

# Goji berry ve propolisin kombine kullanımını birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?

Mine ERGÜVEN<sup>1\*</sup>  
Moukarama Hared MOUSSA<sup>2</sup>

**Geliş tarihi / Received:** 10.08.2021

**Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form:** 13.10.2021

**Kabul tarihi / Accepted:** 15.10.2021

**DOI:** 10.17932/IAU.ABMYOD.2006.005/abmyod\_v16i63005

## Öz

*Bağırsak florasının korunması, vücudun immünolojik cevap kapasitesinin artırılmasında çok önemli bir faktördür. Bağırsakta doğal olarak yaşayan veya gıda enfeksiyonu sonucu bağırsağa yerleşen patojen bakterilerinin salgıladığı toksinlerin, zehirlenmelere yol açması nedeniyle bu bakterilerin sayısının hastalık yapmayacak bir seviyede tutulması, insan sağlığı için çok büyük önem arz etmektedir. Ayrıca bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda bu patojen bakterilerin vücuda yayılması sepsis, menenjit gibi ağır hastalıkların oluşmasına da sebebiyet vermektedir. Vücuda enerji ve anabolik metabolizma için yapı taşı sağlayan bağırsak florasının korunması ve bağırsağın hastalık etmenine dönüşmekten çıkması amacıyla doğru gıda takviyesi kullanımı çok önemlidir. Bu noktada özellikle bağırsakta probiyotik ve prebiyotik etkinin en üst seviyede tutulması gerekliliği doğmuştur. Her gıda ve/veya gıda takviyesi özgün kapasitesi nedeniyle*

<sup>1\*</sup> Prof. Dr., İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., mineerguven@aydin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6583-068.4.

<sup>2</sup>Yüksek Lisans Öğrencisi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, moukaramahared@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2374-8508.

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

*probiyotik bakteri sayısını arttırma veya antibakteriyel etki gösterme yönünden yeterli olmayabilir veya etki gösteremeyebilir. Bu kişinin, beslenme düzeni ve beslenme içeriği ile de değişmektedir. Bu nedenle, kafeik asit gibi içerdikleri çeşitli aktif bileşenleri yardımı ile ulaştıkları preventif ve terapötik yeterlilikleri çeşitli hastalıklarda ispatlanan goji berry ve propolisin, birlikte kullanımının faydalı bakteri sayısını artırabileceği, patojen bakteri sayısını azaltarak ve savunma sistemini modüle ederek yüksek antibakteriyel etki gösterebileceği düşünülebilir. Bu derlemede, bu iki takviyenin birlikte kullanımının gıda güvenliği bakımından olası sonuçları tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** *Goji berry, propolis, antibakteriyel etki, fitoterapi, gıda güvenliği*

## **Can combined use of gojiberry and propolis increase each other's prebiotic and antibacterial effects?**

### **Abstract**

*The preservation of the intestinal flora is a very important factor in increasing the immunological response capacity of the body. It is of great importance for human health to keep the number of pathogenic bacteria which are naturally live in the intestine or settle in the intestine as a result of food infection at a level that will not cause disease because toxins secreted by them cause poisoning. In addition, in cases where intestinal permeability is impaired, the spread of these pathogenic bacteria to the body causes serious diseases such as sepsis and meningitis. It is very important to use the right food supplement in order to protect the intestinal flora, which provides the building blocks for energy and anabolic metabolism, and to prevent it from becoming a disease factor. At this point, it becomes necessary to keep the probiotic and prebiotic effect at the highest level, especially in the intestine. Due to its unique capacity, each food and/or food supplement*

*may not be sufficient or may not be effective in increasing the number of probiotic bacteria or showing antibacterial effect. It also changes with the person's diet and its' nutritional content. For this reason, it can be thought that the use of goji berry and propolis, whose preventive and therapeutic capabilities have been proven in various diseases by the help of their various active components such as caffeic acid, can increase the number of beneficial bacteria, reduce the number of pathogenic bacteria and show a high antibacterial effect by modulating the defense system. In this review, the possible consequences of using these two supplements together will be discussed in terms of food safety.*

**Keywords:** *Goji berry, propolis, antibacterial effect, phytotherapy, food safety*

## **Giriş**

Bağırsak florasının korunması, vücudun immunolojik cevap kapasitesinin artırılmasında çok önemli bir faktördür. Bağırsakta doğal olarak yaşayan ve/veya gıda enfeksiyonu sonucu bağırsağa yerleşen patojen bakterilerin (*Escherichia coli* gibi) salgıladığı toksinlerin, zehirlenmelere yol açması nedeniyle bu bakterilerin sayısının hastalık yapmayacak bir seviyede tutulması, insan sağlığı için çok büyük önem arz etmektedir (Pickard ve ark.,2017; Kang ve ark., 2018; Becker ve ark., 2015). Ayrıca bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda bu patojen bakterilerin vücuda yayılması sepsis, menenjit gibi ağır hastalıkların oluşmasına da sebebiyet verebilmektedir. (Pickard ve ark., 2017; Kang ve ark., 2018; Becker ve ark., 2015). Bu noktada, bağırsakta her zaman yüksek probiyotik ve prebiyotik aktiviteler sonucunda oluşan antibakteriyel etkiye ihtiyaç duyulmaktadır. Vücutta, enerji ve metabolizma reaksiyonları için amino asit gibi yapı taşlarını ve vitamin gibi metabolizma katalizörlerini sağlayan bağırsak florasının korunması ve bağırsağın bizzat kendisinin hastalık etmeni olmaktan çıkması amacıyla doğru gıda takviyesi kullanımı günümüzde ağırlık kazanan aditif, preventif ve terapötik yöntemlerden biridir (Pickard ve ark.,2017; Kang ve ark., 2018; Becker ve ark., 2015). Her gıda ve/veya

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

gıda takviyesi kapasitesi ölçüsünde yararlı bakteri sayısını arttırmak ve/veya patojen bakteri sayısını azaltmak için antibakteriyel etki gösterme yönünden etkili ve yeterli olmayabilir. Bu kişinin, beslenme düzeni ve beslenme içeriği ile de değişmektedir (Pickard ve ark.,2017; Kang ve ark., 2018; Becker ve ark., 2015).

Bu nedenle bu derlemede, birçok çalışmada antibakteriyel, antiviral ve immünoregulator etkileri baz alınarak çeşitli mikrobiyal hastalık tipleri için preventif ve terapötik yeterlilikleri ispatlanan goji berry ve propolisin birlikte kullanımının vücuda faydalı bakteri sayısını artırarak (simbiyontlar), patojen bakteri sayısını (patobiontlar) azaltarak ve savunma sistemini düzenleyerek prebiyotik etkinin de dahil olabileceği yüksek antibakteriyel etki gösterip gösteremeyeceği tartışılacaktır.

### **Goji berry**

Goji berry (Latince adıyla *Lycium barbarium*) uzakdoğuda ve artık Türkiye’de de yetişen bir meyve türü olup *Solanaceae* ailesi üyesidir (Ma ve ark., 2019; Yao ve ark., 2017). *Solanaceae* ailesi *Lycium* dışında, patates ve domateslerden patlıcanlara kadar, sarıdan kırmızıya değişen bazı meyveler de dahil olmak üzere çok sayıda gıda çeşidine sahip bir gıda grubudur (Ma ve ark., 2019). Bu bitkinin, *Lycium barbarum* L. ve *Lycium chinense* L. ismiyle iki türü vardır (Yao ve ark., 2017). Bu *Lycium* türlerinin her ikisi de genellikle **kurt üzümü** olarak pazarlanmaktadır. Goji berry, 1-2 cm uzunluğunda, parlak turuncu-kırmızı renginde, elipsoid şeklinde, tatlı ve keskin bir tada sahip bir dut olarak tanımlanmaktadır (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010).

Goji berry meyvelerinde, yüksek antioksidan potansiyeli olan çok sayıda biyoaktif bileşik bulunmaktadır. Goji meyvelerinin yetiştirildiği toprağa göre değişmekle beraber %46’sı karbonhidrat, %16’sı diyet lifi, %13’ü protein ve %1.5’i yağ içermektedir. Bu nedenle, goji meyveleri çok faydalı bir makro besin kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Ma ve ark.,

2019; Chang ve ark., 2019). Mikro besin kategorisinde ise vitaminlerden riboflavin, tiamin, nikotinik asit ve minerallerden ise bakır, manganez, magnezyum ve selenyum içermektedir (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010; Chang ve ark., 2019). Goji meyvelerindeki polisakkaritler, karotenoidler ve fenolikler yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşenlerdir. Goji meyvelerinde bulunan en önemli bileşik grubu polisakkaritlerdir. Polisakkaritler goji kuru meyvelerinin %5-8'ini oluşturur ve yüksek oranda dallanmış *L. barbarum* polisakkaritlerinin suda çözünür formundadır (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010; Chang ve ark., 2019). Yedi çeşit monosakkarid (yani, arabinoz, galaktoz, glikoz, ramnoz, mannoz, ksiloz ve galakturonik asit) goji meyvelerinde saptanmıştır (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010; Chang ve ark., 2019).

Bir grup karotenoidler, *Lycium* meyvesinin renk bileşenlerini oluşturur. Karotenoidler goji berryde bulunan, sağlığa yararlı özelliklere sahip ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin ikinci önemli grubunu oluşturur. Farklı goji meyvelerinin toplam karotenoid içeriği, kurutulmuş meyvelerin %0.03 ile %0.5'i arasında değişmektedir (Ma ve ark., 2019). Goji meyvelerinin önemli bir özelliği olan parlak ve canlı turuncudan kırmızıya doğru değişen renklerden sorumlu olan yağda çözünen karotenoidler, goji meyvelerinde yüksek seviyelerde bulunur (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010; Islam ve ark., 2017). Goji meyvelerinde bulunan en yaygın karotenoidlerden biri, dipalmitin zeaksantin formundaki zeaksantindir. Goji meyvelerinin olgunlaşması esnasında, zeaksantin içeriğinin toplam karotenoidlerin yaklaşık %77.5'ine ulaşabildiği saptanmıştır. Zeaksantin palmitat, toplam karotenoidlerin %31-56'sını içerir. Beta-karoten (35.9 µg/g), kriptoksantin ve neoksantin (72.1 µg/g) fraksiyonları da goji berry özütlerinde tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2019). Fenolik asitler ve flavonoidler, goji meyvelerinde bulunan fenolik bileşiklerdir. Goji meyvelerindeki bazı fenolik bileşikler kafeik asit (3.73 µg/g), kafeoilkinik

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

asit (0.34 µg/g), klorojenik asit (12.4 µg/g), p-kumarik asit (6.06 µg/g), kuersetin-diglukozit (66.0) µg/g), kaempferol-3-O-rutinosit (11.3 µg/g) ve rutin (42.0 µg/g) olarak sayılabilir. Bu fenolik bileşikler, çok yüksek bir antioksidan kapasiteye sahiptir (Ma ve ark., 2019; Potterat, 2010; Chang ve ark., 2019).

Bu sayılan içeriğiyle goji berry Çin’de tıp alanında çeşitli preventif ve terapötik uygulamalarda 2000 yıldan beri kullanılmakta ve denenmektedir. Goji meyvelerinin bazı sağlığa faydaları arasında hemopoezi arttırma, radyasyon hasarı önleme, yaşlanmayı önleme, kanseri önleme ve tedavi etme, bağışıklığı artırma ve antioksidan etki ile detoksifikasyon bulunur (Ma ve ark.,2019; Potterat, 2010; Chang ve ark., 2019; Wang ve ark., 2020). Buna ek olarak, goji berrynin antibakteriyel etkileri de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Mocan ve ark., 2015; Mocan ve ark., 2014; Ilic ve ark., 2020; Kang ve ark., 2018). Mocan ve arkadaşları goji berrynin (*L. barbarum*) çiçeklerini kullanarak antibakteriyel etkilerini *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* bakterileri üzerinde araştırdı (Mocan ve ark., 2015). Bu araştırma sonucunda, goji berrynin gram-pozitif bakterilere karşı orta derecede inhibe edici etkisi olduğu, en iyi antibakterial etkiyi ise *Staphylococcus aureus*’a karşı gösterdiği saptandı (Mocan ve ark., 2015). Aynı çalışmada, goji berry çiçeklerinin *Escherichia coli* üzerine etkisi olmadığı da gösterilmiştir (Mocan ve ark., 2015). Daha önce de yine aynı gram (+) ve gram (-) bakteri soyları kullanılarak Mocan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, goji berry yaprakları kullanılmış ve en iyi antibakteriyel etkinin *Bacillus subtilis* bakterisine karşı olduğu saptanmıştı (Mocan ve ark., 2014).

Ilić ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sırbistan’da yetiştirilen *L. barbarum* L.’un iki farklı tipi kırmızı goji berry ve sarı goji berry (Amber Tatlı Goji)

ile siyah goji berry (*L. ruthenicum Murr.*) meyveleri kullanılarak özellikleri ve etkileri araştırıldı (Ilić ve ark., 2020). Yaptıkları çalışma, kırmızı goji berry meyvelerinin en yüksek yağ, lif, demir, toplam karotenoid ve 2-O-β-d-glikopiranosil-l-askorbik asit (AA-2βG) içeriğine sahip olduğu, sarı goji berry özütünün ise en yüksek flavonoid konsantrasyonuna ve özellikle gram-negatif bakterilere karşı en belirgin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu gösterdi (Ilić ve ark., 2020). Aynı çalışmada, en yüksek toplam fenolik içeriğe ve en güçlü antioksidan aktiviteye de siyah goji berry özütünün sahip olduğu saptandı (Ilić ve ark., 2020). Ilić ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan gram-pozitif bakteriler *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* olup gram-negatif bakteriler ise *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa* olarak listelenmiştir (Ilić ve ark., 2020). Bu çalışmayla uyumlu olarak, Islam ve arkadaşları da siyah goji berrynin fenolik ve antioksidan kapasitesinin kırmızı goji berryden çok daha yüksek olduğunu saptamış, ek olarak goji berrylerin karotenoid içeriğini de değerlendirip kırmızı goji berrynin karotenoid konsantrasyonunun siyah goji berryden çok daha yüksek olduğunu saptamıştır (Islam ve ark., 2017). Özellikle Mocan ve arkadaşlarının goji berry çiçek ve yapraklarını kullanarak yaptıkları çalışma ile Ilić ve arkadaşlarının goji berry meyveleri ile yaptığı çalışmanın minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri kıyaslandığımızda goji berry çiçek ve yapraklarının µg/ml cinsinden çok düşük konsantrasyonlarda antibakteriyel etki gösterirken, goji berry meyvelerinin mg/ml cinsinden daha yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel etki gösterdiği görülmektedir.

Goji berrynin, potansiyel bir prebiyotik kaynak olduğu ve bağırsak mikrobiyotasını faydalı bakteri seviyelerini artırarak geliştirebileceği ve bunlara ek olarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisini modüle edebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Kang ve ark., 2018; Zhu ve ark., 2020).

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

Kang ve arkadaşları, goji berrynin spontan kolite karşı yararlı etkilerini ve interlökin (IL)-10 eksikliği olan farelerde prebiyotik rolünü incelemiş ve çalışma sonuçları, gıda olarak tüketilen gojinin bifidobakterilerin ve bütirat üreten bakterilerin tomurcuklanmasına neden olduğunu göstermiştir (Kang ve ark., 2018). Aynı çalışmada bu bakterilerin, IL-10 eksikliği olan farelerde kolite karşı preventif etki sağlayarak birbirlerini desteklediği de gösterilmiştir (Kang ve ark., 2018). Zhu ve arkadaşları *Lycium barbarum* polisakkaridinin (LBP) prebiyotik etkisini, murin fekal mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi üzerinden, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini ile değerlendirdi (Zhu ve ark., 2020). Yaptıkları çalışma sonucunda, LBP'nin *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* için sırasıyla maksimum 8.23 (log<sub>10</sub> cfu/mL) ve 6.62 (log<sub>10</sub> cfu/mL) değerleri ile seçici probiyotik bakterilerin büyümesini desteklediğini görüldü (Zhu ve ark., 2020). *In vivo* çalışmalar, LBP'nin farelere uygulanmasının *Bacteroidetes* filum oranını düşürürken *Proteobacteria* ve *Firmicutes* filum oranında artışa neden olduğunu ortaya koydu (Zhu ve ark., 2020). LBP uygulaması bazı potansiyel probiyotik cinslerin (*Akkermansia*, *Lactobacillus* ve *Prevotellaceae*) ortaya çıkışını uyarmıştır (Zhu ve ark., 2020). Farelerde yapılan LBP uygulamalarından sonra, serumdaki tümör büyüme faktörü beta ve IL-6 konsantrasyonları ile kolon içeriğindeki serum immunoglobulin A konsantrasyonlarının belirgin ve önemli ölçüde arttığı saptandı (Zhu ve ark., 2020). Buna ek olarak, LBP ile tedavi edilen farelerin timus indeksi ve dalak indeksinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış da saptandı (Zhu ve ark., 2020).

## **Propolis**

Propolis, arıların kovanlarını korumak için kullandıkları maddelerin karışımıdır. Bu koruma, kovan duvarlarındaki boşlukların doldurulması, soğuk günlerde kovana girişin azaltılması ve ayrıca kovana girmek isteyen davetsiz misafirlerin mumyalanmasını kapsamaktadır (Przybyłek



ve Karpiński, 2019; Wagh, 2013). Bu nedenle propolise “arı tutkalı” adı verilmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Wagh, 2013). Propolis kelimesi, Yunanca kökenli olup “kentin girişi” anlamına gelmektedir (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Wagh, 2013). Arılar tomurcuklardan, eksüdalardan ve bitkilerin diğer kısımlarından reçine toplar, bunları kendi tükürük enzimleri ve propolisi oluşturan balmumu ile karıştırır (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Sforcin ve Bankova, 2011). Propolisin üretiminde kullanılan bileşikler farklı kıtalarda farklı bölgelerden ve farklı bitki türlerinden alındığı için bileşimleri de birbirinden farklıdır. Santos ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, Brezilya’da 14 çeşit propolisin botanik kökenlerine, fiziksel-kimyasal özelliklerine ve coğrafi konumlarına göre tanımlanmış ve sınıflandırıldığı gösterilmiştir. Santos ve arkadaşları yeşil propolisin, *Baccharis dracunculifolia* DC latice adıyla yabani biberiyeden *Apis mellifera* Afrikalı arılar aracılığıyla elde edildiğini, kahverengi propolisin Brezilya ve Küba’nın çeşitli bölgelerinde bulunduğunu ve botanik kaynağının *Luehea sp. (Malvaceae)*, *Piptadenia falcate Benth (Fabaceae)*, *Tabebuia spp. (Bignoniaceae)*, *Tabebuia caraiba (Mart.) Bureau (Bignoniaceae)*, *Vernonia spp. (Asteraceae)* ve *Cecropia pachystachya Trécul (Urticaceae)* olmak üzere oldukça değişken olduğunu, yakın zamanda kuzeydoğu Brezilya’da keşfedilen kırmızı propolisin ayrıca Küba, Meksika, Çin ve Venezuela’da da rapor edildiğini ve arıların kırmızı reçineli akıntılarını *Dalbergia ecastophyllum (L.) Taub. (Fabaceae)* bitkilerinden topladığını, yine Brezilya’da bulunan bir başka renkli propolis türü olan sarı propolisin ikincil metabolitlerine göre sınıflandırıldığı örneklendirmelerini vermiştir (Santos ve ark., 2019). Daha önce de bahsedildiği ve örneklendirildiği gibi propolis kompozisyonunun farklılığı yerel floranın çeşitliliği, propolisin toplanma yeri ve hasat dönemi, arıların genetiği ile ilişkilidir. Bu propolislerin kimyasal olarak farklı bileşimlere sahip olsalar da hepsinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antioksidan etkilerinin

bulunduğu ve bu etkilerin birbirine benzediği çalışmalarda gösterilmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Santos ve ark., 2020; Braakhuis, 2019; Zabaïou ve ark., 2017).

Propolis bileşiminde bulunan polifenoller ve terpenoidler en aktif bileşenler olarak kabul edilmektedir (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Santos ve ark., 2020). Flavonoid grubu krisin, pinokembrin, apigenin, galangin, kaempferol, kuersetin, tektokrisin, pinostrobin ve diğer maddeleri içerir. Propolisin diğer bir kritik bileşik grubu da aromatik asitlerdir ve bunların arasında en yaygın olarak ferulik, sinnamik, kafeik, benzoik, salisilik ve p-kumarik asitler bulunur (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Santos ve ark., 2020). Flavonoidler arasında en yüksek miktarlar pinokembrin (ortalama %4.7), pinobençin (ortalama %3.1), galangin (ortalama %2.2) ve kirisin (ortalama %2.1) olarak belirlenmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Ayrıca propolis, kendi karakteristik kokusundan sorumlu olan diğer fenolik bileşikleri (örneğin artepilin C) ve terpenleri (terpineol, kafur, geraniol, nerol, farnesol) de içerir. Propolisde makro elementlerin yanında mikro elementler (Mangan, Demir, Silisyum, Magnezyum, Çinko, Selenyum, Kalsiyum, Potasyum, Sodyum ve Bakır) ile B1, B2, B6, C ve E vitaminleri bulunmaktadır (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Kimyasal bileşimin bu çeşitliliği, propolise antibakteriyel ve antiviral bir ajan olarak ek bir avantaj sağlamaktadır. Birçok aktif bileşenin kombinasyonu ve çeşitli oranlarda bulunması bakteri ve virüs direncinin oluşmasını engeller (Przybyłek ve Karpiński, 2019; Keffie ve Biesalski, 2021 Santos ve ark., 2020).

Przybyłek ve Karpiński'nin yaptığı derlemede propolisin antibakteriyel etkileri ele alınmış 600'den fazla bakteri soyunun analizini içeren sonuçlar özetlenmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Bu çalışmaya göre propolisin gram-pozitif bakterilere olan antibakteriyel etkisinin gram-negatif bakterilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Przybyłek ve Karpiński,

2019). Bu çalışmada, propolis etkinliğinin de propolisin yetiştiği yere göre de değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Buna göre en yüksek antibakteriyel aktivite (Gram-pozitif bakteri grubundan *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif bakteri grubundan *Escherichia coli*) Orta Doğu'dan elde edilen propolisde gözlenirken, en düşük antibakteriyel aktivite Almanya, Kore ve İrlanda'dan elde edilen propolislerde belirlenmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Przybyłek ve Karpiński'nin yaptığı derlemede Türkiye kökenli propolisin sonuçlarına da değinilmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Derlemede, *Staphylococcus aureus*'da en yüksek aktivite propolisin etanol ile hazırlanan özütlerinde sırasıyla 8, 10 ve 81 µg/ml MİK değerleri ile Türkiye, Tayvan ve Umman olarak sıralanmıştır (Przybyłek ve Karpiński, 2019). *Escherichia coli*'ye karşı ise en aktif olanlar sırasıyla 116, 302 ve 510 µg/mL MİK değerleri ile sırasıyla Türkiye, Umman ve Slovakya'dan elde edilen propolisin etanol özütleridir. Genel olarak hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde Türkiye ve Oman'dan elde edilen propolisin etanol özütlerinin en etkili olduğu belirtilmiştir (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Bakteri cinsi ve türüne göre, çözücü tipine göre test maddelerinin etkinliğinin değiştiği çarpıcı şekilde görülmektedir.

Propolisin güçlü bir antioksidanı olan ve daha önce de derlememizde bahsedilen kafeik asit fenetil ester (KAFE), iyi bilinen bir nükleer faktör-kappa B (NF-κB) inhibitörüdür, geleneksel tıpta güçlü bir antiinflamatuvar ajan olarak kullanılmakla birlikte propoliste bulunan en umut verici biyoaktif bileşenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Tek başına KAFE'nin antiviral ve anti-bakteriyel etkilerine ek olarak antikanser, immünomodülatör ve yara iyileştirici etkileri de olan geniş bir biyolojik özellik yelpazeye sahip olduğu da gösterilmiştir. Propolisle alınan KAFE'nin, NF-κB aktivasyonunun baskılanması yoluyla *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrit üzerine inhibitör etkisine sahip olduğu ve bu

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

nedenle *Helicobacter pylori* ile ilişkili mide rahatsızlıklarının önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir potansiyele sahip olduğu da ifade edilmiştir (Olgierd ve ark., 2021; Toyoda ve ark., 2009).

Propolisin anaerobik bakteriler üzerindeki etkisine dair sınırlı araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda propolisin *Clostridium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* ve *Propionibacterium* türlerine karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmektedir (Boyanova ve ark., 2006; Kuru ve ark., 2007; Shabbir ve ark., 2016). Polonya çalışmalarında, *Fusobacterium* cinsinin anaerobik bakterilerinin 0.01–0.06 mg/mL arasında olmak üzere düşük konsantrasyonlardaki propolisin etanol özütlerine en fazla duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Propionibacterium* cinsinin bakterilerinin 1-3 mg/ml arasında olmak üzere daha yüksek konsantrasyonlarda propolisin etanol özütlerine duyarlı olduğu belirlenmiştir (Kedzia, 1986; Kedzia ve Kalowski, 1988; Kedzia, 1988).

Alfarrayeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propolis etanolik özütünün (PEÖ), Macaristan'dan temin edilen beş ticari probiyotik (Enterol, Protexin, Normaflore, BioGaia ve Linex) planktonik büyüme ve biyofilm oluşturma yetenekleri üzerindeki *in vitro* etkisi araştırıldı (Alfarrayeh ve ark., 2021). Bu probiyotikler Normaflore® (*Bacillus clausii*), Enterol® (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745), BioGaia® (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), Linex® (*Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12) ve Protexin® (*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*) olarak listelenmiştir (Alfarrayeh ve ark., 2021). Bu çalışmaya göre, probiyotiklerin planktonik formları, PEÖ'ün 100-800 µg/mL aralığında

yer alan MİK değerlerine farklı duyarlılıklar göstermiştir. Çalışmada düşük PEÖ konsantrasyonlarının, Linex ve BioGaia bakterilerinin planktonik büyümesini önemli ölçüde arttırdığı saptanmış. Biyofilm çalışmalarında, Enterol ve Protexin'in biyofilm oluşturamadığı, ancak BioGaia, Linex ve Normaflore'nin ise sırasıyla 12.5, 25 ve 800 µg/mL PEÖ tarafından inhibe edilebilen zayıf biyofilmler oluşturduğu görüldü. Normaflore ve Linex'in biyofilmleri düşük PEÖ konsantrasyonlarında gelişme gösterirken daha yüksek PEÖ konsantrasyonlarında gerileme göstermiş bu durum çift yüz etkisi olarak değerlendirilmiştir. İlginç bir şekilde çalışmada, Normaflore biyofilmlerinin düşük PEÖ konsantrasyonlarında (12.5, 25 ve 50 µg/mL) azdan çoğa doğru geliştiği, güçlendiği görülmüştür (Alfarrayeh ve ark., 2021). Bu çalışmanın sonucuna göre PEÖ'nün test edilen probiyotiklerin planktonik büyüme ve biyofilm oluşturma yeteneği üzerine suşa bağlı inhibe edici veya destekleyici olmak üzere tartışmalı etkileri olduğu, ancak PEÖ'nün yüksek konsantrasyonların tüm suşlar üzerinde inhibitör etkisi olmasına rağmen, düşük konsantrasyonların yine suşa bağlı prebiyotik etkisi olabileceği sonucuna varıldığı görülmüştür (Alfarrayeh ve ark., 2021).

Ayrıca propolisin diğer antiviral etkilerine ek olarak da günümüzün vebası Covid-19 ile savaşta (preventif ve terapotik etki), antiviral ve immünomodülatör etki göstererek başarılı sonuçlar verdiği de çalışmalarda gösterilmiştir (Altındiş ve ark., 2020; Keflie ve Biesalski, 2021; Berretta ve ark., 2020). Covid-19'un konakçı hücrelere girişi, hücresel anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ile viral spike protein etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizma koronavirüs kaynaklı akciğer iltihabına, fibrozise ve bağışıklık sistemi baskılanmasına aracılık eden bir kinaz olan P21 ile aktive olan kinaz 1'in (PAK1) çok yüksek derecede ekspresyonunu içermektedir. Propolis bileşenlerinin ACE2, TMPRSS2 ve PAK1 sinyal yollarını engelleyici

*Goji berry ve propolisin kombine kullanımı birbirlerinin prebiyotik ve antibakteriyel etkilerini artırabilir mi?*

etkileri vardır ve ayrıca bu antiviral aktivite hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak kanıtlanmıştır. Klinik öncesi çalışmalarda propolisin IL-6, IL-1 beta ve tümör nekroz edici faktör alfa seviyelerinde azalmayı içeren proinflamatuvar sitokinlerin immünoregülasyonunu sağladığı gösterildi. Bu immünoregülasyon, monositler ve makrofajların yanısıra ayrıca Janus kinaz 2/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon proteinlerinin aktivatörü 3, NF-κB ve inflamatuvar yolakları da içine almaktadır ve ileri Covid-19 hastalığında önemli bir ölüm faktörü olan sitokin fırtınası riskini azaltmaktadır (Berretta ve ark., 2020).

### **Goji berry ve propolis**

Yukarıda ele aldığımız bilgiler ışığında sarı goji berrynin çiçek ve yapraklarının etanol özütlerinin kullanımının antibakteriyel etki yönünden siyah ve kırmızı goji berryden çiçek, yaprak ve hatta meyvelerinden daha faydalı olduğu görülmektedir. Propolis yönünden bir değerlendirme yapılırsa yeşil propolisin etanol özütlerinin kullanılması, her ne kadar propolis çeşitlerinin benzer etkilere sahip olduğu yayınlarda ispatlanmışsa da güçlü antibakteriyel etkilere sahip biberiye bitkisinden elde edilmesi nedeniyle diğer propolis tiplerine göre daha avantajlı gözükmektedir. Yukarıdaki bilgiler ışığında, goji berry ve propolisin gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine farklı derecelerde olan antibakteriyel etkilerinin birbirlerinin eksik/zayıf yönlerini de tamamlayarak birbirlerinin etkilerini artırabileceği olasılığı yüksek görülmektedir. Ayrıca ikisinin bir arada kullanılmasının, propolisin antiviral etkiye sahip olması nedeniyle goji berrynin bakteri dışında müdahale edemediği diğer bağırsak patobiontu olan virüslere karşı da zayıf yönünün ortadan kalkması anlamına gelebileceği düşünülebilir. Buna ek olarak, her ikisinin de savunma sistemini güçlendirici ve düzenleyici etkilerinin olması da konak açısından gerek inflamatif hastalıkların oluşmaması gerekse patolojik bakterilerle mücadele noktasında büyük bir avantaj olarak düşünülebilir. Simbiyont bakterilerin

çoğalmasını, birlikte ayrı ayrı artırdıklarından daha yüksek derecede artırabilme olasılıkları sonucunda patobiyot bakterilerin sayısında yüksek derecede azalma sağlanabilir. Bu kombinasyondan yüksek prebiyotik etki elde edilmesi noktasında, propolisin düşük konsantrasyonlarının yararlı bakterileri artırabileceğini ancak yüksek dozlarının öldürücü olabileceğini gösteren Alfarrayeh ve arkadaşlarının çalışması ışığında (Alfarrayeh ve ark., 2021), suş bazlı kan ve bağırsak konsantrasyon düzeylerinin ayarlanması dikkate alınması gereken önemli bir noktadır. Antibakteriyel, antiviral etkileri dışında antikanser, antiapoptotik, onarıcı vb. diğer genel insan sağlığı üzerine faydalı etkileri nedeniyle de hastalığa karşı dirençli, hastalıkla savaşan vücut yapısı oluşturmada da birbirlerinin etkilerini artırabilecekleri de dikkate alınması gereken noktalardan biridir.

Yapılan literatür araştırmasında propolis ve goji berry'nin birlikte kullanımına dair derlemeye veya orjinal çalışmaya rastlanmasa da propolisin çeşitli farklı bitkilerle, meyvelerle veya ilaçlarla kombinasyonlarına ve bunların başarılı sonuçlarına dair yayınlar bulunmaktadır (Mazzarello ve ark., 2018; Lim ve ark., 2019; Markiewicz-Żukowska ve ark., 2013). Mazzarello ve arkadaşları propolisi, çay ağacı ve aloe vera bitkileri ile birlikte kullanıp *Propionibacterium* aknelerini, eritem skarlarını, toplam lezyon sayısını azaltmayı başarmıştır (Mazzarello ve ark., 2018). Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise meyvelerin kraliçesi olarak bilinen mangostan (*Garcinia mangostana* L.) ve propolis özütleri birlikte kullanılmış ve bu kombinasyonun periodontal hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanabileceği sonucuna varılmıştır (Lim ve ark., 2019). Markiewicz-Żukowska ve arkadaşları propolisinin etanol özütünü, temozolomid adlı antineoplastik ajan ile birlikte en ölümcül beyin tümörü olan glioblastoma tedavisi için *in vitro*da denemiş ve bu kombinasyonun sinerjistik etki göstererek beyin tümör hücreleri sayısında çok yüksek azalmaya neden olduğunu saptamıştır (Markiewicz-Żukowska ve ark., 2013).

Her ne kadar doğal olsalar da goji berry ve propolisin insan sağlığını tehdit eden alerjik reaksiyonlara ve içeriğindeki bileşiklerin doz aşımının ve/veya diğer organik maddeler ile etkileşimlerinin toksisiteye neden olduğuna dair yayınlar da mevcuttur. Örneğin, Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada goji berrynin doğal içeriğinde bulunan toksik bir alkaloid olan atropin nedeniyle, meyvenin 8 adetten daha fazla tüketildiği zaman toksisiteye yol açabileceği sonucu paylaşılmıştır (Adams ve ark., 2006; Ma ve ark., 2019). Yine başka bir çalışmada goji berrynin kan pıhtılaşmasının önemli göstergelerinden biri olan protrombin zamanını artırdığı bu nedenle hastalarda görülen pıhtılaşamama sorunu nedeniyle kanama başlangıcı ve/veya kanama artışı görüldüğü rapor edilmiştir (Ma ve ark., 2019). Arroyo-Martinez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise goji berry kullanımına bağlı (günde 3 defa goji berry çayı tüketimi) toksik hepatit vakası rapor etmiştir (Arroyo-Martinez ve ark., 2011).

Propolisle ilgili yapılan çalışmalarda da propolisin elde edildiği bölgeye bakılmaksızın alerjik reaksiyonları tetikleyebildiği gösterilmiştir (Larramendi ve ark., 2012; Nyman ve ark., 2020; Shi ve ark., 2016; de Groot, 2013; Nyman ve ark., 2019). Larramendi ve arkadaşları, goji berrynin diğer gıdalarla lipid transfer proteine (LTP) nedeniyle çapraz reaktivite gösterdiği ve bunun da goji meyvelerinin alerjenik potansiyelini ortaya çıkardığını göstermiştir (Larramendi ve ark., 2012). Nyman ve arkadaşlarının propolisle ilgili yaptığı çalışmada ise dermatiti olan İsveçli Hastalar Çin, Litvanya, Kuzey Amerika ve İsveç'te yetişen propolise karşı temas alerjisi için yama testine tabi tutuldu ve bu çalışma sonucunda 4 propolis numunesi arasında temas alerjisi sıklığında sadece küçük farklılıklar olduğu saptandı (Nyman ve ark., 2020). Propolisin alerjiyi tetikleme kapasitesi olduğu Groot, Nyman ve arkadaşları, Shi ve arkadaşları olmak üzere diğer birçok çalışmada da gösterilmiştir (de Groot, 2013; Nyman ve ark., 2019; Shi ve ark., 2016). Bununla



birlikte, goji berrynin ve propolisin doğal bileşiminde bulunan bileşikler dışında diğer risk faktörleri üretim ve pazarlama sonrası oluşabilecek kirlenmedir. Bu nedenle, üretim ve pazarlama sırasında meydana gelen bir kontaminasyonla enfekte olmuş, yanlış saklama koşulları ile saklanmış, raf ömrünü doldurmuş goji berry ve propolis ürünleri de toksik yan etkiler oluşturabileceği nedeniyle başka risk faktörleri olarak değerlendirilebilir. Bu durumlar da dikkate alınmalıdır.

## Sonuç

Goji berry ve propolisin birlikte kullanımının, doğru formülüzasyon ve doğru uygulama dozları ile insan sağlığına preventif ve terapotik yönden yüksek derecede faydalı olabileceği yüksek ihtimal dahilindedir. Ancak bu yaygın kullanılan iki takviyenin birlikte kullanımının birbirlerinin etkilerini nasıl düzenleyeceği (sinerjistik etki, antagonist etki, aditif etki) ilk önce *in vitro* bakteri kültürleri üzerine yapılacak denemelerle ve daha sonra bağırsak doğal ortamında savunma sistemi ile birlikte hareketi ise ancak *in vivo* çalışmalar sonucunda netleşebilecektir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda bu iki gıda takviyesinin yan etkileri olup olmadığı (Kan pıhtılaşmasında gecikme, alerjik reaksiyon v.s.) da saptanabilecektir. Yapılan literatür araştırmasında goji berry ve propolisin birlikte etkilerinin tartışıldığı ya da bununla alakalı yapılmış *in vitro* ve *in vivo* çalışma bulunmadığından, bu noktada bu derleme ile bu kombinasyonun palyatif terapotik çözüm önerisi olarak sunulup sunulamayacağı ya da toksisite etmeni olarak etiketlenip etiketlenemeyeceği *in vitro* ve *in vivo* deneylerin yapılması için bir öngörü sağlayıp insan sağlığına müdahale noktasında farklı bir bakış açısı geliştirebilir.

## Çıkar Çatışması

Maddi ve manevi hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## **Kaynaklar**

- [1] Adams, M., Wiedenmann, M., Tittel, G., Bauer, R., (2006). HPLC-MS trace analysis of atropine in *Lycium barbarum* berries. *Phytochemical Analysis*, 17(5), 279-83.
- [2] Alfarrayeh, I., Fekete, C., Gazdag, Z., Papp, G., (2021). Propolis ethanolic extract has double-face *in vitro* effect on the planktonic growth and biofilm formation of some commercial probiotics. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 1033-1039.
- [3] Altındış, M., Aslan, F.G., Uzuner, H., Ünal, H., Köroğlu, M., Kulaç, S., Karadenizli, A., (2020). Zeytin Yaprağı Ekstresi ve Propolisin Herpes Simpleks Virüsü Tip 1 Üzerine Antiviral Etkisinin Asiklovir ile Karşılaştırılması [Comparison of Antiviral Effect of Olive Leaf Extract and Propolis with Acyclovir on Herpes Simplex Virus Type 1]. *Mikrobiyol Bulletin*, 54(1), 79-94.
- [4] Arroyo-Martinez, Q., Sáenz, M.J., Argüelles Arias, F., Acosta, M.S., (2011). *Lycium barbarum*: a new hepatotoxic “natural” agent? *Digestive and Liver Disease*, 43(9), 749.
- [5] Berretta, A.A., Silveira, M.A.D., Córdor Capcha, J.M., De Jong, D., (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110622.
- [6] Braakhuis, A., (2019). Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. *Nutrients*, 11(11), 2705.
- [7] Boyanova, L., Kolarov, R., Gergova, G., Mitov, I., (2006). In vitro activity of Bulgarian propolis against 94 clinical isolates of anaerobic bacteria. *Anaerobe*, 12, 173–177.
- [8] Chang, S.K., Alasalvar, C., Shahidi, F., (2019). Superfruits:

Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects-A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59 (10),1580-1604.

[9] Becker, C., Neurath, M.F., Wirtz, S., (2015). The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *The Institute for Laboratory Animal Research Journal*, 56 (2),192-204.

[10] de Groot A.C., (2013). Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*, 24(6), 263-82.

[11] Ilić, T., Dodevska, M., Marčetić, M., Božić, D., Kodranov, I., Vidović, B., (2020). Chemical Characterization, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Goji Berries Cultivated in Serbia. *Foods*, 9(11), 1614.

[12] Islam, T., Yu, X., Badwal, T.S., Xu, B., (2017). Comparative studies on phenolic profiles, antioxidant capacities and carotenoid contents of red goji berry (*Lycium barbarum*) and black goji berry (*Lycium ruthenicum*). *Chemistry Center Journal*, 11(1),59.

[13] Kang, Y., Yang, G., Zhang, S., Ross C.F., Zhu, M.J., (2018). Goji Berry Modulates Gut Microbiota and Alleviates Colitis in IL-10-Deficient Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(22), e1800535.

[14] Kędzia, A., (1986). Działanie wyciągu etanolowego z propolisu na bakterie beztlenowe. *Herba Polonica*, 32, 53–57.

[15] Kędzia, A., Kałowski, M., (1988). Ocena skuteczności działania wyciągu etanolowego z propolisu na bakterie bezwzględnie beztlenowe jamy ustnej. *Czas Stomat*, 41, 757–762.

[16] Kędzia, A., (1988). Wrażliwość bakterii bezwzględnie beztlenowych na wyciąg etanolowy z propolisu. *Herba Polonica*, 34, 267–272.

[17] Keffie, T.S., Biesalski, H.K., (2021). Micronutrients and bioactive

substances: Their potential roles in combating COVID-19. *Nutrition*, 84, 111103.

[18] Koru, O., Toksoy, F., Acikel, C.H., Tunca, Y.M., Baysallar, M., Uskudar Guclu, A., Akca, E., Ozkok Tuylu, A., Sorkun, K., Tanyuksel, M., Salih, B., (2007). In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe*, 13 (3-4),140-5.

[19] Larramendi, C.H., García-Abujeta, J.L., Vicario, S., García-Endrino, A., López-Matas, M.A., García-Sedeño, M.D., Carnés, J., (2012). Goji berries (*Lycium barbarum*): risk of allergic reactions in individuals with food allergy. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 22(5), 345-50.

[20] Lim, Y.K., Yoo, S.Y., Jang, Y.Y., Lee, B.C., Lee, D.S., Kook, J.K., (2019). Anti-inflammatory and in vitro bone formation effects of *Garcinia mangostana* L. and propolis extracts. *The Food Science and Biotechnology*, 29(4), 539-548.

[21] Ma, Z. F., Zhang, H., Teh, S. S., Wang, C. W., Zhang, Y., Hayford, F., Wang, L., Ma, T., Dong, Z., Zhang, Y., & Zhu, Y., (2019). Goji Berries as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Their Molecular Mechanisms of Action. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2437397.

[22] Markiewicz-Żukowska R, Borawska MH, Fiedorowicz A, Naliwajko SK, Sawicka D, Car H., (2013). Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 50.

[23] Mazzarello, V., Donadu, M.G., Ferrari, M., Piga, G., Usai, D., Zanetti, S., Sotgiu, M.A., (2018). Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and *Aloe vera* compared to erythromycin cream: two double-

blind investigations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 10,175-181.

[24] Mocan, A., Vlase, L., Vodnar, D.C, Gheldiu, A.M., Oprean, R., Crişan, G., (2015). Antioxidant, Antimicrobial Effects and Phenolic Profile of *Lycium barbarum* L. Flowers. *Molecules*, 20(8), 15060-71.

[25] Mocan, A., Vlase, L., Vodnar, D.C., Bischin, C., Hanganu, D., Gheldiu, A.M., Oprean, R., Silaghi-Dumitrescu, R., Crişan, G., (2014). Polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of *Lycium barbarum* L. and *Lycium chinense* Mill. leaves. *Molecules*, 19 (7), 10056–10073.

[26] Nyman, G., Oldberg Wagner, S., Prystupa-Chalkidis, K., Ryberg, K., Hagvall, L., (2020). Contact Allergy in Western Sweden to Propolis of Four Different Origins. *Acta Dermato-Venereologica*, 100 (16), adv00256.

[27] Nyman, G.S.A., Tang, M., Inerot, A., Osmancevic, A., Malmberg, P., Hagvall, L. (2019). Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*, 81(2), 110-116.

[28] Olgierd, B., Kamila, Ž., Anna, B., Emilia, M. (2021). The Pluripotent Activities of Caffeic Acid Phenethyl Ester. *Molecules*, 26(5), 1335.

[29] Pickard, J.M., Zeng, M.Y., Caruso, R., Núñez, G., (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, 279(1), 70-89.

[30] Potterat O., (2010). Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Medica*, 76(1), 7-19.

[31] Przybyłek, I., Karpiński, T.M., (2019). Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*, 24 (11), 2047.

[32] Santos, L.M., Fonseca, M.S., Sokolonski, A.R., Deegan, K.R.,

Araújo, R.P., Umsza-Guez, M.A., Barbosa, J.D., Portela, R.D., Machado, B.A., (2020). Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *The Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1369-1382.

[33] Sforcin, J.M., Bankova, V., (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *The Journal of Ethnopharmacology*, (2), 253-60.

[34] Shabbir, A., Rashid, M., Tipu, H.N., (2016). Propolis, a hope for the future in treating resistant periodontal pathogens. *Cureus*, 8, e682.

[35] Shi, Y., Nedorost, S., Scheman, L., Scheman, A., (2016). Propolis, Colophony, and Fragrance Cross-Reactivity and Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*, 27(3), 123-6.

[36] Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Shi, L., Hirano, N., Ban, H., Kumagai, T., Tatematsu, M., (2009). Anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a nuclear factor-kappaB inhibitor, on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *International Journal of Cancer*, 125, 1786–1795.

[37] Wang, J., Qi, F., Wang, Z., Zhang, Z., Pan, N., Huai, L., Qu, S., Zhao, L., (2020). A review of traditional Chinese medicine for treatment of glioblastoma. *BioScience Trends*, 13(6):476-487.

[38] Wagh, V.D., (2013). Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2013, 308249.

[39] Yao, R., Heinrich, M., Weckerle, C.S., (2018). The genus *Lycium* as food and medicine: A botanical, ethnobotanical and historical review. *Journal of Ethnopharmacol*, 212, 50-66.

[40] Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel,

M., Lobaccaro, J.A., (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and Physics of Lipids*, 207 (Pt B):214-222.

[41] Zhu, W., Zhou, S., Liu, J., McLean, R.J.C., Chu, W., (2020). Prebiotic, immuno-stimulating and gut microbiota-modulating effects of *Lycium barbarum* polysaccharide. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 121, 109591.