Özellikle bal ürünlerinden propolisin içerdiği fenolik bileşenlerin antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliğinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi en fazla çalışılan konular arasında yer almıştır [1]. Elde edilen bulguların çoğunlukla propolisin insan sağlığına bütüncül olarak yaklaştığı ve özellikle bağışıklık sistemi üzerine yapılan çalışmalarda mekanizmasını daha belirgin gösterdiği vurgulanmıştır. Bu derlemenin amacı; propolisin genel özellikleri ve tüketim dozuyla birlikte insan sağlığı üzerine etkinliğinin gösterildiği bilimsel çalışmaların genel anlamıyla bir özeti aktarılmasıdır.

PROPOLİS

Propolis; çam, kozalaklı salgılar, reçineler, kavak, müsülaj ve yaprak tomurcukları gibi çeşitli bitkilerden bal arıları tarafından toplanan doğal bir maddedir. Propolis sözcük anlamına bakıldığında kökenini Yunanca'dan alan "pro"; önünde veya giriş ve "polis"; topluluk veya şehir anlamına gelmektedir [1]. Propolis bal arıları tarafından kovanlarında meydana gelen çatlakları onarmak ve sızdırmaz hale getirmek için büyük bir özenle toplanır ve kovana getirilir. Arıların propolis oluşturmasının temel amacı; arı kovanının mikrobiyal enfeksiyonlardan ve davetsiz misafirlerden

korunmasının sağlanması için antiseptik olarak kullanılmasıdır. Arılar için büyük öneme sahip olan propolis, geleneksel ve alternatif tıpta, hastalık tedavisinde ve bağışıklık sisteminin desteklenmesinde kullanılmaktadır. Propolisin kimyasal bileşimi; bitki kaynaklarına, coğrafi bölgeye ve mevsimlere göre farklılık göstermektedir. Yapılan analizler sonucunda propolisin içeriğinde 300'den fazla bileşik tanımlanmış olup bunlar; fenolik bileşikler, aromatik asitler, uçucu yağlar, balmumu ve amino asitler olarak adlandırılmaktadır. Propolis biyoaktivitesinin temelini fenolik bileşiklerinden başlıca flavonoidler ve hidrosinamik asit türevleri oluşturmaktadır [2]. Günümüzde yapılan çalışmalarda propolisin üzerinde durulan özellikleri arasında anti-bakteriyel, anti-inflamatuvar, anti-viral, antioksidan, anti-protozoal, anestezik, anti-tümöral, anti-kanserojenik, anti-mantar, antiseptik, anti-hepatotoksik olarak sitotoksik aktivitesi gibi birçok özelliğinin bulunduğu doğrultusunda çalışmalar mevcuttur [3].

Propolisin Kimyasal Yapısı

Propolis, arı ürünlerinin önemli bir çeşididir. Esas olarak reçine, balmumu, uçucu yağlar, polen ve diğer organik bileşiklerden oluşur. Fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehitler ve alkoller propoliste bulunan önemli organik bileşiklerdir [4]. Propolis yapısında bulunan on iki farklı flavonoid, elektroforez yöntemi ile tespit edilmiştir. Bunlar; pinosebrin, akasetin, krisin, bisabolol, luteolin, kaempferid, apigenin, luteolin, kuersetin, artepilin C, galangin ve kuersetin olup ayrıca propolis özütleri iki fenolik asit (kafeik asit ve sinamik asit) ve resveratrol adı verilen bir stilben türevi de içermektedir [5-7]. Tablo 1'de ise propolisin fenolik kimyasal içeriğine ve tanımlanan bileşik sayısına detaylı değinilerek içeriğinin zenginliği kanıtlanmıştır. Fenolik içeriğinde tanımlanan bileşikler; hidroksiflavonlar, hidroksiflavononlar, kalkonlar, benzoik asit ve türevleri, asitler, esterler, benzaldehit türevleri, sinamil alkol, sinamik asit ve türevleri, diğer asit ve türevleri, alkoller, ketonlar, fenoller ve heteroantik bileşikler, terpen ve seskiterpen alkol ve türevleri, alifatik hidrokarbonlardır.

Tablo 1. Propolisin fenolik kimyasal içeriği [7]
Table 1. Phenolic chemical content of propolis [7]

Gruplar	Tanımlanan Bileşik Sayısı
Flavonoidler	38
Hidroksiflavonlar	27
Hidroksiflavononlar	11
Kalkonlar	2
Benzoik asit ve türevleri	12
Asitler	8
Esterler	4
Benzaldehit türevleri	2
Sinamil alkol, Sinamik asit ve türevleri	14
Diğer asit ve türevleri	8
Alkoller, Ketonlar, Fenoller ve Heteroantik bileşikler	12
Terpen ve Seskiterpen alkol ve türevleri	7
Seskiterpen ve triterpen hidrokarbonlar	11
Alifatik hidrokarbonlar	6

Propolis ayrıca B1, B2, B6, C ve E vitaminler gibi önemli vitaminleri ve magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve demir (Fe) gibi vücut için önemli mineralleri de içermektedir [5]. Ek olarak, propoliste süksinik dehidrojenaz, glikoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz (ATPaz) ve asit fosfataz gibi enzimler bulunur. Bu enzimler hücrelerin yaşamsal işlevlerini gerçekleştirebilmesi için önemli enzimlerdir [7]. Propolis kimyasal bileşenleri iklime göre değişiklik gösterebilmektedir; ılıman iklimde üretilen propolis çeşitlerinde krisin, galangin, pinosembirin ve pinobanksin tespit edilmiştir. Tropikal bölgelerde bulunan propolis kimyasal bileşimi fenil-propanoidleri (artepillin C) içerirken, Pasifik ve Afrika iklim bölgelerinde bulunan propolis karakteristik bileşikler olarak geranil flavanonları içerir. Propolis rengi, reçinenin kaynağına bağlı olarak açık sarıdan koyu kahverengiye doğru farklılık gösterebilmektedir. Propolis yapı bakımından sıcaklığa göre de değişiklik göstermektedir. 25-45°C sıcaklıklarda, yumuşak, esnek ve çok yapışkan bir formda, 15°C'den az sıcaklıklarda kısmen donmuş olup, sert ve kırılabilir bir hale gelmektedir. 45°C'nin üzerinde yapışkanlığı artar, 60-70 °C'de sıvı hale geçer. Fakat bazı örneklerde erime noktası 100°C'yi bulabilmektedir. Saf propolis üretilmesi için toplanacak kovanın bulunduğu alan, çevrede çeşitli nedenlerle kullanılan boya, metal malzemeleri, propolis toplanmasında kullanılan metal kaşık, metal kaplar, çivi ve benzeri madde, kullanılan propolis tuzaklarının yapıldığı madde, propolis depolandığı kap ve ortam propolise ağır metallerin karışmasına neden olmakta ve kalitesine etki etmektedir [8].

PROPOLİS VE HASTALIKLARIN TEDAVİSİ İLE İLİŞKİSİ

Propolis, anti-tümör, antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar ve immünolojik etkileri antik çağlardan itibaren geleneksel tıpta kullanılan doğal bir üründür. Propolis biyolojik aktivitelerde önemli rol oynamasının temeli yapısındaki çeşitli flavonoid bileşenleridir.

Antioksidan Etkisi

ılıman iklimde yetişen propolis ana bileşen olarak kafeik asit fenil ester (CAPE) içermektedir. CAPE, propolis aktif bir bileşendir ve güçlü bir antioksidan özelliği sahiptir. CAPE; lipoksijenaz, siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 (COX-1, COX-2) glutatyon S-transferaz ve ksantin oksidaz gibi çeşitli enzim aktivitelerini önleme özelliği gösterir. Ayrıca propolis ve bileşenleri nükleer transkripsiyon faktörü-kB (NF-kB) aktivasyonunun güçlü ve spesifik bir inhibitördür [9]. Propolis antioksidan aktivitesi, oksidatif stres ürünlerinin artışı azaltabilmektedir. Özellikle endojen antioksidan sistemindeki süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz (CAT) enzimlerinin etkinliğini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda propolis oksidatif stres biomarkeri olan malondialdehit (MLA) konsantrasyonunu azalttığı gözlenmektedir [10]. CAPE kanser olmayan normal dokularda kemo-terapötik ilaçlara bağlı toksik etkiyi azaltabilir. Apoptoz yani programlanmış hücre ölümleri dahil olmak üzere çeşitli

mekanizmaları indükleyerek kemoterapötik ilaçların kanser hücrelerindeki toksitesini artırabilir. Laboratuvar ortamında yapılan deneysel bir çalışmada CAPE ve türevlerinin sentezi yapılarak kanser hücreleri üzerindeki etkisi ve mTOR aktivasyonu gözlenmiştir. mTOR, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ilişkili protein kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazdır. mTOR başta hücre büyümesi, metabolizması ve proliferasyonu dâhil olmak üzere bir dizi hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde ve hücre homeostazinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kanserde önemli olduğu saptanan temel yollarından biri de (PI3K) /AKT kinaz yarı iletim yoludur. Bu yolağın sıklıkla kanserde işleyişi bozulur ve bu yüzden de mTOR önemli bir anti-tümör hedef olmuştur. Sonuçlara bakıldığında, CAPE'in mTOR aktivasyonundan NF-kB ve PI3K'ye kadar çeşitli yarı yollarını, *in vitro* ve *in vivo* ortamda normal hücrelere karşı toksite olmadan düzenlediği bildirilmiştir [11, 12]. Yapılan çalışmalarda, propolis antioksidan aktivitesinin serbest radikalleri yakalama özelliğine sahip olduğu ve bu sayede propolis antioksidan potansiyelinin hücre içindeki mekanizmalarda etkili olduğu gösterilmiştir [13]. Yapılan çalışmalarda propolis etanol özütlerinin antioksidan ve radyoprotektörler gibi davrandığı, dokunun rejenerasyonunu uyardığı ve immüno-modülatör özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Başka çalışmalarda da yanıkların, venöz ülserasyonların, süpüratif osteitin ve artiritin yanı sıra postoperatif yara komplikasyonlarının tedavisinde de propolis antioksidan özelliğinden yararlandığı görülmektedir [14].

Anti-İnflamatuvar Etkisi

Propolis, miyeloperoksidaz (MPO), Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi üzerinde anti-inflamatuvar etkilere sahiptir. Bu anti-inflamatuvar aktivite, aktif flavonoidlerin ve sinamik asit türevlerinin varlığına bağlıdır. Propoliste bulunan polifenollerin kan damarlarını stabilize ettiği ve güçlendirdiği görülmüştür. Yapılan çalışmaların doğrultusunda propolis bileşiminde yer alan polifenolik bileşenler "kanama, ekimoz, varisli damarlar ve aterosklerozun tedavisi ve önlenmesi için kullanılabilir" sonucuna varılmıştır [15]. Yapılan *in vivo* çalışmalarda, romatoid artritli (eklem iltihabı) fareler üzerinde uygulanan propolis takviyesinin anti-inflamatuvar özelliğinin, prostoglandin sentezini önleyici etkisi sayesinde farelerde iyileşme gözlenmiştir. Propolis içerdiği yüksek miktarda polifenol içeriği ile kronik ve akut inflamasyon bulgularının azaltılmasında önemli rol oynamaktadır [16]. Propolis vazo-protetik aktivitesi, bakır iyonlarının çelasyonu ile ilişkilidir. Bakır iyonları hiyaluronik asidi depolimerize eder ve elastini de hidrolize uğratar. Bunun sonucunda damar endotelini güçlendiren ve geçirgenliği azaltan bir enzim olan hiyalüronidazın inhibisyonuna neden olur. Böylece kan damarlarının geçirgenliği, katekol-o-metiltransferazın inaktivasyonu ile katekolaminlerin metabolizmasını önlemesi sonucu olarak, dolaylı da olsa azaltılır. Bu özelliği propolis kalp ve tansiyon hastalarında alternatif ek bir tedavi olarak kullanılmasına imkân sağlamaktadır [17]. Polifenoller koroner dolaşım üzerinde de yararlı bir etki gösterir ve endotel nitrik oksit (NO) sentezinin

aktivitesi üzerinde olumlu bir etki yapar. Bu durum nitrik oksidin biyoyararlılığını artırarak vazodilatör bir etki sağlar ve hipertansiyonun önüne geçebilir. Yapılan son çalışmalarda propolis ve içerdiği flavonoidlerin anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) inhibisyonu, trombosit agregasyonunu ve tromboksan konsantrasyonunu azaltan vazodilatatör bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir [18]. 2003 yılında yapılan bir çalışmada kuarsetin, kaempferol ve rhamnetin gibi propoliste bulunan bazı flavonoidlerin, sitoplazmada hücre zarları boyunca kalsiyumun taşınmasını engellediği; vazodilatasyona ve kan basıncının düşmesine neden olduğu kaydedilmiştir. Ek olarak propolis özütlerinin periton içi uygulaması ile tedavi edilen farelerde indüklenen kardiyomyopati durumlarında kalp koruyucu etkileri olduğu gözlemlenmiştir [19].

Kan Şekeri ve Kan Yağ Seviyesi Üzerinde Düzenleyici Etkisi

Literatürde propolis ile ilgili yapılan çalışmalara göre, propolisin en iyi bilinen özelliklerinden biri anti-diyabetik aktiviteye sahip olmasıdır. Bazı çalışmalarda, propolisin sulu özütlerinin, interlökin-1- β (IL-1- β) inhibisyonunu ve NO sentaz üretimini indükleyen streptozotisin toksisitesine karşı pankreas β -hücrelerini önlemesi üzerine bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır [20]. Sprague-Dawley fare türünde yapılan kontrollü deney çalışmasında propolis özütleri oral olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak propolis verilen fare grubunun %38'inde kontrol grubuna göre kan şekerinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir [21]. 2014 yılında diyabetli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada propolisin, yağ peroksidasyonu önleyici ve serbest radikal oluşumunu engelleyici etkisinin yanı sıra, kan şekeri ve kan yağ düzeylerini pozitif olarak düzenleyebileceği görülmüştür [22]. Ayrıca diyabet ve propolis üzerinde yapılan son çalışmalarda diyabet kalp hastalıkları üzerinde olumsuz etki yaratırken, propolisin içeriğindeki CAPE bileşeninin diyabetin yaratacağı oksidatif stresin önüne geçebileceği ve antioksidan özelliği sayesinde SOD ve CAT yollarını önleyerek, oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [23]. 2007 yılında elde edilen sonuçları destekleyen bir diğer çalışmada fruktoz tüketen fareler üzerinde propolis tedavisinin anlamlı düzeyde plazma insülin seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ancak kan glukozu ve total kolesterol seviyesinde herhangi bir azalış kaydedilmemiştir. Araştırmada elde edilen bulgular propolisin insülin direnci gelişimini engelleyebileceği sonucunu göstermiştir [24]. 2010 yılında yapılan diğer bir çalışmada propolis ve anti-diyabetik etkisinin Hepg-2 geninin glukoneojenik enzim olan glukoz-6-fosfataz ekspresyonu ile aktivitesi mekanizmalar üzerinden gözlemlenmiştir. Propolisin glukoz-6-fosfatazın ekspresyonunu ve enzimatik aktivitesini önemli ölçüde azalttığını ve tip-2 diyabetin tedavisi için potansiyel bir anti-diyabetik ajan olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Çin ve Brezilya'da diyabetik fareler üzerinde yapılan çalışmalarda oral propolis takviyesinin kilo kaybına ve yüksek kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesine destek olduğu görülmüştür [25]. Çin'de propolis ile tedavi edilen farelerde, tedavi edilmemiş diyabetik farelere kıyasla glikozitlenmiş hemoglobin seviyelerinde bir azalma

görülmüştür. Propolis verilen farelerde kan yağ düzey ölçümünde diyabetik fareler dislipidemi belirtileri göstermiştir. Ancak propolis ile tedavinin etkisinin toplam kolesterol seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir [26].

Anti-Fungal ve Anti-Viral Etkisi

Propolisin antiviral özelliği özütlerinin; bitkiler (salatalık mosaik, tütün benek, tütün kangren gibi), hayvanlar ve insanlar üzerinde virüslerin neden olduğu enfeksiyonların gelişmesinde engelleyici etkisi olduğu gözlenmiştir. Propolis, *in vitro* deneysel ortamda influenza virüsüne (tip A) karşı öldürücü etki göstermekte, sulu propolis özütleri ise çiçek hastalığı virüsünün etkisini 15 dakika içinde büyük oranda azaltmaktadır [27]. Propolisin, aralarında herpes simplex virüs (tip 1 ve 2), adenovirus tip 2, kabarcıklı ağız iltihabı virüsü ve poliovirus (tip 2)'nin de bulunduğu çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı laboratuvar ortamında etkili olduğu bildirilmiştir [28]. İnsan sağlığı açısından, bal arısı propolisi solunum yolu hastalıkları, grip, sinüzit, otitis, larenjit, bronşit, bronşiyal astım, kronik pnömoni ve akciğer tüberkülozu tedavisinde kullanılmıştır. Diş hekimliği alanında da yaygın olarak kullanılmaya başlanan propolis, bakteri, mantar ve virüsler üzerine etkilidir. Ayrıca yara, ülser, proteze bağlı stomatitis, aftöz stomatitis, periodontitis, gingivitis, diş hassasiyeti ve çürükler üzerine kullanılmaktadır [29]. 2007 yılında Ferreira ve ark. [30] propolisin etanol özütlerinin bazı bakteri türleri arasından *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces israelii* ve *Clostridium perfringens* gibi anaerobik bakteriler ve *E. faecalis* üzerine anti-bakteriyal etkinliği üzerinde çalışmalar yapmıştır. Sonuçlarda propolis çözeltisinin tüm mikroorganizmalar üzerine etkili olduğu gözlenmiş ve anti-bakteriyal özelliği kanıtlanmıştır.

Nöroprotektif Etkisi

Propolis ve bileşenleri diğer beyin dokularında meydana gelen oksidatif stres tahribatını önleyebilir. Sinir sistemi organlarından beyin dokusunda gözlenen oksidatif stres akut ve kronik yaralanmalara neden olur ve nöronal hasarın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Propolis ve türevleri antioksidan enzim aktivitelerini artırarak, yağ peroksidasyonunun oluşumunu azaltır. Serbest radikal oluşumunu önleyerek, radyasyona maruz kalan beyin dokusunda oksidatif stresi önlediği görülmektedir [31]. Fareler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda propolisin bileşenlerinden olan pinosembirin maddesinin fare beynini hem *in vivo* hem de *in vitro* iskemi-reperfüzyonun neden olduğu oksidasyona ve apoptozise karşı koruduğu ileri sürülmüştür [32]. 2014 yılında pinosembirin maddesi verilen Alzheimer riski taşıyan transgenik farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, deneklere her gün 40 mg/kg pinosembirin maddesi verilerek 12 hafta boyunca izlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde; Alzheimer hastalığında oluşan amiloid plakların ana bileşeni olan amino asit peptidlerinde azalış ve oksidatif stresin koruyucu bileşenlerinden olan glutatyon ve SOD aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [33]. Bunun yanında multipl skleroz, serebral arter tıkanıklık, Parkinson hastalığı, iskemi ve epilepsi gibi nörolojik hasta gruplarında propolisin antioksidan içeriğinin

kullanılması uygulanabilecek alternatif bir seçenektir. Dozunun ve etkinliğinin kesin olarak belirlenmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır [34].

Yara Tedavisi Üzerindeki Etkisi

Propolis uygulamasının erken ve geç dönem yara iyileşmesinde önemli yeri olduğu görülmüştür. 2006 yılında yapılan çalışmada sekonder yanıklar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Farelerin sırtlarından biyopsiyle alınan doku örneklerinde çalışılan erken ve geç dönem yara iyileşmesi markerlarının immuno-histokimyasal verileri değerlendirilmiştir. Propolis uygulanan grupta büyüme faktörlerinden sadece fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) artış gözlenirken, kollajen tip-1 artışı ve MCP-1 düzeyindeki azalma da diğer gruplardakine benzer şekilde gözlenmiştir. Tüm gruplardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, mezenkimal kök hücrelerin lokal propolis tedavisi ile beraber verildiği gruplarda iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir [35]. Diğer bir çalışmada 2003 yılında Wistar albino fareleri üzerinde oluşturulan insizyon yara modelinde propolisin etkisi incelenmiştir. Kontrol ve propolis verilen gruplar karşılaştırıldığında propolisin epitelizasyonu hızlandırıcı etkisinin bulunduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir [36].

Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

Propolis içeriğindeki aktif merkez bileşeni CAPE ve diğer polifenoller sayesinde antioksidan özelliği olduğu bilinmektedir. Antioksidan sığasının yüksek oluşu ile bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerini içeren birçok kontrollü-deney çalışması yapılmıştır. Özellikle propolisin bağışıklık sistem destekleyici özelliği yara bakımı üzerinde yapılan çalışmalarda belirgin şekilde kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda gözlemediği gibi propolis doğal bağışıklığı uyarmakta ve bu özelliği fagositlerin ve lenfositlerin, özellikle de T lenfositlerin uyarılması şeklindedir. Bu uyarı sonucunda, örneğin sennamik asit gibi bazı fenolik bileşikler IL-1, IL-6 and IL-8 sitokinlerin, artepillin C ise IL-12 sitokininin salınmasını uyarır; ayrıca interferon γ (IFN- γ) üretimini de arttırmaktadır. Propolis kullanımında fagositlerin IFN- γ etkisine daha hassas olduğu ve daha çok fagositin etkin hale geldiği görülmektedir. Ancak bu etkisinin propolisin yüksek dozlarında görülemeyebileceği; yüksek dozlarının özellikle B lenfositlerin çoğalmasını azaltarak, bağışıklık sisteminin direncini düşürebildiği bildirilmektedir [37]. Yapılan çalışmalar incelendiğinde birçok doku ve organ düzeyinde çalışma görülmektedir. Yaraların iyileşmesinde sitokin üretimi ve salınımı büyük önem taşımaktadır. 2013 yılında yapılan bir çalışma, bal uygulanan yaralarda, kontrol gruplarına göre daha fazla proinflatuvar sitokin salınımının (Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), IL-1 β , interlökin-6 (IL-6)) uyarıldığını göstermiştir. Ayrıca, hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, B ve T lenfositlerinin uyarılmasında propolisin önemli rol oynadığı gözlenmiştir [38]. Araştırmalarda ek olarak deney grubundaki hastalarda prostaglandin sentezinin de azaldığı ve propolisin bu etkisinin zamanla arttığı gösterilmiştir. Propolisin, prostaglandinlerin T ve B

lenfositlerinin etkinliğini baskıladığı, antikor üretimini azalttığı ve immün cevabı önlediği bilindiğinden, prostaglandinin etkisini engelleyemesiyle immün cevabı tetikleyebildiği belirlenmiştir. Prostaglandin inhibisyonunun hem COX-1 hem de COX-2 üzerinden olduğu düşünülmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalarda, NO çok önemli bir immün-mediator olduğundan, yara yerinde ve serumdaki değişimleri immün-aracılı birçok yolağa ya da mekanizmaya etki gösterebilir [39]. Propolis ve bal ürünlerinin bağışıklık sistemi üzerinde yapısında bulunan NO kaynaklı vazodilatör etkisine bağlı olarak gösterdiği kan dolaşımının regülasyonunu desteklemesinin yanında reaktif oksidatif stres mekanizmasında da rolü olduğu düşünülmektedir.

Bağırsak Sağlığı Üzerindeki Etkisi

Propolis içeriğindeki polifenoller bağırsak florasındaki patojenik bakteri oluşumunu önleyebilir. Alkhalidy ve ark. [40] tarafından yapılan randomize kontrollü çalışma propolisin *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacteriosides* bakterilerinin patojen türlerinin gastrointestinal sistemde oluşumunu önlediğini göstermiştir. Yapılan çalışmada ek olarak propolisin bağırsak duvarındaki patojen bakteri adezyonunu önlediği ve doğal bağışıklık sistemi hücrelerinden doğal öldürücü (natural killer- NK) hücrelerin aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir. Haddin ve ark. [41] tarafından yapılan çalışmada ortamda az miktarda *Bifobacterium* bakteri türlerinin bulunması ve propolis eklenmesinin kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir. Bunun sonucunda propolisin probiyotik özellik gösterdiği, ancak daha fazla çalışma gerektiği rapor edilmiştir. Propolisin bağırsak sağlığını destekleme potansiyeli olsa da, araştırma başlangıç aşamasındadır ve klinik olarak önermeden önce daha fazla araştırma gerektirir [42].

PROPOLİS ve TÜKETİM DOZU

Propolis ve önerilen dozu ile ilgili araştırmalar halen devam etmekte olup, şu ana kadar elde edilen bilgiler deneysel düzeydedir. Yapılan hayvan deneylerinde ve genel olarak gözlenen sağlıklı insanlarda güvenilir dozun 70 mg/gün olduğu rapor edilmiştir [43]. Ancak bazı çalışmalar propolisin yapısındaki ana flavonoidi pinosebrin içeriğinin günlük 150 mg verilmesini güvenilir olarak bulmaktadır [44]. Fare deneylerinde ortalama öldürücü dozun ise 7,34 g/kg (LD 50) olduğu ve genel olarak ticari propolis ürünlerinin güvenilir düzeyde olduğu gözlenmektedir [43, 45]. Doz ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda hastalığa özgü bilgiler rapor edilmiştir. Özellikle diş ve ağız sağlığı ile ilgili oral ve ağız gargarları konusunda klinik çalışmalarda önemli sonuçlara varılmıştır [46]. Ayrıca solunum yolları ve boğaz ağrısını önlemek amacıyla yapılan çalışmalarda doz konusunda aydınlatıcı veriler elde edilmiştir. 2004 yılında yapılan randomize-kontrollü klinik çalışmasında solunum yolları enfeksiyonunu önlemek amacıyla 1-3 ve 4-5 yaş aralığındaki çocuklara sırasıyla 5 ve 7,5 ml kadar 50 mg propolis ekli sulu çözelti (C vitamini ve ekinezya ekli) 12 hafta boyunca verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında propolisin soğuk algınlığı ve solunum yolu

enfeksiyonları üzerinde %62 oranında tedavi edici etkisinin olduğu gözlenmiştir [47]. 2017 yapılan ufak çaplı pilot çalışmada propolisin, *Helicobacter pylori* üzerindeki anti-bakteriyel özelliğini ölçmek üzere 20 damla etanolik prepatlı brazyl yeşili propolis günde üç defa olmak üzere 18 hastaya 7 gün boyunca denenmiştir. Etkili bir sonuç gözlenmemesine karşılık; *in vitro* deney modellerinde aynı yöntemle bakteriyel büyümenin önüne geçildiği gözlemlenmiştir [48]. Aynı yıl içerisinde yapılan diğer bir çalışmada Tip-2 diyabetli bireyler üzerinde 300 mg propolis ilaveli tablet formları günde üç defa 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında açlık kan şekeri ve HbA1c seviyelerinde ve kan yağ düzeylerinde anlamlı düzeyde düşüş kaydedilmiştir [49]. Hamileler ve emzirenler üzerindeki etkin ve güvenilir günlük dozu ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır [50].

İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Propolis ve ilaç etkileşimi ile ilgili yapılan klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. 2009 yılında yapılan Ehrlich karsinomalı 128 fare üzerinde kullanılan propolis ve rutin aldıkları ilaçların bileşiminde bulunan bleomisin bileşeninin etkileşimi gözlenmiştir. Sonuçlara bakıldığında propolis ve bleomisin maddesinin etkileştiği ve bundan dolayı farelerin yaşam süresinin azaldığı kaydedilmiştir [51].

PROPOLİSİN YAN ETKİSİ

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar üzerinde yan etkisi üzerine herhangi bir semptomla rastlanılmamıştır [52]. Ayrıca arılar için yapılan deneylerde de arılar için propolisin detoksifikasyonu indükleyici ve arı mortalitesini azalttığına dair çalışmalar gözlenmiştir. Astım hastaları üzerinde yapılan bazı propolis öncülü çalışmalarında olumlu etkisi gözlenirken, genel popülasyonun dışında kişi bazında bakıldığında nefes darlığı ya da kaşıntıya sebep olabildiğine dair çalışmalar mevcuttur [53]. Propolis bazı kozmetik ürünlerinin bileşiminde yer almaktadır. 2015 yılında yapılan vaka çalışmasında 69 yaşında bir kadın hasta üzerinde bal ilaveli ve %10 propolis ekli kozmetik ürününün kullanımıyla egzama gözlenmiş, ancak vaka sunumunun öncesi hastanın önceden alerjik dermatitisinin olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda alerjik bireylerde kullanımında öncelikli olarak az dozların test edilmesinin önemi vurgulanmıştır [54]. Genellikle yapılan klinik çalışmaların ortak sonucunda propolisin yan etkisinin 15 g üzerinde günlük alımında gözlemlendiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca damla şeklinde kullanılan propoliste günde 20 damlaya kadar üç kez alımında 7 gün içinde bazı hastalarda orta şiddette mide bulantısı ve epigastrik ağrı tespit edilmiştir [55].

PROPOLİS ve TOKSİK ETKİSİ

Propolis ve toksik etkisini açıklayan araştırmalar oldukça yetersizdir. Ancak fareler üzerinde yapılan deneyler sonucunda ortalama olarak toksik dozu 2-7,3 g/kg olarak belirlenirken insanlar üzerindeki tahmini toksik dozu tam olarak belirlenememiştir. John ve ark. [56] tarafından yapılan çalışma sonucunda insanlarda toksik

etkisinin bulunmadığı güvenilir doz olarak tanımlanan 70 mg/kg günlük olacak şekilde kullanılmasının uygun olabileceği bulunmuştur.

SONUÇLAR

Propolis, arıların farklı bitkisel salgılardan ürettikleri, kovanlarını korumak için kullandıkları kuvvetli yapıştırıcı özelliğe sahip reçinemsî bir maddedir. Propolis içerdiği fenolik ve flavonoid bileşenler sayesinde antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoa, lokal anestetik, anti inflamatuvar ve bağışıklığı uyarıcı gibi çok farklı biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir [49]. Yapısındaki CAPE, apigenin ve triterpenes bileşenlerinin Alzheimer, inflamatuvar hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite ve kanser gibi hastalıklarda etkinliğini gösteren onkojenik kinaz PAK-1 blokerini önlediği gözlenmiştir [54]. Bağışıklık sistemiyle ilgili mekanizması tam netlik kazanmasada yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokin salınımı TNF- α , IL-1 β , IL-6 uyardığını göstermiştir. Bununla beraber NO çok önemli bir immün-mediatör olduğundan, yara yerinde ve serumdaki değişimleri immün-aracılı birçok yolak ya da mekanizmada etki gösterebilmektedir. Propolis üzerine yapılan çalışmalarda bulunan herhangi bir yan etkisi olmamakla birlikte arı ürünlerine alerjisi olan bazı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı az miktarda test edilerek kullanımı uygun olacaktır. Ayrıca ham propolis kullanılmadan önce mutlaka saflaştırılmalıdır ve kullanım dozuna da dikkat edilmesi gerekir. Günümüzde propolis yaygın olarak kullanılan bir gıda takviyesi olarak kapsül, krem ve toz halinde bulunabilmektedir. Piyasada bulunan tüm propolis ürünlerinin belirli bir standart üzerinden halka sunulmaktadır. Güvenilirlik ve ürünün içeriği ilgili kuruluşlar tarafınca denetlenmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki propolis beslenmede enerji verici ya da tek başına besin kaynağı olarak kullanılmaz. Sağlıklı beslenme programlarına dahil edilebilir. Propolisin bağışıklık sistemi üzerine etkisi ve insan sağlığına faydaları üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Gelecek dönemlerde daha fazla çalışma yapılması, propolis kullanımının insan sağlığına etkisine, bağışıklık sistemi üzerindeki etkinlik mekanizmasının çözülmesine ve önerilen günlük dozunun belirlenmesine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Al-Hariri, M.T. (2011). Propolis and its direct and indirect hypoglycemic effect. *Journal Family Community Medicine*, 18(3), 152-154.
- [2] Anjum, S.I., Ullah, A., Khan, K.A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M.A., Tahir, M., Ansari, M.J., Ghramh, H.A., Adgaba, N., Dash, C.K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(1), 1695-1703.
- [3] Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez J.A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Sciences*, 73(9), 117-124.
- [4] Gómez-Caravaca, A., Gómez-Romero, M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-

- Gutiérrez, A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(4), 1220-1234.
- [5] Huang, S., Zhang, C.-P., Wang, K., Li, G.Q., Hu, F.L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.
- [6] Li, A., Xuan, H., Sun, A., Liu, R., Cui, J. (2016). Preparative separation of polyphenols from water-soluble fraction of Chinese propolis using macroporous absorptive resin coupled with preparative high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1012-1013, 42-49.
- [7] Türkiye Arı Yetiştiricileri Merkez Birliği (TAB). (2020). <http://www.tab.org.tr/propolis> Erişim tarihi: 24.04.2020.
- [8] Olszewska, M. (2003). Flavonoids and their use in therapy. *Farmacja Polska*, 59(1), 391-402.
- [9] Doğan, N., Hayoğlu, İ. (2012). Propolis ve kullanım alanları. *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 16(3), 39-48.
- [10] Park, Y.K., Alencar, S.M., Aguiar, C.L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9), 2502-2506.
- [11] Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7(1), 22-31.
- [12] Cho, M.S., Park, W.S., Jung, W.K., Qian, Z.J., Lee, D.S., Choi, J.S., Lee, D.Y., Park, S.G., Seo, S.K., Kim, H.J., Won, J.Y., Yu, B.C., Choi, I.W. (2014). Caffeic acid phenethyl ester promotes anti-inflammatory effects by inhibiting MAPK and NF-κB signaling in activated HMC-1 human mast cells. *Pharmaceutical Biology*, 52(7), 926-932.
- [13] Anjaly, K., Tiku, A.B. (2018). Radio-Modulatory Potential of Caffeic Acid Phenethyl Ester: A Therapeutic Perspective. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(4), 468-475.
- [14] Volpi, N. (2004). Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*, 25(12), 1872-1878.
- [15] Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez, J.A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73(9), 117-124.
- [16] Saad, M.A., Abdel Salam, R.M., Kenawy, S.A., Attia, A.S. (2015). Pinocembrin attenuates hippocampal inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of global cerebral ischemia reperfusion. *Pharmacological Reports*, 67(1), 115-122.
- [17] Woo, K.J., Jeong, Y.J., Inoue, H., Park, J.W., Kwon, T.K. (2005). Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Letters*, 579(3), 705-711.
- [18] Choo, Y.K., Kang, H.Y., Lim, S.H. (2008). Cardiac problems in mad-honey intoxication. *Circulation journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 72(7), 1210-1211.
- [19] Braakhuis, A. (2019). Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*, 11(11), 2705.
- [20] Matsui, T., Ebuchi, S., Fujise, T., Abesundara, K.J., Doi, S., Yamada, H., Matsumoto, K. (2004). Strong antihyperglycemic effects of watersoluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tricaffeoylequinic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(11), 1797-1803.
- [21] Afsharpour, F., Javadi, M., Hashemipour, S., Koushan, Y., Haghghighian, H.K. (2019). Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 283-288.
- [22] Kang, L.J., Lee, H.B., Bae, H.J., Lee, S.G. (2010). Antidiabetic effect of propolis: reduction of expression of glucose-6-phosphatase through inhibition of Y279 and Y216 autophosphorylation of GSK-3α/β in HepG2 cells. *Phytotherapy Research*, 24(1), 1554-1561.
- [23] Okutan, H., Ozcelik, N., Yilmaz, H.R., Uz, E. (2005). Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clinical Biochemistry*, 38(2), 191-196.
- [24] Lee K.W., Chun K.S., Lee J.S., Kang K.S., Surh Y.J., Lee H.J. (2004). Inhibition of cyclooxygenase-2 expression and restoration of gap junction intercellular communication in H-ras-transformed rat liver epithelial cells by caffeic acid phenethyl ester. *Annals of New York Academy Science*, 1030, 501-507.
- [25] Cho, M.J., Howard, L.R., Prior, R.L., Clark, J.R. (2004). Flavonoid glycosides and antioxidant capacity of various blackberry, blueberry and red grape genotypes determined by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(13), 771-1782.
- [26] Fuliang, H., Hepburn, H.R., Xuan, H., Chen, M., Daya, S., Radloff, S.E. (2005). Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 51(2), 147-152.
- [27] Kwon, Y.S., Park, D.H., Shin, E.J., Kwon, M.S., Ko, K.H., Kim, W.K., Jhoo, J.H., Jhoo, W.K., Wie, M.B., Jung, B.D., Kim, H.C. (2004). Antioxidant propolis attenuates kainate-induced neurotoxicity via adenosine A1 receptor modulation in the rat. *Neuroscience Letters*, 355(3), 231-235.
- [28] Meng, F., Liu, R., Gao, M., Wang, Y., Yu, X., Xuan, Z., Sun, J., Yang, F., Wu, C., Du, G. (2011). Pinocembrin attenuates blood-brain barrier injury induced by global cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Brain Research*, 1391, 93-101.
- [29] Liu, R., Li, J.Z., Song, J.K., Zhou, D., Huang, C., Bai, X.Y., Xie, T., Zhang, X., Li, Y.J., Wu, C.X., Zhang, L., Li, L., Zhang, T.T., Du, G.H. (2014). Pinocembrin improves cognition and protects the

- neurovascular unit in Alzheimer related deficits. *Neurobiology of Aging*, 35(6),1275-1285.
- [30] Alkis, H.E., Kuzhan, A., Dirier, A.,Tarakcioglu, M., Demir, E., Saricicek, E.,Demir, T., Ahlatci,A., Demirci, A.,Cinar, K. (2015). Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue. *International Journal of Radiation Research*, 13(4), 297-303.
- [31] AL-Waili, N., Al Ghamdi, A., Ansari, M.J., Al-Attal, Y., Al-Mubarak, A., Salom, K. (2013). Differences in composition of honey samples and their impact on the antimicrobial activities against drug multiresistant bacteria and pathogenic fungi. *Archives of Medical Research*, 44(4), 307-316.
- [32] Gao, W., Wu, J., Wei, J., Pu, L., Guo, C., Yang, J., Yang, M., Luo, H. (2014). Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 55(1), 7-10.
- [33] Nakajima, Y., Shimazawa, M., Mishima, S., Hara, H. (2009). Neuroprotective effects of Brazilian green propolis and its main constituents against oxygen-glucose deprivation stress, with a gene-expression analysis. *Phytotherapy Research*, 23(10), 1431-1438.
- [34] Braakhuis A. (2019). Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*, 11(11), 2705.
- [35] Batista, L.L.V., Campesatto, E.A., Assis, M.L.B., Barbosa, A.P.F., Grillo, L.A.M., Dornelas, C.B. (2012). Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. *Journal of the Brazilian College of Surgeons*, 39(6), 515-520.
- [36] Baktır, G. (2011). Yara iyileşmesi ve deneysel yara modelleri. *Experimed*, 9(3), 130-137.
- [37] Stewart, J.A., McGrane, O.L., Wedmore, I.S. (2014). Wound care in the wilderness: is there evidence for honey? *Wilderness Environmental Medicine*, 25(1), 103-110.
- [38] Tolba, M.F., Azab, S.S., Khalifa, A. E., Abdel-Rahman, S.Z., Abdel-Naim, A.B. (2013). Caffeic acid phenethyl ester, a promising component of propolis with a plethora of biological activities: a review on its anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, and cardioprotective effects. *IUBMB Life*, 65(8), 699-709.
- [39] Swamy, M., Suhaili, D., Sirajudeen, K.N., Mustapha, Z., Govindasamy, C. (2014). Propolis ameliorates tumor necrosis factor- α , nitric oxide levels, caspase-3 and nitric oxide synthase activities in kainic acid mediated excitotoxicity in rat brain. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 11(5), 48-53.
- [40] Alkhalidy, A., Edwards, C.A., Combet, E. (2019). The urinary phenolic acid profile varies between younger and older adults after a polyphenol-rich meal despite limited differences in in vitro colonic catabolism. *European Journal of Nutrition*, 58(3), 1095-1111.
- [41] Haddadin, M., Nazer, I., Jamal, S., Raddad, A., Robinson, R. (2008). Effect of propolis on two bacterial species with probiotic potential. *Pakistan Journal of Nutrition*, 7(2), 391-394.
- [42] Wang, K., Jin, X., Chen, Y., Song, Z., Jiang, X., Hu, F. (2016). Polyphenol-rich propolis extracts strengthen intestinal barrier function by activating AMP-K and ER-K signaling. *Nutrients*, 8(5), 272.
- [43] Kanbur, M., Erarslan, G., Silici, S. (2009). Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(3), 909-915.
- [44] Silva, R., Andrade, V., Rego, E., Doria, G., Lima, B., Silva, F.(2015). Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red propolis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 170, 66-71.
- [45] Koo, H., Cury, J.A., Rosalen, P.L., Ambrosano, G.M., Ikegaki, M., Park, Y.K. (2002). Effect of a mouthrinse containing selected propolis on 3-day dental plaque accumulation and polysaccharide formation. *Caries Research*, 36(6), 445-448.
- [46] Feres, M., Figueiredo, L.C., Barreto, I.M., Coelho, M.H., Araujo, M.W., Cortelli, S.C. (2005). In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(3), 90-96.
- [47] Cohen, H.A., Varsano, I., Kahan, E., Sarrell, E.M., Uziel, Y. (2004). Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158(3), 217-221.
- [48] Samadi, N., Mozaffari-Khosravi, H., Rahmanian, M., Askarishahi, M. (2017). Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Integrative Medicine*, 15(2), 124-134.
- [49] Coelho, L.G., Bastos, E.M., Resende, C.C., Paula e Silva, C.M., Fernandes Sanches, B.S., José de Castro, F., Moretzsohn, L.D., Luiz dos Santos Vieira, W., Trindade, O.R. (2007). Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. a pilot clinical study. *Helicobacter*, 12(5), 572-574.
- [50] Ernst, E. (2002). Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG*, 109(3), 227-235.11950176.
- [51] Sawaya, A.C.F. (2009). Composition and antioxidant activity of propolis from three species of Scaptotrigona stingless bees. *Journal of Apiprodukt and Apimedical Science*, 1(2), 37-42.
- [52] Campos, J.F., dos Santos, U.P., Macorini, L.F., de Melo, A.M., Balestieri, J.B., Paredes-Gamero, E.J., Cardoso, C.A., de Picoli Souza, K., dos Santos, E.L. (2014). Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). *Food and Chemical Toxicology*, 65, 374-380.
- [53] Khayyal, M.T., el-Ghazaly, M.A., el-Khatib, A.S., Hatem, A.M., de Vries, P.J., el-Shafei, S., Khattab, M.M. (2003). A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients.

Fundamental of Clinical Pharmacology, 17(1), 93-102.

- [54] Burdock, G.A.(1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chemistry Toxicology*, 36(4), 347-363.
- [55] Barbarić, M., Mišković, K., Bojić, M. (2011). Chemical composition of the ethanolic propolis extracts and its effect on HeLa cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 135(3), 772-778.
- [56] Abd-El-Rhman, A.M. (2009). Antagonism of *Aeromonas hydrophila* by propolis and its effect on the performance of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Fish and Shellfish Immunology*, 27(3), 454-459.
- [57] Banskota, A.H., Nagaoka, T., Sumioka, L.Y., Tezuka, Y., Awale, S., Midorikawa, K., Matsushige, K., Kadota, S. (2002). Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 80(1), 67-73.
-