

Propolisin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik EtkileriBeyza Merve Yıldız , Fatma Ünal* 

Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06560, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Propolis ile yapılan genotoksikite/antigenotoksikite çalışmalarından elde edilen veriler derlenmiştir.
- Propolis, yüksek konsantrasyonlar hariç genotoksik etki sergilememektedir.
- Propolis, çeşitli mekanizmalarla antigenotoksik, antisitotoksik ve radyoprotektif etki göstermektedir.

Makale BilgileriGeliş: 27/01/2022
Kabul: 25/03/2022**Anahtar Kelimeler**Propolis,
Kimyasal bileşim,
Biyolojik etki**Öz**

Bal arısı (*Apis mellifera* L.) tarafından bitkilerden toplanan doğal bir ürün olan propolis, %45-50 flavonoidlerden, %30-35 mum ve yağ asitlerinden, %10 esansiyel yağlardan, %5 polen ile %5 organik bileşiklerden, ayrıca bazı mineral maddelerden oluşmaktadır. İçeriği, edinildiği kaynaklara, iklime, mevsime ve bekleme süresine bağlı olarak değişmektedir. Propolis hem yararlı hem de zararlı özellikler gösteren doğal bir üründür. Propolisin antioksidan, antikanser, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiinflamatuar, antiülser ve radyasyona karşı koruyucu etkileri olduğu açıklanmıştır. Propolis içerdiği maddelere göre farklı alerjik komplikasyonlara, genotoksik ve antigenotoksik etkilere de sebep olabilmektedir. Bu çalışmada, propolisin kimyasal bileşimi ve önemli biyolojik etkileri derlenmiştir.

Chemical Constituent and Biological Activities of Propolis**Highlights**

- Data from genotoxicity/antigenotoxicity studies with propolis have been compiled.
- Propolis does not exhibit genotoxic effects except at high concentrations.
- Propolis has an antigenotoxic, anti-cytotoxic and radioprotective effect through various mechanisms.

Article InfoReceived: 27/01/2022
Accepted: 25/03/2022**Keywords**Propolis,
Chemical constituent,
Biological activity**Abstract**

Propolis, a natural product collected from plants by the honey bee (*Apis mellifera* L.). It consists of 45-50% flavonoides, 30-35% wax and fatty acids, 10% essential oils, 5% pollen and 5% organic compounds and mineral substances. The content of propolis varies depending on the available resources, climate, seasonal and waiting time. Propolis is a natural product with both beneficial and harmful properties. It has been explained that propolis has antioxidant, anticancer, antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, antiulcer, and radioprotective effects. The effects of propolis change depending on the substances it contains and can also cause different allergic complications, genotoxic, and antigenotoxic effects. In this study, chemical constituent and substancial biological effects of propolis have been reviewed.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Fatma Ünal, funal@gazi.edu.tr



1. GİRİŞ

Propolis, bal arılarının (*Apis mellifera L.*) bitkilerin dal, çiçek, meyve, tomurcuk, filiz, ağaç kabukları gibi kaynaklardan topladıkları ve arka bacaklarındaki polen sepetçikleri ile kovana taşıdıkları reçinemsî bir maddedir. Arılar bu maddeyi başlarındaki salgı bezlerinden salgılanan enzimlerle (β -glikosidaz) biyokimyasal değişikliğe uğratarak, bal mumu ile karıştırarak suda erimeyen yapışkan bir madde haline getirirler. Propolisin rengi, kaynaklarına ve bekleme durumuna göre farklılık gösterebilmektedir [1-3].

Propolis kelimesi Yunanca pro (savunmak) ve polis (şehir) kelimelerinden oluşmaktadır. Propolis, kovayı, yırtıcılara ve mikroorganizmalara karşı koruma (kovanın, şehrin savunulması) anlamında kullanılmaktadır [4, 5]. Propolis, kovan iç yüzeyinin kaplanması, petek kenarlarının sertleştirilip onarılması, petek gözlerinin cilalanması, kovan neminin ve ıslısının korunması, kovanda oluşan çatlakların kapatılması, kovanın dezenfekte edilmesi, kovanın bakteri, virüs gibi patojenlere karşı korunması, kovandan atılamayacak yabancı canlıların mumyalanarak kokuşmasının engellenmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır [6-8].

Propolis ilk defa Yunanlılar tarafından keşfedilmiş ve antibiyotik olarak kullanılmıştır. O tarihlerden itibaren tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Propolisin yaralara ve ağrılara iyi geldiği anlatılmıştır. Mısırlılar tarafından hastalıkların tedavisinde ve ölümlerin mumyalanmasında kullanılmıştır. Yunan ve Roma halkı ise deri apselerinin tedavisinde kullanmışlardır. Avrupa'da 12. yüzyıldan beri enfeksiyon ve cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İnkalar tarafından ilaç olarak kullanılan propolis, Londra farmakopesinde resmi ilaç olarak kendine yer edinmiştir [6, 9, 10].

1.1. Propolisin Kimyasal Bileşimi

Propolis, reçineden kaynaklı %45-50 flavonid, fenolik asit ve esterlerinden, %30-35 balmumundan, %10 yağ asitleri, sterol, hidrokarbon ve uzun zincirli alkollerden, %5 polenden ve %5 mineral maddeler ve diğer organik bileşiklerden oluşmaktadır (Çizelge 1) [6, 10, 11].

Çizelge 1. Propolisin içerdiği bileşikler, bileşenler ve miktarları [6, 10, 11]

Bileşen Sınıfı	Bileşen Grubu	Miktarı (%)
Reçineler	Flavonoidler, fenolik asit ve esterleri	45-50
Mumlar	Balmumu	30-35
Lipidler	Yağ asitleri, steroller, hidrokarbonlar ve uzun zincirli alkoller	10
Polen	Proteinler	5
Mineral maddeler ve diğer organik bileşikler	Çinko (Zn), demir (Fe), iyot (I), kalsiyum (Ca), kobalt (Co), kurşun (Pb), magnezyum (Mg), mangan (Mn), molibden (Mo), nikel (Ni), potasyum (K), sodyum (Na), benzoik asit ve esterleri, ketonlar, laktonlar, kinonlar, steroidler, A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, C ve E vitaminleri, glikoz, fruktoz ve sakkaroz gibi şekerler	5

Propolisin, *Abies spp.* (Kökner), *Acer spp.* (Akçaağaç), *Aesculus hippocastanum* (Atkestanesi), *Alnus spp.* (Kızılağaç), *Betula spp.* (Huş), *Castanea sativa* (Kestane), *Corylus sp.* (Fındık), *Eucalyptus sp.* (Ökalyptus), *Fraxinus L.* (Dişbudak), *Pinus spp.* (Çam), *Populus spp.* (Kavak), *Prunus spp.* (Erik), *Quercus spp.* (Meşe), *Salix spp.* (Söğüt), *Tilia sp.* (Ihlamur) ve *Ulmus spp.* (Karaağaç) kaynaklı olduğu düşünülmektedir [8, 12].

Propolisin içeriğinde 300'den fazla bileşen mevcuttur. Bileşimi ise edinildiği kaynaklara, iklime, coğrafi bölgeye, mevsime ve bekleme süresine bağlı olarak değişmektedir [9, 13]. Propoliste belirlenen bileşik grupları ve sayıları Çizelge 2'de özetlenmiştir.

Çizelge 2. Propoliste bulunan bileşikler ve tanımlanan bileşik sayıları [3, 14]

Bileşikler	Bileşik Sayısı	Bileşikler	Bileşik Sayısı
Flavonoidler	38	Benzoik Asit ve Türevleri	12
Hidroksi Flavononlar	27	Asitler	8
Kalkonlar	2	Esterler	4
Alifatik Hidrokarbonlar	6	Benzaldehit Türevleri	2
Alkoller, Ketonlar, Fenoller	8	Terpen, Seskiterpen ve Türevler	7
Steroller ve Steroid Hidrokarbonlar	6	Sinamil ve Sinamik Asit türevleri	14
Heteroaromatik Bileşikler	12	Sekuterpen ve Triterpen Hidrokarbonlar	11
Şeker	7	Mineraller	22
Aminoasitler	24		

Flavonoidler, fotosentez yapan hücrelerde benzo piron türevli sekonder metabolitlerdir. Sekonder metabolitler olduğundan insanlar tarafından sentezlenemez. Bu nedenle, beslenme için gereklidir [9, 15]. Propolisin rengini veren pigmentler flavonoidlerdir. Ayrıca propolisin biyolojik etkilerinin çoğunlukla flavonoid kaynaklı olduğu bilinmektedir. Propolisteki asasetin, galangin, isorhamnetin, kaempferol, krizin, kuersetin, pinobanksin, pinocembrin, pinostrobin, ramnosit, naringenin ve ramnetin önemli flavonoidlerdir. Fenolik bileşiklerin en önemlileri benzil alkol, benzoik asit, ferulik asit, isoferulik asit, isovanilin, kafeik asit, kumarik asit, sinamik asit, sinamil alkol ve vanilindir [16]. Fenolik asitler ve flavonoidler güçlü antioksidan özellik ve yüksek biyolojik aktivite sergiler. Polifenollerin antibakteriyel, antienflamatuar, antikanserojen ve onarıcı aktiviteleri bulunmaktadır [17]. Propolisin biyolojik olarak en aktif bileşeni olan flavonoidlerin, vücutta hiç bir kalıntısı kalmayacak şekilde metabolize olduğu bilinmektedir [18].

Ham haldeki propolisin yapısındaki mum benzeri yapılar ve reçineden dolayı kullanımı kolay değildir. Propolis ekstraktının (özütünün) hazırlanmasında etanol, su, gliserol, polietilen/polipropilen glikol gibi çözücüler kullanılmaktadır. Kullanılan çözücü, propolisin biyolojik aktivitesini de etkilemektedir. Örneğin, propolisin hazırlanmasında kullanılan etanol, içeriğindeki maddelerin daha fazla çözünmesini sağlar. Bu nedenle aynı dozdaki PEE'nin (Propolisin etanol ekstraktı, EEP), PSE (Propolisin su ekstraktı, WEP)'den daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması beklenmektedir [19].

Propolis, farelerde 2.000 ila 7.300 mg/kg arasında değişen LD₅₀ (%50 letal doz) ile düşük bir akut oral toksisite derecesine sahiptir. Farelerde, 90 günlük doz uygulaması sonucunda, 1.400 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunun gözlemlenebilir etki seviyesinin olmadığı doz (*Non-Observed Effect Level*; NOEL) olduğu bulunmuştur. İnsanlar için güvenli dozun 1,4 mg/kg vücut ağırlığı/gün (yaklaşık 70 mg/gün) olduğu hesaplanmıştır [18].

1.2. Propolisin İnsan Sağlığına Etkisi

Propolisin içerdiği birçok bileşen, çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkiler göstermektedir (Çizelge 3). Yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalar sonucunda propolisin antikanser [20], antioksidan [21, 22], antibakteriyel [22, 23], antifungal [23], antiviral [24], antiptotozoan [25], hepatokoruyucu [26], antihiperglisemik [27, 28], nöroprotektif [29, 30], immünomodülatör ve antienflamatuar [31] etkilerinin olduğu bulunmuştur.

Propolisin, kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, astım, solunum yolları enfeksiyonları, mide ve onikiparmak bağırsağı ülserleri, sindirim rahatsızlıkları, romatizmal hastalıklar, bağışıklık sistemi ve kanser tedavilerinde iyileştirici etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle ilaç olarak kullanılmaktadır [11, 32]. Ayrıca, propolis preparatları yara iyileşmesi, egzama ve doku rejenerasyonu üzerinde etkilidir. İkinci derece yanıklarda, kesiklerde, nörodermatit, mikrobiyal egzama ve diğer dermatolojik problemlerin tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir [10, 32]. Bunların yanı sıra cilt hücrelerinin çoğalması, aktivasyonu ve büyüme kapasitesinin artırılmasını sağlamaktadır [33]. Propolisin sözü edilen etkileri, immünomodülatör, antienflamatuar ve antimikrobiyal özelliklerinden kaynaklanmaktadır [33, 34].

Propolis çok işlevli özellikleri nedeniyle ağız çalkalama ve diş macunları gibi ağız sağlığı ürünlerinde de uygulanmıştır. Diş hekimliğinde çürük ve periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca ağrı kesici aktivite gösterir ve diş cerrahisinde yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır [35-37]. Burun spreyi, diş macunu, sabun, yüz maskesi, krem ve şampuan olarak da kullanılmaktadır. Bu amaçla sulu propolis ekstraktı, su-etil alkol ekstraktı, propolis tozu, propolis sakızı, bal ve polen karışımı ürünler üretilmektedir [8, 34]. Yapılan çalışmalarda propolisin, merkezi sinir sistemini uyarıcı, antidepresan ve anksiyolitik (anksiyete giderici) etkilerinin de olduğu belirtilmiştir. Bu sayede anksiyete ve depresyondaki davranış bozuklukları için terapötik bir bileşik olduğu vurgulanmıştır [11, 38].

Propolis, içerdiği bileşenler dolayısıyla gıdaların kalitesini artırmak ve raf ömrünü uzatmak ve bozulmaları engellemek için kullanılmaktadır. Endüstriyel açıdan kayda değer zorluklar, propolis ekstraktlarının doğru hazırlanamaması, yiyeceğe göre konsantrasyon seçimi ve propolisin değişken kimyasal bileşimidir. Bu nedenle propolisin standardize edilmesi gerekmektedir [13, 39]

Çizelge 3. Propoliste bulunan bileşikler ve tanımlanan etkileri [3, 14]

Bileşen	Etki	Kaynak
Apigenin	Antibakteriyel, antiviral, antiülser	[40]
	Antikanserojen	[41]
Artepillin C	Antikanserojen, antilösemik	[10]
	Lipid peroksidaz oluşumunu önleyici, Böbrek toksisitesini azaltıcı	[42]
Asasetin	İltihaplanmayı önleyici	[10]
Benzoik Asit	Antibakteriyel	[10]
Eterik Yağlar	Antimikrobiyal, iltihaplanmayı önleyici	[10]
Ferulik Asit	Antioksidan	[43]
	Antikanserojen	[44]
	Antibakteriyel, kollajenik	[10]
Galangin	Antikanserojen, antibakteriyel, antiviral, antienflamatuar	[45]
	Antioksidan	[42]
	Antifungal	[46]
Gallik Asit	Prostat kanserini önleyici	[47]
Isoferulik Asit	<i>Staphylococcus aureus</i> gelişimini engelleyici	[10]
Kaempferol	Antioksidan, antikanserojenik, antienflamatuar, antibakteriyel, antiviral, sinirler üzerine koruyucu, antidiabetik, ağrı kesici ve antialerjik	[32, 48]
Kafeik Asit	Antibakteriyel, antiviral, antioksidan	[40]
	Antikanserojen	[49]
	Mide koruyucu	[50]
	İltihaplanmayı önleyici	[10]
Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)	Antioksidan	[42]
	Antikanserojen	[51]
	İmmun sistemi uyarıcı	[52]
	Antibakteriyel	[53]

Krizin	Antikanserojen	[10]
	Antialerjik	[32]
Kuersetin (Quercetin)	Antikanserojen, antibakteriyel, antiviral, antienflamatuar	[40]
Luteolin	Antienflamatuar, antialerjik, antikanserojen	[54]
	Antiviral, gastrik ülseri iyileştirici	[10]
Naringenin	Antikanserojen	[55]
	Antienflamatuar	[56]
	Antioksidan	[57]
Pinobanksin	Antimikrobiyal, antifungal	[10]
Pinocembrin	Beyindeki hasarları onarıcı, antioksidan	[58]
	Antifungal	[46]
	Bakteriostatik, antimikrobiyal, antifungal, <i>Helicobacter pylori</i> gelişimini engelleyici	[10]
p-Kumarik Asit	Antioksidan	[59]
Rutin	Antioksidan	[60]
	Hepatokoruyucu	[61]
Sinnamik Asit	Antibakteriyel	[62]
	Antikanserojen	[63]
	Antiülser	[50]

1.2.1. Propolisin antioksidan etkisi

Propolis ve polifenolik/flavonoid bileşenleri, canlı organizmaların savunma sisteminde bulunan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon (GSH) ile ilgili enzimatik antioksidanların aktivitelerini artırmaktadır. Böylece serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) sayıları azalmaktadır [5, 64].

Flavonoidler ve benzeri bileşikler, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksiti (LOOH) bağlama yeteneği sayesinde antioksidan özellikler göstermektedir. Kuersetin, doku yenilenmesini hızlandırmaktadır ve enzimlerin aktivitesini sağlamaktadır [10]. Kafeik asit ve türevleri, ferulik asit gibi hidrosinnamik asitler ve protokateşik asit, gallik asit gibi hidrobenzoik asitler, emülsiyon ve lipid sisteminde güçlü antioksidan etkiye sahip maddelerdir. Kafeik asit fenil ester (CAPE), C ve E vitaminlerinden daha güçlü antioksidan özellik göstermektedir [2, 65].

Artepillin C, Brezilya yeşil propolisinin en potansiyel antioksidan bileşenlerinden biridir. Artepillin C'nin antioksidan aktivitesi, kimyasal yapısında bulunan fenolik hidroksil grubundan aktif radikal türlerine hidrojen transferinden kaynaklanmaktadır. Transfer olan hidrojen, serbest radikallere bağlanarak DNA dahil hücrel makromolekülleri stabilize eder [5, 29]. Artepillin C'nin DNA hasarını azalttığı bir başka olası mekanizma, karaciğerde detoksifiye edici enzimlerin üretimini uyarımadaki etkisidir [5, 66].

Polifenolik bileşik miktarı ile antioksidan aktivite orantılıdır [5]. Fabris ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada İtalya, Brezilya ve Rusya'dan toplanan propolis etanol özütü (PEE) örneklerini, propolisin antioksidan aktivitesi ile polifenolik içeriği ve miktarları arasındaki ilişkiyi bulmak için HPLC-MS/MS yöntemi ile kimyasal olarak karakterize etmişlerdir. İtalya ve Rusya'dan toplanan propolislerin benzer polifenolik bileşime ve antioksidan aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Brezilya kaynaklı propoliste ise daha düşük polifenolik bileşik ve daha düşük antioksidan aktivite tespit edilmiştir [67].

1.2.2. Propolisin antikanserojen etkisi

Bazı *in vivo* çalışmalar, propolisteki flavonoidlerin meme, akciğer, ağız, yemek borusu, mide, kolorektal, prostat ve cilt kanserini engellediğini göstermiştir [34, 68]. Propolisin doğrudan antikanser etkisi, kanserojen aktivasyonunu önlemesi, prooksidan enzimlerin veya sinyal iletim enzimlerinin inaktivasyonu ile kanser hücresi proliferasyonunun önlenmesi ve apoptozun uyarılmasına dayanmaktadır. Propolisin dolaylı antikanser etkisi ise serbest radikallerin atılması, antioksidan enzimlerin aktivitelerinin artırılması

ve makrofaj aktivasyonu yoluyla bağışıklık düzenleyici özellikleri ile antioksidatif özelliklerine dayanmaktadır [69, 70]. Propolisin diğer olası antikanser mekanizmaları ise immünomodülatör etkisi ile kanser/prekanseroz hücrelerin proliferasyonunu baskılama, kanser kök hücre popülasyonlarını azaltma, spesifik onkogen sinyal yollarını bloke etme, tümör mikroortamını modüle etme, antikanser tedavilerinde yardımcı veya tamamlayıcı tedavi olarak kullanılması şeklindedir [71].

Propolis, kafeik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), artepilin C, kuersetin, naringenin ve galangin gibi antikanser bileşiklere sahip olması nedeniyle, tümör hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisinin, bu bileşenlerin sinerjik etkileşimine bağlanmaktadır [32, 72]. Propolis ve bileşiklerinin antikanserojen etkisi, propolisin antikanser ilacı olarak kullanım potansiyelini göstermektedir. Uygun dozlarda propolisin rat ve insanlarda zararlı olmaması, propolisin bu yöndeki kullanımını desteklemektedir [73].

1.2.3. Propolisin antimikrobiyal etkisi

Propolisin antibakteriyel, antifungal, antinematodal, antiviral ve antiprotozoal etkileri bulunmaktadır [74, 75]. Propolisin antibakteriyel özellikleri, propoliste bulunan birçok bileşiğin sinerjik aktivitesinin sonucu olabilir [17]. Propoliste bulunan galangin, kafeik asit, p-kumarik asit, apigenin, terpenoidler, esterler ve fenoller gibi bileşenler de antimikrobik aktivite göstermektedir [34, 76].

Propolisin *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Branhamella catarrhalis* ve *Bacillus cereus*'un büyümesini tamamen inhibe ettiği ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'nin büyümesini kısmen inhibe ettiği bulunmuştur. Kok ve gram-pozitif bakteriler üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu, ancak gram-negatif bakterilere karşı sınırlı aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [68, 77]. Ayrıca, *Candida albicans* ve *Trichophyton mentagrophytes* gibi mantar türlerine karşı etkili olduğu da bildirilmiştir [32].

Propolis, üst solunum yolu ve orta kulak enfeksiyonlarına sebep olan mikroorganizmaları engelleyicidir. Ayrıca bronşitin tedavisinde propolis etanol ekstraktı (EEP) kullanılmaktadır [10]. Antibiyotiklerle beraber alımında sinerjik etki göstererek, etkiyi 10-100 kat arttırdığı düşünülmektedir [78].

Propolis ve bazı bileşenlerinin COVID-19'a karşı güçlü antiviral aktivite sergilediğine ve hastalığın semptomlarını hafiflettiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır [79, 80].

1.2.4. Propolisin radyoprotektif etkisi

Propolis bileşenlerinden flavonoidler, radyoprotektif etkide büyük katkı sağlamaktadır. Propolisin iyonlaştırıcı radyasyona karşı koruyucu etkisi, üretilen serbest radikallerin doğrudan atılması ve oksidatif onarım enzimlerinin aktivasyonu ile açıklanmıştır [5, 81].

Radyasyona maruz bırakılan farelere, propolis ve ilgili flavonoidlerin (kuersetin, naringenin, kafeik asit, krizin) su ve etanolde çözünür türevleri verilmiş, beyaz kan hücrelerindeki primer DNA hasar seviyesinin düştüğü ve farelerin ömürlerinin uzadığı gözlenmiştir. En etkili korumayı kuersetin sağlamıştır. Bu nedenle bu bileşikler toksik olmayan radyoprotektif olarak kabul edilmiştir [69]. Propolisin radyasyon kaynaklı genetik hasara karşı radyoprotektif etkisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalar Çizelge 4'de verilmiştir.

1.3. Propolisin Zararları

Propolisin işlem görmeden ve/veya bilim dışı işlemler ile kullanımını çeşitli zararlara neden olabilmektedir. Arıların doğal ortamdan propolis toplayamamaları, boya ve asfalt gibi maddeleri propolis olarak kullanmalarına yol açmaktadır. Bu durumda da propolisin kalitesi düşmekte ve tıbbi amaçla kullanımı istenmeyen etkilere neden olabilmektedir [78]. Propolisin bileşenleri insanlarda farklı alerjik komplikasyonlara ve kontakt dermatite sebep olabilmektedir [2, 33]. Alerjik komplikasyonlara neden olan bileşikler, kafeik asidin pentetil ve feniletal esterleridir. Bu nedenle propolisin kullanımından önce işlenmesi gerekmektedir. Alerji yapması halinde, propolis alımının kesilmesi bu sorunu ortadan kaldırmaktadır.

%70'lik alkol ile kullanılan propolis, toksik etkiye neden olmamakla birlikte, içeriğindeki bazı bileşikler metabolizmal rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Ayrıca fazla ve uzun süreli kullanımında böbrek, kalp, karaciğer ve akciğer hasarına sebep olabilir [8, 82].

1.4. Propolis ve Bileşenleri ile Yapılan Genotoksisite ve Antigenotoksisite Çalışmaları

Genetik toksikoloji, genotoksik ajanların kalıtsal materyaller üzerindeki etkisini ve mekanizmalarını araştıran bilim dalıdır. Genotoksik ajanlar, başta kanser olmak üzere Alzheimer, Huntington, Parkinson ve ataksi gibi nörodejeneratif hastalıklar, infertilite, kardiyovasküler hastalık, erken yaşlanma ve metabolik sendromlar gibi hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde etkili olan, DNA ve kromozomlara zarar verebilen ajanlardır. Genotoksik ajanların neden olduğu DNA hasarını azaltan ajanlara antigenotoksik ajanlar denilmektedir. Genotoksisite ve mutajenite değerlendirmesi, insan ve hayvan sağlığını korumayı amaçlayan, uluslararası mevzuatlarla standartlaştırılan, farmasötik maddeler, tarım ilaçları, pestisitler, gıda katkı maddeleri ve kozmetikler gibi maddelerin *in vitro* ve *in vivo* şartlarda değerlendirmesini temel almaktadır. Son yıllarda en çok tercih edilen genotoksisite testleri arasında, bakteriyel mutasyon testi (AMES), somatik mutasyon ve rekombinasyon (SMART), kardeş kromatid değişimi (KKD), kromozomal anormallik (KA), mikronükleus (MN) ve comet testleri yer almaktadır. Bunların yanı sıra hücre canlılık oranlarının tespiti için 3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi, mitotik indeks (Mİ) ve laktat dehidrogenaz salınım testi (LDH) gibi sitotoksisite testleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Bu testlerin önemli bir bölümü, insanlarda genotoksik tarama ve biyoizlem çalışmaları için Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) tarafından hazırlanan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen standart testlerdir. Her testin kendi avantajları ve dezavantajları vardır, ancak genel olarak hızlı ve basit olup, somatik ve germ hücreleri üzerindeki genotoksik ve antigenotoksik etkilerin değerlendirilmesini sağlarlar [83-88].

Propolis, propolisin farklı türevleri, etanolik ve su ekstraktları, temel bitkisel kaynağı olan *Baccharis dracunculifolia* ekstraktı, etken maddelerinden olan kafeik asit, krizin, kuersetin ve naringenin, çeşitli genotoksisite ve antigenotoksisite araştırmalarında da detaylı şekilde incelenmiştir. Bu çalışmalarda uygulanan test sistemleri ile kullanılan hücreler, dokular, konsantrasyonlar, antigenotoksisite değerlendirmesi için seçilen mutajenler ve sonuçları Çizelge 4'de özetlenmiştir.

Propolisin genotoksik ve antigenotoksik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, propolis örneklerinin kimyasal içerik analizleri çeşitli yöntemlerle incelenmiş ve propolisin etkilerinin, içerdiği kimyasalların çeşitlerine ve oranlarına göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Farklı test sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen genotoksisite çalışmalarında, düşük konsantrasyonların genotoksik etki göstermediği ancak yüksek konsantrasyonların genotoksik etki gösterebileceği görülmüştür. Propolis ve özütlerinin, çeşitli mutajenlere karşı etkilerinin incelendiği antigenotoksisite çalışmalarında bu bileşiklerin konsantrasyona bağlı olarak genotoksisiteyi inhibe edebildiği bulunmuştur. Farklı protokoller kullanılarak gerçekleştirilen testlerin sonuçları, propolis ve özütlerinin farklı mekanizmalar aracılığıyla mutasyonu inhibe edebildiğini veya azalttığını göstermektedir. Propolisin bitkisel kaynağı olan *Baccharis dracunculifolia* ile yapılan çalışmalarda ekstraktların antigenotoksik etkisi olduğu saptanmıştır (Çizelge 4).

Propolis türevlerinin, ekstraktlarının ve polifenollerin (kafeik asit, krizin, kuersetin ve naringenin) gama ışımalarının neden olduğu DNA hasarına karşı koruyucu etkisi kromozomal anormallik (KA), comet ve mikronükleus (MN) testleriyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Farklı test protokollerinde de gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları, bu bileşiklerin güçlü radyoprotektif özellikte olduklarını göstermektedir (Çizelge 4).

Çizelge 4. Propolisin genotoksik ve antijenotoksik etkileri

Test Sistemi	Uygulama		Sonuçlar		Kaynaklar
	Madde	Mutajen	Genotoksisite	Antijenotoksisite	
MN ve Mİ: İnsan lenfositleri	Propolis: 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 0,7 ve 1,0 ml	X	Doz ↑ MN ↑ Doz ↑ Mİ ↓	X	[89]
KKD: İnsan lenfositleri	Propolis: 5; 25; 50 ve 250 mg/ml	X	Doz ↑ KKD ↑	X	[90]
KA: Albino rat kemik iliği	Propolis: 200 ml/kg	AS: 5 ve 20 mg/kg	(-)	(+)	[91]
KKD: İnsan lenfositleri	Propolis: 10 µM Propolis: 5; 10 ve 20 µM + AFB ₁	AFB ₁ : 5 µM	(-)	(+)	[92]
LDH: İnsan lenfositleri	Propolis: 5; 10 ve 20 µM	AFB ₁ : 5 µM	(-)	(+)	
Comet: <i>S. cerevisiae</i> sferoplastları	Propolis: 25; 100 ve 300 µg/mL (S Tamponu ön ve eş muamele)	H ₂ O ₂ : 10 mM	Ön muamele: 300 µg/mL (+) Eş muamele: (+)	(+)	[21]
MN: Rat karaciğeri	Propolis: 50 mg/kg	AlCl ₃ : 34 mg/kg	(-)	(+)	[93]
MN: Rat karaciğeri	Propolis: 50 mg/kg	TCDD: 0,75 ve 8 mg/kg	(-)	(+)	[94]
MN, MTT ve LDH: Primer rat hepatositleri	Propolis: 25; 50 ve 100 µM	TCDD: 5 ve 10 µM	(-)	(+)	[95]
Comet: Primer fibroblast hücreleri	Propolis: 30; 40; 50; 60; 80; 100; 150 ve 400 µg/mL (ön, eş ve geç muamele)	H ₂ O ₂ : 40 µM	400 µg/mL (+)	30; 40; 50; 60; 80; 100 ve 150 µg/mL (ön, eş ve geç muamele) (+)	[96]
AMES: <i>Salmonella typhimurium</i> TA98 ve TA100 (S9 +/-)	Propolis: 200; 1.000; 2.000 ve 3.000 µg/petri	NaN ₃ : 1,25 µg/petri (TA100 - S9) 2AF: 20 µg/petri (TA100 +S9, TA98 +S9) DMC: 10 µg/petri (TA98 -S9)	(-)	DMC ve 2AF: 1000; 2000 ve 3000 µg/petri (TA98) (+)	[97]
MN: Fare kemik iliği	Propolis: 22,5; 45,0 ve 135,0 mg/kg	CP: 60,0 mg/kg	X	45,0 ve 135,0 mg/kg (+)	
KA: Fare testis hücresi	Propolis: 22,5; 45,0 ve 135,0 mg/kg	MMC: 2,0 mg/kg	X	135,0 mg/kg (+)	

Çizelge 4 (devam). Propolisin genotoksik ve antigenotoksik etkileri

Test Sistemi	Uygulama		Sonuçlar		Kaynaklar
	Madde	Mutajen	Genotoksisite	Antigenotoksisite	
AMES/Salmonella (<i>S. typhimurium</i> TA1535, 1537) ve <i>E. coli</i> WP2 (uvrA) test sistemi	EEP: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 ve 1,0 mg/petri	NaN ₃ : 5 µg/petri 9-AA: 50 µg/petri MNNG: 1 µg/petri	1,0 mg/ petri (+)	(+)	[92]
MN: İnsan lenfositleri	Jabuka kökenli EEP1 ve Velika Župa kökenli EEP2: 1; 10; 50; 100; 250 ve 500 µg/ml	MMC: 0,5 µg/ml	EEP1: (-) EEP2: 250 ve 500 µg/ml (+)	EEP1: 100, 250, 500 µg/ml (+) EEP2: 10, 50, 250 ve 500 µg/ml (+)	[98]
MTT: MDA-MB-231 meme kanser hücre hattı	Jabuka kökenli EEP1 ve Velika Župa kökenli EEP2: 1; 10; 50; 100; 250 ve 500 µg/mL	MMC: 0,5 µg/ml	(-)	(+)	
KA, KKD ve Mİ: İnsan lenfositleri	EEP: 20; 40; 120; 250; 500; 750; 1000 ve 2000 2000 µg/mL	X	KA: 750; 1000; 2000 µg ml (+) KKD: 500; 1000; 2000 µg ml (+) Mİ: 1000; 2000 µg ml (+)	X	[81]
SMART: <i>Drosophila melanogaster</i>	EEP: 5; 10; 20 ve 40 mg/mL (ön ve eş muamele)	NaNO ₂ : 50 mM NaNO ₃ : 50 mM	(-)	(+)	[99]
AMES: <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98 ve TA102 (S9 +/)	EEP: 0,25; 0,5; 1; 2 ve 4 µg/petri	TA100; AZS: 1,25 µg/petri B[a]P: 1 µg/petri 2-AA: 0,125 µg/petri TA98 NPD: 5 µg/petri AFB ₁ : 0,5 µg/petri B[a]P: 1 µg/petri 2-AA: 0,125 µg/petri TA102 DAU: 1,5 µg/petri AAF: 10 µg/petri B[a]P:1 µg/petri	(-)	TA100 B[a]P: (+) 2-AA: 2 ve 4 µg/petri (+) TA98 AFB ₁ : (+) B[a]P: (+) 2-AA; 4 µg/petri (+) TA102 DAU: (+)	[100]
AMES: <i>Salmonella typhimurium</i> suşları	EEBG: 50; 100; 200 ve 400 µg/petri (<i>S. typhimurium</i> TA98)	X	(-)	X	[101]
	EEBG: 10; 20; 40 ve 80 µg/petri (<i>S. typhimurium</i> suşları)	4-NO: 1 µg/petri. 1-NP: 200 µg/petri	(-)	(+)	
	EEBG: 4; 8; 10; 16; 20; 40 ve 80 µg/petri (<i>S. typhimurium</i> suşları; S9 +)	IQ: 1 µg/petri B[a]P:3 µg/petri	X	(+)	
	EEBG: 100; 200; 300 ve 400 µg (<i>S. typhimurium</i> suşları)	EROD ve ECD: 20; 40; 60; 80 ve 100 µg	X	(+)	

Çizelge 4 (devam). Propolisin genotoksik ve antijenotoksik etkileri

Test Sistemi	Uygulama		Sonuçlar		Kaynaklar
	Madde	Mutajen	Genotoksisite	Antijenotoksisite	
KA ve Mİ: Fare kemik iliği	WSDP: 8,4 mg/kg WEBP: 140 mg/kg	CDDP: 2,8 mg/kg	(-)	(+)	[102]
MN: V79 Hücre kültürü ve İsviçre fareleri kemik iliği	PWE: 6,25; 12,5 ve 25,0 µg/mL (V79 hücre kültürü) 7; 14 ve 21 mg/kg vücut ağırlığı (İsviçre fareleri kemik iliği)	X	(-)	X	[103]
Comet: Wistar ratları anormal kriptomatik (ACF)	AEP: %0,01; %0,03; %0,1 ve %0,3 (12; 34; 108 ve 336 mg/kg)	DMH: 40 mg/kg vücut ağırlığı	%0,3 (+)	%0,01; %0,03 ve %0,3 (+)	[104]
Tripan blue canlılık testi	Türk propolis ekstraktı: 25; 50; 75 ve 100 µg/mL	H ₂ O ₂ : 40 µM	X	(+)	[105]
Comet: Sünnet derisi fibroblast hücreleri	Türk propolis ekstraktı: 50 µg/mL (ön, eş ve geç muamele)	H ₂ O ₂ : 40 µM	X	(+)	
KA ve Mİ: Çin hamster yumurtalık (CHO) hücreleri	Brezilya yeşil propolisi ekstraktı: %1,2; %2,4 ve %3,6 (3 ve 20 saat)	X	Mİ: %3,6 (20 saat) (+)	X	[106]
MN: Wistar rat periferik kan hücreleri	Brezilya yeşil propolisi ekstraktı: %1,2; %2,4 ve %3,6 (Akut, subakut, ve subkronik)	X	(-)	X	
Comet: Fare periferik kanı	Brezilya yeşil propolisi: 1.000, 1.500 ve 2.000 mg/kg (4 ve 24 saat)	X	4 saat: (+) 24 saat: 1500 ve 2000 mg/kg (+)	X	[107]
MN: Fare periferik kanı	Brezilya yeşil propolisi: 1000, 1.500 ve 2.000 mg/kg (48 ve 72 saat)	X	48 saat: 1500 ve 2000 mg/kg (+) 72 Saat: (+)	X	
KA ve Mİ: Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücreleri	Yeşil propolis ekstraktı: 12,5; 25; 50 ve 100 µg/mL	DXR: 0,5 µg/mL	100 µg/mL (+)	12,5 µg/mL (+)	[42]
SMART: <i>Drosophila melanogaster</i>	WEP: 12,5; 25 ve 50 mg/mL	DXR: 0,125 mg/mL	(-)	(+)	[108]
KA, MN ve Mİ (Allium testi): <i>Allium cepa</i>	EEGP: 0,06 µL/mL <i>Baccharis dracunculifolia</i> etanolik ekstraktı: 0,30 µL/mL	MMS	(-)	(+)	[109]
Comet ve MN: Rat hepatoma hücre hattı (HTC)	EEGP ve <i>Baccharis dracunculifolia</i> etanolik ekstraktı: Ön inkübasyon ve eş zamanlı	MMS	(-)	(+)	[110]

Çizelge 4 (devam). Propolisin genotoksik ve antigenotoksik etkileri

Test Sistemi	Uygulama		Sonuçlar		Kaynaklar
	Madde	Mutajen	Genotoksisite	Antigenotoksisite	
SMART: <i>Drosophila melanogaster</i>	Yeşil ve kahverengi propolis: 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 ve 7,5 mg/mL	X	(-)	X	[111]
KA ve MN: Rat kemik iliği ve lökosit	Yeşil propolis: 150 mg/kg (ön ve eş muamele); 300 mg/kg (geç muamele)	BBN	(-)	(+)	[112]
KA: İnsan lenfositleri	Propolisin etanolik ekstraktı (EEP): 20, 40, 120, 250, 500, 750, 1.000 ve 2.000 µg/mL	2 Gy	(-)	120, 250, 500, 750, 1000 ve 2.000 µg/mL ⁻¹ (+)	[81]
Comet: İnsan spermatozoa	Chilean propolis: 6; 12 ve 25 µg/mL	B[a]P: 500 µM H ₂ O ₂ : 500 µM FeSO ₄ (2,7 mM) + ADP (1,8 mM) + H ₂ O ₂ (0,1 mM) kombinasyonu	X	(+)	[113]
Comet: Fare lökosit	Propolisin etanolik ekstraktı (EEP): 100 mg/kg (ön, eş ve geç muamele) Kuersetin: 100 mg/kg (ön, eş ve geç muamele)	⁶⁰ Co: 9 Gy	(-)	(+)	[114]
Comet, KA ve MN: İnsan beyaz kan hücreleri	EEP: 100 µg/ml (Comet: ön ve eş muamele) Kuersetin: 50 µM (Comet: ön ve eş muamele)	4Gy	(-)	(+)	[115]
Comet: Fare lökosit	EEP: 100 mg/kg (ön ve geç muamele) Kuersetin: 100 mg/kg ⁻¹ (ön ve geç muamele)	⁶⁰ Co; 4 Gy	(-)	(+)	[116]
MN: Çin hamsteri yumurtalık hücreleri (CHO-K1)	AF-08: 5; 10; 15 ve 30 (1 Gy) µg/mL 50 ve 100 (1, 2 ve 4 Gy) µg/mL	⁶⁰ Co; 1; 2 ve 4 Gy	(-)	1 Gy; 30 µg/mL (+)	[117]
KA, MN ve comet: İnsan beyaz kan hücreleri	WSDP: 100 mg/kg (ön muamele) Kafeik asit: 50 µM (ön muamele) Krizin: 50 µM (ön muamele) Naringenin: 50 µM (ön muamele)	⁶⁰ Co: 4 Gy	(-)	(+)	[118]
Comet: Sünnet derisi fibroblast hücreleri	Türk propolisi: 100; 200 ve 300 µg/mL (15 ve 30 dakika ön muamele)	⁶⁰ Co: 3 Gy	X	(+)	[119]

KISALTMALAR: 1-NP: 1-Nitropyrene (1-Nitropiren), 2-AA: 2-Anthramine, 2AF (AAF): 2-Aminofluorene, 4-NO: 4-Nitro-o-phenylenediamine, ⁶⁰Co: Radyoaktif kobalt izotopu, 9-AA: 9-Aminoacridine, ADP: Adenosine-5'-diphosphate, AEP: yeşil propolis sulu ekstraktı, AF-08: Brezilya propolisi etanolik ekstraktı, AFB1: Aflatoksin B1, AlCl₃: Alüminyum klorür, AS: Alüminyum silikat, AZS: Sodyum azide, B[a]P: Benzo[a]piren, BBN: N-bütül-N-(4-hidroksibutil) nitrozamin, CDDP: Sisplatin, CP: Siklofosamid, DMC (DAU): Daunorubicin, DMH: 1,2-Dimetilhidrazin, DXR: Doksorubisin, ECD: 7-Ethoxycoumarin-O-deethylase, EEBG: Propolisin etanol özütleri, EEGP: Brezilya yeşil propolisi etanolik ekstraktı, EEP: Propolisin etanolik ekstraktı, EROD: 7-Ethoxyresoru@n O-deethylase, FeSO₄: Demir II sülfat, Gy: Gama ışını birimi (Gray), H₂O₂: Hidrojen peroksit, IQ: 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinine, KA: Kromozomal anormallik testi, KKD: Kardeş kromatid değişim testi, LDH: Laktat dehidrogenaz salınım testi, MÍ: Mitotik indeks, MMC: Mitomisin-C, MMS: Metil metanesülfonat, MN: Mikroökleus testi, MNNG: N-methyl-N'nitro-N-nitrosoguanidine, MTT: 3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür testi, NaN₃: Sodyum azotür, NaNO₂: Sodyum nitrit, NaNO₃: Sodyum nitrat, NPD: 4-Nitro-o-phenylenediamine, PWE: Propolis su ekstraktı, SMART: Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi, TCDD: 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin, WEBP: Sulu arı poleni özütü, WEP: Brezilya yeşil propolisi su ekstraktı, WSDP: Propolis özütü, WSDP: Propolisin suda çözünür türevi

2. SONUÇ

Son yıllarda propolise artan ilgi ve çalışmalar olmasına rağmen, propolisin biyolojik aktivitelerinin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Propolisin biyolojik aktiviteleri polifenolik içeriğine atfedilmektedir ve bu bileşiklerin sayısı oldukça fazladır. Yapılan çalışmalarda bu maddelerin kimyasal yapıları ve mekanizmaları araştırılmaktadır. Ancak bu mekanizmaların açıklandığı makalelerin sayısı az olduğundan, hücrelerle etkileşimlerini açığa kavuşturmak için bu kimyasal bileşiklerle daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [119].

Propolis, metabolik aktivasyon veya modifikasyon gerektirmeyen doğrudan etkili mutajenlere ve oluşturdukları metabolitler veya reaktif ara ürünler aracılığıyla DNA hasarına neden olan dolaylı etkili mutajenlere karşı inhibe edici özellik göstermektedir [120].

Ön ve eş zamanlı muamele protokollerinde gösterilen desmutajenik etki, propolisin ve yapısındaki biyopolifenollerin antioksidan etki sergileyerek serbest radikalleri temizleme, geçiş metallerini şelatlama ve radikal oluşumunu inhibe etme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Bu sayede mutajenlerin etkisi DNA ile reaksiyona girmeden önce engellenmektedir. Ek olarak propolis ve etken maddelerinin geç muamele protokolünde biyoantimutajenik etki sergiledikleri de rapor edilmiştir. Mutajenler tarafından tetiklenen DNA hasarının onarımı, bu onarımda görev yapan enzimlerin ekspresyonlarının düzenlenmesi ve DNA onarımı gerçekleşene kadar hücre döngüsünün durdurulması için kontrol noktalarının etkinleştirilmesi sağlanmaktadır [105, 110, 121-123].

Propolis ve özütlerinin aynı zamanda gama ışınmasının neden olduğu hasara karşı radyoprotektif etkiye sahip olduğu da görülmektedir. Bu mekanizma da reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi ve DNA onarım enzimlerinin aktifleştirilmesi gibi antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu özellikleri sayesinde toksik olmayan radyo koruyucular olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir [117, 119].

Janus bileşikleri, mutajenik/kanserojenik iken şartlar değiştirildiğinde antimutajenik/ antikanserojenik etki gösterebilen bileşiklerdir. Bir doku tipi için mutajen/kanserojen olan birçok kimyasalın başka bir doku tipi üzerinde antimutajenik/antikanserojenik etkiye sahip olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Janus yanıtı, hücre çeşidi, hücrelerin ajana maruz kaldığı konsantrasyon ve maruz kalma süresine göre değişebilmektedir. İncelenen propolis ve özütlerinin konsantrasyona bağlı olarak hem genotoksik hem de antigenotoksik aktiviteler sergilediği gözlenmiştir. Propolisin genellikle düşük konsantrasyonlarda kimyasalların zararlı etkilerini önleyici, yüksek konsantrasyonlarda ise mutajenik etki göstermesi, onun karakteristik bir janus bileşiği olmasıyla açıklanabilir. Propoliste bulunan flavonoidler de janus bileşikleri grubunda değerlendirilmektedir. Konsantrasyonlarına göre pro-oksidan ya da serbest radikalleri temizleme özellikleriyle mutajenik veya antimutajenik etki gösterebilirler [42, 124].

Propolisin serbest radikal temizleyici, antitumöjenik, antijenotoksik ve DNA yapısının korunması gibi özelliklerinin olması onun birincil kemopreventif ajan olarak kullanımını sağlayabilir. Propolisin, besin takviyesi veya fonksiyonel bir gıda bileşeni olarak uygun konsantrasyonlarda kullanımı önerilebilir. Ancak özellikle yüksek konsantrasyonların genotoksik etki göstermesi nedeniyle kullanılan konsantrasyonun belirlenmesi oldukça önemlidir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma herhangi bir yerden destek almamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Her hangi bir kişi veya kuruluş ile çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Ghisalberti, E.L. (1979). Propolis: A review. *Bee World*, 60(2), 59-84.
- [2] Memmedov, H., Aldemir, O., and Aliyev, E. (2017). Propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 9(22), 56-62.
- [3] Seven, İ., Aksu, T., and Tatlı Seven, P. (2007). Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2), 79-84.
- [4] Bankova, V., Bertelli, D., Borba, R., Conti, B.J., da Silva Cunha, I.B., Danert, C., Eberlin, M.N., I Falcão, S., Isla, M.I., Moreno, M.I.N., Papotti, G., Popova, M., Santiago, K.B., Salas, A., Sawaya, A.C.H.F., Schwab, N.V., Sforcin, J.M., Simone-Finstrom, M., Spivak, M., Trusheva, B., Vilas-Boas, M., Wilson, M., and Zampini, C. (2016). Standard methods for *Apis mellifera* propolis research. *Journal of Apicultural Research*, 58(2), 1-49.
- [5] Capote, T.S.O., Coelho, F., Caminaga, R.M.S., Pigossi, S.C. (2017). Propolis: Relevant biological properties including DNA repair. *Avid Science*, 1, 10-11.
- [6] Albayrak, S. and Albayrak, S. (2008). Propolis: Doğal antimikrobiyal madde. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 37(3), 201-215.
- [7] Castaldo, S. and Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73(1), 1-6.
- [8] Oruç, H.H., Sorucu, A., and Aydın, L. (2014). Propolisin sağlık açısından önemi, kalitesinin belirlenmesi ve Türkiye açısından irdelenmesi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 14(1), 35-43.
- [9] Silici, S. (2015). Propolis üzerine ön klinik araştırmalar. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(3), 185-191.
- [10] Yılmaz, L., Özcan Yılsay, T., and Akpınar Bayızit, A. (2004). Propolisin kimyasal bileşimi, biyolojik özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkisi. *Gıda ve Yem Bilimleri Teknolojisi*, 6, 34-38.
- [11] Ekici, T. and Gölgeli, A. (2021). Geleneksel ve tamamlayıcı tıpta apiterapi ve kullanım alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 30(2), 200-203.
- [12] Bonvehí, J.S. and Coll, F.V. (1994). Phenolic composition of propolis from China and from South America. *Zeitschrift für Naturforschung*, 49(11-12), 712-718.
- [13] Pobiega, K., Kraśniewska, K., and Gniewosz, M. (2019). Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality - A review. *Trends in Food Science and Technology*, 83, 53-62.
- [14] Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B.C., and Ceyran, G. (2002). Önemli bir arı ürünü: Propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2(2), 10-23.

- [15] Harborn, J.B., and Williams, C.A., (2000). Advances in Flavonoid Research Since 1992. *Phytochemistry*, 55(6), 481-504.
- [16] Kolankaya, D., Selmanoğlu, G., Sorkun, K., and Salih, B. (2002). Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. *Food Chemistry*, 78(2), 213-217.
- [17] Kurek-Gorecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Gorecki, M., Stojko, J., Sosada, M., and Swierczek-Zieba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78-101.
- [18] Burdock, G.A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36(4), 347-363.
- [19] Keskin, M. (2019). Ticari propolis ekstraktlarının kalite parametreleri açısından karşılaştırılması. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 19(1), 43-49.
- [20] Calhelha, R.C., Falcao, S., Queiroz, M.J., Vilas-Boas, M., and Ferreira, I.C. (2014). Cytotoxicity of Portuguese propolis: The proximity of the *in vitro* doses for tumor and normal cell lines. *BioMed Research International*, 897361.
- [21] Cruz, M., Antunes, P., Paulo, L., Ferreira, A.M., Cunha, A., Almeida-Aguiar, C., and Oliveira, R. (2016). Antioxidant and dual dose-dependent antigenotoxic and genotoxic properties of an ethanol extract of propolis. *RSC Advances*, 6(55), 49806-49816.
- [22] Mašek, T., Perin, N., Racané, L., Cindric, M., Paljetak, H.C., Peric, M., and Starcevic, K. (2018). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of different extracts of poplar type propolis. *Croatica Chemica Acta*, 91(1), 81-89.
- [23] Roh, J. and Kim, K.-R. (2018). Antimicrobial activity of Korean propolis extracts on oral pathogenic microorganisms. *Journal of Dental Hygiene Science*, 18(1), 18-23.
- [24] Yildirim, A., Duran, G.G., Duran, N., Jenedi, K., Bolgul, B.S., Miraloglu, M., and Muz, M. (2016). Antiviral activity of Hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, 422-430.
- [25] Nina, N., Lima, B., Feresin, G.E., Gimenez, A., Salamanca Capusiri, E., and Schmeda-Hirschmann, G. (2016). Antibacterial and leishmanicidal activity of Bolivian propolis. *Letters in Applied Microbiology*, 62(3), 290-296.
- [26] Hashem, A., Taha, N., Mandour, A., Lebda, M., Balbaa, M., and Morshedy, A. (2016). Hepatoprotective effect of silymarin and propolis in chemically induced chronic liver injury in rats. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 49(1), 53-67.
- [27] Matsui, T., Ebuchi, S., Fujise, T., Abesundara, K.J., Doi, S., Yamada, H., and Matsumoto, K. (2004). Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3, 4, 5-tri-O-caffeoylquinic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(11), 1797-1803.
- [28] Nna, V.U., Abu Bakar, A.B., Md Lazin, M., and Mohamed, M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 305-320.
- [29] Nakajima, Y., Shimazawa, M., Mishima, S., and Hara, H. (2007). Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. *Life Sciences*, 80(4), 370-377.
- [30] Ni, J., Wu, Z., Meng, J., Zhu, A., Zhong, X., Wu, S., and Nakanishi, H. (2017). The neuroprotective effects of Brazilian green propolis on neurodegenerative damage in human neuronal SH-SY5Y cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 7984327.
- [31] Machado, J.L., Assuncao, A.K., da Silva, M.C., Dos Reis, A.S., Costa, G.C., Arruda Dde, S., Rocha, B.A., Vaz, M.M., Paes, A.M., Guerra, R.N., Berretta, A.A., and do Nascimento, F.R. (2012). Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 157652.
- [32] Onbaşı, D., Yuvalı Çelik, G., Kahraman, S., and Kanbur, M. (2019). Apiterapi ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(4), 49-56.
- [33] Sforcin, J.M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research*, 30(6), 894-905.
- [34] Anjum, S.I., Ullah, A., Khan, K.A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M.A., Tahir, M., Ansari, M.J., A., G.H., Adgaba, N., and K., D.C. (2018). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.

- [35] Mohammadzadeh, S., Shariatpanahi, M., Hamed, M., Ahmadkhaniha, R., Samadi, N., and Ostad, S.N. (2007). Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food Chemistry*, 103(4), 1097-1103.
- [36] Tekin, B. and Demirkaya, K. (2020). Natural irrigation solutions in endodontics. *Gulhane Medical Journal*, 62(3), 133-138.
- [37] Wiatrak, K., Morawiec, T., Roj, R., Mertas, A., Machorowska-Pieniazek, A., Kownacki, P., Tanasiewicz, M., Skucha-Nowak, M., Baron, S., Piekarz, T., Wrzol, M., Bogacz, M., Kasperski, J., and Niedzielska, I. (2017). Oral health of patients treated with acrylic partial dentures using a toothpaste containing bee product. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 17, 4034179753-4034179762.
- [38] Reis, J.S., Oliveira, G.B., Monteiro, M.C., Machado, C.S., Torres, Y.R., Prediger, R.D., and Maia, C.S. (2014). Antidepressant and anxiolytic-like activities of an oil extract of propolis in rats. *Phytomedicine*, 21(11), 1466-1472.
- [39] Tosi, E.A., Ré, E., Ortega, M.E., and Cazzoli, A.F. (2007). Food preservative based on propolis: Bacteriostatic activity of propolis polyphenols and flavonoids upon *Escherichia coli*. *Food Chemistry*, 104(3), 1025-1029.
- [40] Cushnie, T.T. and Lamb, A.J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343-356.
- [41] Long, X., Fan, M., Bigsby, R.M., and Nephew, K.P. (2008). Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor-alpha-dependent and estrogen receptor-alpha-independent mechanisms. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(7), 2096-2108.
- [42] Tavares, D.C., Mazzaron Barcelos, G.R., Silva, L.F., Chacon Tonin, C.C., and Bastos, J.K. (2006). Propolis-induced genotoxicity and antigenotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *Toxicology In Vitro*, 20(7), 1154-1158.
- [43] Kanski, J., Aksenova, M., Soyanova, A., and Butterfield, D.A. (2002). Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems *in vitro*: Structure-activity studies. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(5), 273-281.
- [44] Kampa, M., Alexaki, V.I., Notas, G., Nifli, A.P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., Bakogeorgou, E., Kouimtoglou, E., Blekas, G., Boskou, D., Gravanis, A., and Castanas, E. (2004). Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research*, 6(2), 63-74.
- [45] Banskota, A.H., Tezuka, Y., and Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15(7), 561-571.
- [46] Quiroga, E.N., Sampietro, D.A., Soberon, J.R., Sgariglia, M.A., and Vattuone, M.A. (2006). Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles. *Journal of Applied Microbiology*, 101(1), 103-110.
- [47] Raina, K., Rajamanickam, S., Deep, G., Singh, M., Agarwal, R., and Agarwal, C. (2008). Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in TRAMP mice. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(5), 1258-1267.
- [48] Calderon-Montano, J.M., Burgos-Moron, E., Pérez-Guerrero, C., and Lopez-Lazaro, M.A. (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(4), 298-344.
- [49] Chung, T.W., Moon, S.K., Chang, Y.C., Ko, J.H., Lee, Y.C., Cho, G., Kim, S.H., Kim, J.G., and Kim, C.H. (2004). Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal*, 18(14), 1670-1681.
- [50] Barros, M.P., Lemos, M., Maistro, E.L., Leite, M.F., Sousa, J.P., Bastos, J.K., and Andrade, S.F. (2008). Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3), 372-377.
- [51] Xiang, D.B., Wang, D., He, Y.J., Xie, J., Zhong, Z.Y., and Li, Z.P. (2006). Caffeic acid phenethyl ester induces growth arrest and apoptosis of colon cancer cells via the betacatenin/T-Cell factor signaling. *Anticancer Drugs*, 17, 753-762.
- [52] Marquez, N., Sancho, R., Macho, A., Calzado, M.A., Fiebich, B.L., and Munoz, E. (2004). Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-

- kappaB transcription factors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 993-1001.
- [53] Velazquez, C., Navarro, M., Acosta, A., Angulo, A., Dominguez, Z., Robles, R., Robles-Zepeda, R., Lugo, E., Goycoolea, F.M., Velazquez, E.F., Astiazaran, H., and Hernandez, J. (2007). Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology*, 103(5), 1747-1756.
- [54] Lin, Y., Shi, R., Wang, X., and Shen, H.M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 8(7), 634-646.
- [55] Du, G., Jin, L., Han, X., Song, Z., Zhang, H., and Liang, W. (2009). Naringenin: A potential immunomodulator for inhibiting lung fibrosis and metastasis. *Cancer Research*, 69(7), 3205-3212.
- [56] Tsai, S.J., Huang, C.S., Mong, M.C., Kam, W.Y., Huang, H.Y., and Yin, M.C. (2012). Antiinflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(1), 514-521.
- [57] Chao, C.L., Weng, C.S., Chang, N.C., Lin, J.S., Kao, S.T., and Ho, F.M. (2010). Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia. *Nutrition Research*, 30(12), 858-864.
- [58] Liu, R., Gao, M., Yang, Z.H., and Du, G.H. (2008). Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia-reperfusion both *in vivo* and *in vitro*. *Brain Research*, 1216: 104-115.
- [59] Abdel-Wahab, M.H., El-Mahdy, M.A., Abd-Ellah, M.F., Helal, G.K., Khalifa, F., and Hamada, F.M.A. (2003). Influence of p-coumaric acid on doxorubicin-induced oxidative stress in rat's heart. *Pharmacological Research*, 48(5), 461-465.
- [60] Kamalakkannan, N. and Prince, P.S.M. (2006). Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid in streptozotocin-induced diabetic qistar rats. *Basic & Clinical Pharmacology and Toxicology*, 98(1), 97-103.
- [61] Janbaz, K.H., Saeed, S.A., and Gilani, A.H. (2002). Protective effect of rutin on paracetamol and CCl₄-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, 73(7-8), 557-563.
- [62] Sova, M. (2012). Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 12(8), 749-767.
- [63] Akao, Y., Maruyama, H., Matsumoto, K., Ohguchi, K., Nishizawa, K., Sakamoto, T., Araki, Y., Mishima, S., and Nozawa, Y. (2003). Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 26(7), 1057-1059.
- [64] Orsolich, N., Car, N., Lisicic, D., Benkovic, V., Knezevic, A.H., Dikic, D., and Petrik, J. (2013). Synergism between propolis and hyperthermal intraperitoneal chemotherapy with cisplatin on ehrlich ascites tumor in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(12), 4395-4405.
- [65] Lagouri, V., Prasianaki, D., and Krysta, F. (2014). Antioxidant properties and phenolic composition of Greek propolis extracts. *International Journal of Food Properties*, 17(3), 511-522.
- [66] Shimizu, K., Das, S.K., Baba, M., Matsuura, Y., and Kanazawa, K. (2006). Dietary artemisinin C suppresses the formation of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in mouse colon. *Cancer Letters*, 240(1), 135-142.
- [67] Fabris, S., Bertelle, M., Astafyeva, O., Gregoris, E., Zangrando, R., Gambaro, A., Lima, G.P.P., and Stevanato, R. (2013). Antioxidant properties and chemical composition relationship of European and Brazilian propolis. *Pharmacology and Pharmacy*, 4(1), 46-51.
- [68] Martinotti, S. and Ranzato, E. (2015). Propolis: A new frontier for wound healing? *Burns and Trauma*, 3(1), 3-9.
- [69] Orsolich, N., Benković, V., Horvat-Knezević, A., Kopjar, N., Kosalec, I., Bakmaz, M., Ihajevic, Z.M., Bendelja, K., and Bası, I. (2007). Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(5), 946-951.
- [70] Premratanachai, P. and Chanchao, C. (2014). Review of the anticancer activities of bee products. *Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(5), 337-344.
- [71] Chan, G.C., Cheung, K.W., and Sze, D.M. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 44(3), 262-273.
- [72] Sforzin, J.M., Kaneno, R., and Funari, S. (2002). Absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 8: 19-29.
- [73] Watanabe, M.A., Amarante, M.K., Conti, B.J., and Sforzin, J.M. (2011). Cytotoxic constituents of

- propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1378-1386.
- [74] Freitas, A.S., Cunha, A., Cardoso, S.M., Oliveira, R., and Almeida-Aguiar, C. (2019). Constancy of the bioactivities of propolis samples collected on the same apiary over four years. *Food Research International*, 119, 622-633.
- [75] Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping. *UN Food and Agriculture Organisation, Agriculture Services Bulletin*, 124, 162-166.
- [76] Pepeljnjak, S., Jalsenjak, I., Maysinger, M. (1982). Growth inhibition of *Bacillus subtilis* and composition of various propolis extracts. *Pharmazie*, 37(12), 864-865.
- [77] Grange, J.M. and Darvey, R.W. (1990). Antibacterial properties of propolis (bee glue). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83(3), 159-160.
- [78] Kutluca, S., Genç, F., and Korkmaz, A. (2008). Propolis. *Samsun İl Tarım Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi*, Samsun.
- [79] Berretta, A.A., Silveira, M.A.D., Condor Capcha, J.M., and 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. *Biomed and Pharmacother*, 131, 110622.
- [80] Refaat, H., Mady, F.M., Sarhan, H.A., Rateb, H.S., and Alaaeldin, E. (2021). Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *International Journal of Pharmaceutics*, 592, 120028.
- [81] Montoro, A., Soriano, J.M., Barquinero, J.F., Almonacid, M., Montoro, A., Verdu, G., Sahuquillo, V., Villaescusa, J.I., and Sebastia, N. (2012). Assessment *in vitro* of cytogenetic and genotoxic effects of propolis on human lymphocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 50(2), 216-221.
- [82]Mendonça, I.C.G., Medeiros, M.L.B.B., Penteadó, R.A.P.M., Parolia, A., and Porto, I.C.C.M. (2013). An overview of the toxic effects and allergic reactions caused by propolis. *Pharmacology OnLine*, 2, 96-105.
- [83]Aydın, E., Türkez, H., and Hacımüftüoğlu, F. (2017). *In vitro* cytotoxicity and molecular effects related to silicon nanoparticles exposures. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 17(1), 10-17.
- [84]Blomme, E.A. and Will, Y. (2016). Toxicology strategies for drug discovery: Present and future. *Chemical Research In Toxicology*, 29(4), 473-504.
- [85] Corvi, R. and Madia, F. (2017). *In vitro* genotoxicity testing-Can the performance be enhanced? *Food and Chemical Toxicology*, 106, 600-608.
- [86] Lopez-Romero, D., Izquierdo-Vega, J.A., Morales-Gonzalez, J.A., Madrigal-Bujaidar, E., Chamorro-Cevallos, G., Sanchez-Gutierrez, M., Betanzos-Cabrera, G., Alvarez-Gonzalez, I., Morales-Gonzalez, A., and Madrigal-Santillan, E. (2018). Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. Part 2: Plants, vegetables, and natural resin. *Nutrients*, 10(12), 1954.
- [87] Phillips, D.H. and Arlt, V.M. (2009). Genotoxicity: Damage to DNA and its consequences. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 1, 87-110.
- [88] Velickova, N. and Milev, M. (2020). Genotoxicity test methods - A tool for DNA and chromosome damage biomonitoring. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, 148(9-10), 626-630.
- [89] Özkul, Y., Silici, S., and E., E. (2005). The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture. *Phytomedicine*, 12(10), 742-747.
- [90] Özkul, Y., Eroğlu, H.E., and E., O. (2006). Genotoxic potential of Turkish propolis in peripheral blood lymphocytes. *Pharmazie*, 61(7), 638-640.
- [91] Abd, E.-A., Abu-Almaaty, A., Omar, N., Abdeen, A., and Zakaria, M. (2019). Evaluation of protective effects of propolis against aluminium silicate toxicity in rats. *Genetika*, 51(1), 299-312.
- [92] Bayram, N.E., Karadayı, M., Güllüce, M., Bayram, S., Sorkun, K., Öz, G.C., Aydoğan, M.N., Koç, T.Y., Alaylar, B. and Salih, B. (2015). Genotoxic and antigenotoxic evaluation of propolis by using *in vitro* bacterial assay systems. *Mellifera*, 15(1), 29-36.
- [93] Turkez, H., Yousef, M.I., and Geyikoğlu, F. (2010). Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10), 2741-2746.
- [94] Turkez, H., Geyikoğlu, F., Yousef, M.I., Togar, B., and Vancelik, S. (2013). Propolis alleviates 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced histological changes, oxidative stress and DNA damage in rat liver. *Toxicology and Industrial Health*, 29(8), 677-685.

- [95] Turkez, H., Yousef, M.I., and Geyikoglu, F. (2012). Propolis protects against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity in rat hepatocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2142-2148.
- [96] Demir, S. (2010). Propolis ekstraktlarının fibroblast hücre serilerinde H₂O₂ ile uyarılmış DNA hasarı (genotoksisite) üzerine etkisinin comet assay yöntemi ile araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Trabzon.
- [97] Fu, J.Y., Xia, Y., and Zheng, Y.Y. (2004). Antimutagenicity of propolis against some mutagens *in vivo* and *in vitro*. *Biomedical and Environmental Sciences*, 17(4), 469-475.
- [98] Milosevic-Djordjevic, O., Grujicic, D., Radovic, M., Vukovic, N., Zizic, J., and Markovic, S. (2015). *In vitro* chemoprotective and anticancer activities of propolis in human lymphocytes and breast cancer cells. *Archives of Biological Sciences*, 67(2), 571-581.
- [99] Özcan, P.Ö. (2011). Propolisin antimutajenik etkilerinin *Drosophila melanogaster*'de araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- [100] Varanda, E.A., Monti, R., and Tavares, D.C. (1999). Inhibitory effect of propolis and bee venom on the mutagenicity of some direct and indirect-acting mutagens. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 19(6), 403-413.
- [101] Jeng, S.N., Shih, M.K., Kao, C.M., Liu, T.Z., and Chen, S.C. (2000). Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food and Chemical Toxicology*, 38(10), 893-897.
- [102] Tohamy, A.A., Abdella, E.M., Ahmed, R.R., and Ahmed, Y.K. (2014). Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*, 66(2), 283-297.
- [103] Rocha, B.A., Bueno, P.C., Vaz, M.M., Nascimento, A.P., Ferreira, N.U., Moreno Gde, P., Rodrigues, M.R., Costa-Machado, A.R., Barizon, E.A., Campos, J.C., de Oliveira, P.F., Acesio Nde, O., Martins Sde, P., Tavares, D.C., and Berretta, A.A. (2013). Evaluation of a propolis water extract using a reliable RP-HPLC methodology and *in vitro* and *in vivo* efficacy and safety characterisation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2670451.
- [104] de Lima, R.O., Bazo, A.P., Said, R.A., Sforzin, J.M., Bankova, V., Darros, B.R., and Salvadori, D.M. (2005). Modifying effect of propolis on dimethylhydrazine-induced DNA damage but not colonic aberrant crypt foci in rats. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 45(1), 8-16.
- [105] Ahyazıcioglu, Y., Demir, S., Turan, I., Cakiroglu, T. N., Akalin, I., Değer, O., and Bedir, A. (2011). Preventive and protective effects of Turkish propolis on H₂O₂-induced DNA damage in foreskin fibroblast cell lines. *Acta Biologica Hungarica*, 62(4), 388-396.
- [106] Senedese, J.M., Rodrigues, A.R., Furtado, M.A., Faustino, V.D., Berretta, A.A., Marchetti, J.M., and Tavares, D.C. (2011). Assessment of the mutagenic activity of extracts of Brazilian propolis in topical pharmaceutical formulations on mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 315701.
- [107] Pereira, A.D., de Andrade, S.F., de Oliveira Swerts, M.S., and Maistro, E.L. (2008). First *in vivo* evaluation of the mutagenic effect of Brazilian green propolis by comet assay and micronucleus test. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 2580-2584.
- [108] Valadares, B.L., Graf, U., and Spano, M.A. (2008). Inhibitory effects of water extract of propolis on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 46(3), 1103-1110.
- [109] Roberto, M.M., Jamal, C.M., Malaspina, O., and Marin-Morales, M.A. (2016). Antigenotoxicity and antimutagenicity of ethanolic extracts of Brazilian green propolis and its main botanical source determined by the *Allium cepa* test system. *Genetics and Molecular Biology*, 39(2), 257-269.
- [110] Roberto, M.M., Matsumoto, S.T., Jamal, C.M., Malaspina, O., and Marin-Morales, M.A. (2016). Evaluation of the genotoxicity/mutagenicity and antigenotoxicity/antimutagenicity induced by propolis and *Baccharis dracunculifolia*, by *in vitro* study with HTC cells. *Toxicol In Vitro*, 33, 9-15.
- [111] Rodrigues, C.R., Plentz, L.C., Marcucci, M.C., Dihl, R.R., and Lehmann, M. (2016). *In vivo* evaluation of mutagenic and recombinagenic activities of Brazilian propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 96, 117-121.
- [112] Dornelas, C.A., Cavalcanti, B.C., Magalhaes, H.I., Jamaru, F.V., Furtado, F.N., Juanes Cde, C., Melo Nde, O., and Moraes, M.O. (2014). Potential chemoprotective effects of green propolis, L-lysine and celecoxib on bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes of Wistar rats subjected to bladder chemical carcinogenesis. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(7), 423-428.

- [113] Russo, A., Troncoso, N., Sanchez, F., Garbarino, J.A., and Vanella, A. (2006). Propolis protects human spermatozoa from DNA damage caused by benzo[a]pyrene and exogenous reactive oxygen species. *Life Sciences*, 78(13), 1401-1406.
- [114] Benkovic, V., Knezevic, A.H., Dikic, D., Lisicic, D., Orsolcic, N., Basic, I., Kosalec, I., and Kopjar, N. (2008). Radioprotective effects of propolis and quercetin in gamma-irradiated mice evaluated by the alkaline comet assay. *Phytomedicine*, 15(10), 851-858.
- [115] Benković, V., Kopjar, N., Knežević, A.H., Đikić, D., Bašić, I., Ramić, S., Viculin, T., Knežević, F., and Orolić, N. (2008). Evaluation of radioprotective effects of propolis and quercetin on human white blood cells *in vitro*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), 1778-1785.
- [116] Benkovic, V., Knezevic, A.H., Dikic, D., Lisicic, D., Orsolcic, N., Basic, I., and Kopjar, N. (2009). Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 60(2), 129-138.
- [117] Santos, G.S., Tsutsumi, S., Vieira, D.P., Bartolini, P., and Okazaki, K. (2014). Effect of Brazilian propolis (AF-08) on genotoxicity, cytotoxicity and clonogenic death of Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells irradiated with (60)Co gamma-radiation. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 762, 17-23.
- [118] Benković, V., Knezevic, A.H., Orsolcic, N., Basic, I., Ramic, S., Viculin, T., Knezevic, F., and Kopjar, N. (2009). Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: *In vitro* study on human white blood cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(8), 1159-1168.
- [119] Yalçın, C.O., Aliyazıcıoğlu, Y., Demir, S., Turan, I., Bahat, Z., Msır, S., and Değer, O. (2016). Evaluation of the radioprotective effect of Turkish propolis on foreskin fibroblast cells. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 990-997.
- [120] Barnes, J.L., Zubair, M., John, K., Poirier, M.C., and Martin, F.L. (2018). Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1213-1224.
- [121] De Flora, S. (1998). Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research*, 402, 151-158.
- [122] Kada, T., Inoue, T., Ohta, T., and Shirasu, Y. (1986). Antimutagens and their modes of action. *In Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms*, 1, 181-196.
- [123] Turan, I., Değer, O., Aliyazıcıoğlu, Y., Demir, S., Kılınç, K., and Sümer, A. (2015). Effects of Turkish propolis on expression of hOGG-1 and NEIL-1. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(4), 804-811.
- [124] Von Borstel, R.C. and Higgins, J.A. (1998). Janus carcinogens and mutagens. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 402(1-2), 321-329.