

PROPOLİS: DOĞAL ANTİMİKROBİYAL MADDE

PROPOLIS: NATURAL ANTIMICROBIAL MATTER

Songül ALBAYRAK, Sevil ALBAYRAK

Erciyes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kayseri, TÜRKİYE

ÖZET

Propolis baları tarafından bitkilerden toplanan ve mumla karıştırılarak kovan içerisinde birçok amaca yönelik olarak kullanılan doğal bir üründür. Propolisin çok eski yıllardan beri geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, antiinflamatuar gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu birçok bilimsel çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışma ile marketlerde düzenli olarak alınıp satılan bir ürün haline gelen propolisin antimikrobiyal etkileri ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Propolis, Apis mellifera, Antimikrobiyal aktivite*

ABSTRACT

Propolis is a natural product collected by honey bees from plants by mixing with wax in the hive and used for many purposes. Many scientific studies have demonstrated that propolis is used in treatment of various diseases in conventional medicine since ancient times and has biological activities such as antimicrobial, antioxidant, antitumour and anti-inflammatory. With this study, data relevant to antimicrobial effects of propolis which became a commercial commodity in the markets were reviewed.

Key Words: *Propolis, Apis mellifera, Antimicrobial activity*

GİRİŞ

Başta bal olmak üzere arı ürünleri, yüzyıllardır halk arasında birçok hastalığın tedavi edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Son dönemlerde bilimsel araştırmaların sonuçlarına dayanarak, arı ürünleri ile yapılan tedavi amaçlı uygulamalar “Apiterapi” adı altında tıp dünyasında da genel kabul görmeye başlamıştır. Apiterapi son yıllarda özellikle Çin başta olmak üzere bütün dünyada gelişme göstermektedir. Hastalıkları yalnızca arı ürünleriyle tedavi eden klinikler ve Apiterapi merkezleri gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Ülkemiz çok zengin biyolojik kaynaklara sahip olduğu gibi bal ve diğer arı ürünleri konusunda da büyük bir potansiyel taşımaktadır. Ancak ülkemizde arı ürünlerinin sağlığa faydalı olduğunun bilinmesine rağmen henüz Apiterapi merkezleri oluşturulup bu konu ile ilgili bilimsel çalışmalara başlanmamıştır.

Propolis insanların dikkatini tıbbi açıdan binlerce yıl önce çekmiş ve bu doğal ürün eski çağlarda Avrupa ve Kuzey Afrika’ da, Mısır, Yunan ve Romalılarca ya çeşitli hastalıkların tedavisinde ya da etkilerinin azaltılmasında yaygın olarak kullanılmıştır (1). Propolis ilk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır (2).

Geleneksel tıpta yaygın kullanım alanı olan propolis, modern tıpta çoğunlukla sentetik ilaçların kullanılmasıyla önemini yitirmiştir. Ancak, son 20 yıl içerisinde sentetik ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkması ve hastalık etmenlerinin bu ilaçlara karşı dirençli hale gelmesi sonucu doğal ilaçların kullanımına karşı eğilim artmıştır (2).

Propolis, çeşitli bitkilerin yaprak, tomurcuk, kabuk ve benzeri kısımlarından işçi arılar tarafından toplanan, reçineli ve mum kıvamında olan, keskin ve güzel kokulu, suda erimeyen, oda sıcaklığında yarı katı halde bulunan bir maddedir. Arı bu maddeyi, polenle ve başı ile toraksı arasında bulunan bezlerden salgılamış olduğu aktif enzimlerle karıştırmaktadır. Propolisin rengi ve fiziksel özellikleri kaynağına göre değişmekte ve kovanda arılar tarafından çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır (3, 4).

Arılar propolisi kovan iç yüzeyinin kaplanması, yarık ve çatlakların kapatılması, peteklerin kenarlarının sertleştirilip onarılması, yaz sonunda çerçevelerin bağlanması, kovan giriş deliğinin kolaylıkla savunacakları duruma getirilmesi, petek gözlerinin ana arı yumurtlamadan önce temizlenip cilalanmasını sağlamak amacıyla kullanmaları yanında, bazen kovanın dip tahtasında propolisi merdiven gibi kullanarak çerçevelere kadar çıkmak amacıyla kullanırlar. Aynı zamanda kovan içerisine giren taşıyamayacakları kadar büyük canlıları da propolis ile mumyalayarak bir enfeksiyon kaynağı oluşturmasını önlerler (5).

Kovan içerisinde kapalı bir ortamda 50.000-80.000 ergin arı, bir o kadar da yavru (yumurta, larva, pupa) bulunmasına, kovan içi sıcaklığının (34 °C) ve rutubetin (%40-65) de virüsler, bakteriler ve funguslar için çok ideal bir ortam oluşturmalarına rağmen propolis koruyucu özelliğinden dolayı bu hastalık etmenleri üreme imkanı bulamamaktadır.

Son otuz yılda propolis ve içeriğine olan ilgi artmakta; yapısı, farmakolojik özellikleri ve ticari değeri konusundaki çalışmalar devam etmektedir. Propolisin; huş ağacı, diş budak, karaağaç, çam, meşe, okaliptüs, kavak, kestane gibi ağaçların tomurcuklarından, dal ve yapraklarından elde edildiği ve propolisin bileşiminin bitki kaynağına bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir (6, 7). Propolisin bileşimi iklim, mevsim, coğrafik bölge, toplanma zamanı ve kaynak bitkiye göre oldukça farklılık göstermektedir (8, 9). Propolisin, polifenoller (flavonoidler, fenolik asit ve esterleri), terpenoidler, steroidler, aminoasitler ve inorganik bileşikler gibi çeşitli kimyasal bileşikler içerdiği belirtilmiştir (10). Farklı ülkelerden analiz edilen propolisin kimyasal bileşenleri Tablo 1’ de listelenmiştir.

Tablo 1. Propolisin bileşenleri

Bileşen Sınıfı	Bileşen Grubu	Kaynaklar
Resinler	%45-55 Flavonoidler	11, Macaristan 12, Bulgaristan 13, Çekoslovakya 14, Mısır 15, İngiltere 16, Avusturya, Almanya, İsrail, İngiltere
	Fenolik asit ve esterler	17, Macaristan 18, Bulgaristan, Moğolistan
Mum ve yağ asitleri	%25-35	11, Macaristan
Esansiyel yağlar	%10 uçucu	19, Macaristan
Polen	%5	20, Polonya
Diğer organik ve mineral maddeler	%5 (14 iz element, en yaygın Fe ve Zn) Ketonlar Laktonlar Kininler Steroidler Benzoik asit ve esterleri Vitaminler, sadece B ₃ Şekerler	12, Bulgaristan 21, Küba 21, Küba 21, Küba 22, İngiltere 22, İngiltere 22, İngiltere

Propolis, antibakteriyel (23- 30), antifungal (25, 31- 33), antiviral (34), antitripanosomal (35), lokal anestetik (36), antiinflamatuvar (37, 38), antioksidan (39), hepatoprotektif (40), immunostimulating (41, 42), antitümoral (38) ve sitostatik aktivite (43) gibi birçok biyolojik

özelliğe sahiptir. Bu nedenle propolis, diyabet, kalp rahatsızlıkları ve kanser gibi hastalıkların önlenmesi için gıda ve içeceklerde kullanılmaktadır (38, 44).

Propolisin biyolojik aktivitesinden sorumlu bileşiklerin flavonoidler, aromatik asitler ve esterleri olduğu düşünülmektedir. Bu aktivitenin fenolik ve resindeki diğer bileşiklerin sinerjistik etkisi ile oluştuğu belirtilmiştir (44). Aynı zamanda pinosembren, galangin ve kafeik asit fenil ester karışımlarının bakteriyel RNA- polimerazı inhibe ederek antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (45).

Propolisin en yaygın bilinen ve en çok araştırılan özelliklerinden biri antimikrobiyal aktivitesidir. Propolisin çeşitli bakteri, mantar, virüs ve diğer mikroorganizmalara etkisi ile ilgili birçok bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir (29, 59). Tablo 2' de propolisin mikroorganizmalar üzerine etkisi listelenmiştir.

Propolisin antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili çalışmaların bazılarında propolisin yalnızca Gram (+) bakteri ve bazı funguslara karşı aktif olduğu (60, 61), diğerlerinde ise Gram (-) bakterilere karşı aktivitesinin zayıf olduğu belirtilmiştir (8, 28, 37). Genellikle Gram (+) bakterilerin propolise karşı, Gram (-) bakterilere kıyasla daha hassas olduğu bildirilmiştir (62). Propolisin, insan tüberküloz basili de kapsayan Gram (+) basillere karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (28).

Türkiye'nin değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinin antimikrobiyal aktivitesi çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Uzel ve arkadaşları (63), Anadolu' dan topladığı farklı propolis örneklerinde, propolisin etanollü ekstresinin *Streptococcus sobrinus* ve *Enterococcus faecalis* (En düşük inhibisyon konsantrasyonu; MIC = 2 µg/ ml), *Micrococcus luteus*, *Candida albicans* ve *C. krusei* (MIC = 4 µg/ ml), *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterobacter aerogenes* (MIC= 8 µg/ ml), *Escherichia coli* ve *C. tropicalis* (MIC = 16 µg/ ml), *Salmonella typhimurium* ve *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 32 µg/ ml)'ya karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Türkiye' nin farklı bölgelerinden toplanan propolislerin etanollü ekstresi ile yapılan diğer bir çalışmada ise, propolis ekstresinin, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 ve *Morganella morganii* (klinik izolat)'ye karşı etkili olmadığı fakat Gram (-) bakteriler arasında *E. coli* ATCC 35218' nin gelişiminde güçlü inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (64). Hatay' dan toplanan propolisin metanollü ekstrelerinin 13 farklı bitki bakteriyel patojenlerine karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu Basim ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (5). Muğla ilinden toplanan 45 farklı propolisin aseton ve dimetil sülfoksit (DMSO) ekstresinin antimikrobiyal özelliklerinin propolis örneğine, dozuna ve ekstraksiyon çözücüsüne

göre farklılık gösterdiği kaydedilmiştir (65). Kazan ve Marmaris' den toplanan farklı propolis örnekleri ile yapılan çalışmada, propolisin antimikrobiyal aktivitesinin başlıca kafeik asit ve esterlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (66). Propolisin etanollü ekstresinin Gram (+) koklara (*Staphylococcus aureus*) karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği, fakat Gram (-) bakteri (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) ve mayalara (*C. albicans*) karşı zayıf aktivite gösterdiği belirtilmiştir (67).

Tablo 2. Propolis ve ekstresinin mikroorganizmalara etkisi

Hedef Organizma	Kaynaklar
Bakterisidal Etkileri	
<i>Bacillus</i> larvaları	46
<i>B. subtilis</i> ve diğerleri	47
<i>Staphylococcus</i> türleri	48
<i>Staphylococcus aureus</i>	41, 46
<i>Streptococcus</i>	49
<i>Streptomyces</i>	50
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	19
<i>Escherichia coli</i>	50
<i>Salmonella</i> ve <i>Shigella</i>	23
<i>Salmonella</i>	51
112 anaerobik suş	52
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41
Fungisidal Etkileri	
<i>Candida albicans</i>	19
<i>Aspergillus niger</i>	19
<i>Botrytis cinerea</i>	53
<i>Ascospaera apis</i>	52
<i>Plasmopara viticola</i>	54
Antiviral Etkileri	
Herpes	55
Patates virüsü	56
Influenza	57
Nematodisidal Etkileri	
<i>Ascaris suum</i>	58

Diğer bir çalışmada ise, meyve sularına eklenen propolisin etanollü ekstresinin küf gelişimini engellediği gösterilmiştir (68). Ayrıca Türkiye' nin farklı bölgelerinden toplanan propolisin etanollü ekstresinin yaklaşık 200 mg/ ml konsantrasyonunda *C. albicans*' a karşı antifungal aktivite sahip olduğu kaydedilmiştir (64).

Aynı şekilde yurt dışında çeşitli ülkelerde de propolisin antimikrobiyal özelliği araştırılmıştır. Velikova ve arkadaşları (25), Bulgaristan, Türkiye, Yunanistan ve Cezayir' den topladıkları propolislerin güçlü antibakteriyel, zayıf ve orta derecede antifungal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Tayvan' dan toplanan propolislerin etanollü ekstralarının toplanan bölgeye, zamana ve konsantrasyona bağlı olarak *S. aureus*' a karşı farklı derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği, bu ekstraların en düşük inhibe edici konsantrasyonunun <3.75 ile $60 \mu\text{g}/\text{ml}$, en düşük bakterisidal konsantrasyonun ise 7.5 ile $120 \mu\text{g}/\text{ml}$ arasında olduğu rapor edilmiştir (69). Brezilya' nın değişik bölgelerinden toplanan propolislerin etanollü ekstraları oral patojen olan *Streptococcus*' un gelişimini inhibe etmiştir (70). Yine Brezilya' dan toplanan dört farklı propolis örneğinin antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (71).

Aynı zamanda, Serra ve Escola (72), 12 farklı propolis örneğinden elde ettiği fenolik bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini çalışmış ve bakteriyostatik aktivite ile flavonoidler arasında ilişki olduğunu, *B. subtilis* ve *S. aureus*'u inhibe etmek için en az $60-80 \mu\text{g}/\text{ml}$, *E. coli*'yi inhibe etmek için ise $600-800 \mu\text{g}/\text{ml}$ propolis gerektiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Antunes ve arkadaşları (73), da 10 farklı Gram (+) ve 20 farklı Gram (-) organizmayı içeren 30 bakteriye karşı propolisin antimikrobiyal aktivitesini çalışmışlardır. Propolisin Gram (-) bakterilere karşı etki etmediği fakat bazı Gram (+) bakterilerin ve *C.albicans*' in gelişimini engellediği Sosa ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (74). Mirzoeva ve arkadaşları (62), propolisin *B. subtilis*, *E. coli* ve *Rhodobacter sphaeroides*' in fizyolojisi üzerine etkilerini araştırmışlar, etanollü ekstralarının antibakteriyel etkiye sahip olduğunu, propolis ve sinamik asitleri ile flavonoidlerinin bakteriyel hareketi önlediğini belirtmişlerdir. İnsan enfeksiyonlarından izole edilen bakteri ve maya patojenlerine karşı propolisin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (75).

Propolisin *Clostridium*, *Bacteroides* ve *Propionibacterium*' a karşı aktif olduğu Boyanova ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (76). Propolisin *S. mutans*' a karşı inhibe edici potansiyele sahip olmasına rağmen bununla ilgili verilerin sınırlı olduğu bildirilmiştir (77). Scazzocchio ve arkadaşları (78) ise propolisin etanollü ekstralarının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu, ampisilin, gentamisin ve streptomisin'in antimikrobiyal etkisini önemli derecede artırırken kloramfenikol, seftriakson ve vankomisin'in etkisini orta derecede artırdığını, eritromisin' in etkisini değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Ayrıca 18 farklı *Staphylococcus* suşunun lipaz aktivitesini ve test edilen 11 farklı *S. aureus* suşunun koagülaz aktivitesini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Scheller ve arkadaşları (79) miykobakterilerin gelişimini engelleyen antitüberküloz ilaçları ile propolisin etanollü ekstresi arasındaki sinerjistik ilişkiyi araştırmışlardır.

Birçok araştırmacı propolis ekstralarının bazı besin kaynaklı bakteri ve mantarları inhibe ettiğini bildirmişlerdir (28, 60, 80, 81). Antimikrobiyal maddelerle propolisin birlikte kullanımı seçilen antimikrobiyallerin dozunun azaltılmasını ve antimikrobiyal tedavinin daha etkili olmasını sağlamıştır (62). Ayrıca yüksek flavonoid içeriği ile propolis cilt hastalığına sebep olan mantar ve *Candida* türlerine karşı aktivite göstermektedir (32). Propolisin alkollü ekstralarının %0.25-2 konsantrasyonlarında çok sayıdaki dermatofitlere karşı aktif olduğu tespit edilmiştir (82). Test edilen ekstralarının antibakteriyel aktivitesindeki farklılıkların fenolik içeriklerinden (83, 84) ve orjinlerinden (9, 85) kaynaklandığı belirtilmiştir.

Propolisin *Trypanosoma cruzi*'ye karşı etkisini belirlemek amacı ile değişik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Salomão ve arkadaşları (86) Bulgaristan ve Brezilya' dan topladıkları propolislerin etanollü ekstralarının *T. cruzi*' ye karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Marcucci ve arkadaşları (87) ve daha sonra Dantas ve arkadaşları (88), propolisin, insan ve hayvanlarda hastalığa neden olan patojenik mikroorganizma *T. cruzi*' ye etkili olduğunu bildirmişlerdir. De Castro ve Higashi (59), *T. cruzi* ile enfekte olmuş fareler üzerinde propolisin farklı formülasyonlarının etkisini çalışmış, parazitemi, canlılık ve ölüm üzerine etkili olmadığını tespit etmişlerdir.

SONUÇ

Tüm dünyada hızla artan antimikrobiyal direnç, hastalık ve ölümlerin sayısının artması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle alternatif antimikrobiyal maddelerin bulunmasına ve doğal ürünlerle tedaviye yönelik çalışmalar artmaktadır. Ülkemiz, arıcılık için uygun iklim ve bitki örtüsüne sahip olmasına rağmen, propolisle ilgili tıbbi açıdan yapılmış çalışmalar oldukça az sayıdadır. Zengin besleyici özelliğe sahip arı ürünü olan propolis çok çeşitli biyolojik aktivite göstermektedir. Bu nedenle bu doğal ürünün çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı ve özellikle antimikrobiyal özelliği ile ilgili daha kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Castolda, S., and Capasso, F., "Propolis an old remedy used in modern medicine" *Fitoterapia*, 73, 51-56 (2002).
2. Kutluca, S., Genç, F., and Korkmaz, A., *Propolis. Samsun Tarım İl Müdürlüğü Çiftçi Eđitimi ve Yayım Şubesi*, Samsun, p. 57 (2006).

3. **Şahinler, N.**, “Arı ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi” *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, **5**(1-2), 139-148 (2000).
4. **Hepşen, İ.F., Tilgen, F., Hamdi E.**, “Propolis: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı” *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, **3**(4), 386-391 (1996).
5. **Basim, E., Basim, H., Özcan, M.**, “Antibacterial activities of Turkish polen and propolis extracts against plant bacterial pathogens” *Journal of Food Engineering*, **77**, 992-996 (2006).
6. **Markham, K.R., Mitchell, K.A., Wilkins, A.L., Daldy, J.A., Lu, Y.**, “HPLC and GC-MS identification of the major organic constituents in New Zealand propolis” *Phytochemistry*, **42**, 205–211 (1996).
7. **Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S.**, “GC-MS Analysis of Propolis Samples from Two Different Regions of Turkey” *Z. Naturforsch.* **57**, 905-909 (2002).
8. **Sforcin, J.M., Fernandes, Jr., A., Lopes, C.A.M., Bankova, V., Funari, S.R.C.**, “Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity” *J. Ethnopharmacol.*, **73**, 243–249 (2000).
9. **Hegazi, A.G., Abd El Hady, F.K., Abd Allah, F.A.**. “Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis” *Z. Naturforsch. C*, **55**, 70–75 (2000).
10. **Moreno, M.I.N., Isla, M.I., Sampietro, A.R., Vattuone, M.A.**, “Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina” *J.Ethnopharmacol.*, **71**, 109–114 (2000).
11. **Pa'pay, V., Toth, L., Soltesz, M., and Litkei, G.**, “Isolated compounds from Hungarian propolis and populi gemma” *Studies in Organic Chemistry- Flavonoids and Bioflavonoids*, **25**, 233-240 (1986).
12. **Bankova, V., Dyalgerov, A., Popov, S., and Marekov, N.L.** “A GC/MS study of the propolis phenolic constituents”. *Z. f. Naturforschung.*, **42**, 147-151 (1987).
13. **Nagy, M., Suchy, V., Uhrin, D., Ubik, K., Budesinsky, M., and Grancai, D.**, “Constituents of propolis of Czechoslovak origin V” *Chemical Papers*, **42** (5), 691-696 (1989).
14. **Omar, M.O.M.**, **Some characteristics of propolis from Upper Egypt** Proceedings of the Fourth International Conference on Apiculture in Tropical Climates, Cairo, Egypt, **88**, 921-989 (1988).

15. **Greenaway, W., May, J., Scaysbrook, T. and Whatley, F.R.**, "Identification by gas chromatography - mass spectrometry of 150 compounds in propolis" *Zeitschrift fur Naturforschung C*, **46**,111-121 (1990a).
16. **Greenaway, W., Scaysbrook, T. and Whatley, F.R.** "The composition and plant origins of propolis: a report of work at Oxford" *Bee World*, **71**, 107-118 (1990b).
17. **Nagy, E., Pa'pay, V., Litkei, G. and Dinya, Z.**, "Investigation of the chemical constituents, particularly the flavonoid components, of propolis and populi gemma by the GC/MS method" *Studies in Organic Chemistry Flavonoids and Bioflavonoids*, **23**, 223-232 (1985).
18. **Bankova, V., Dyalgerov, A., Popov, S., Evstatieva, L. Kuleva L., Purb 0. and Zamjansan, Z.**, "Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin" *Apidologie*, **23**, 79-85 (1992).
19. **Petri, G., Lemberkovics, E. and Foldvari, M.**, "Examination of differences between propolis (bee glue) produced from different floral environments" In *Flavours and Fragrances: a world perspective* Lawrence, B.M., Mookherjee, B.D., Willis, B.J. (Eds.). *Elsevier Sci. Publ.*, Amsterdam, 439-446 (1988).
20. **Gabrys, J., Konecki, J., Krol, W., Sheller, S., and Shani, J.**, "Free amino acids in bee hive products (propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography" *Pharmac. Research Communications*, **18**(6), 513-518 (1986).
21. **Cuellar, A. and Rojas Hernandez, N.M.** "Chemical components of Cuban propolis" *I. Revista Cubana de Farmacologia*, **21**(3), 365-372 (1987).
22. **Greenaway, W., Scaysbrook, T. and Whatley, F.R.**, "The analysis of bud exudate of *Populus X euramericana* and of propolis by gas chromatography-mass spectrometry" *Proc. Royal Soc. London B*, **232**, 249-272 (1987).
23. **Ghisalberti, E.L.**, "Propolis : Areview" *Bee World*, **60** (2), 59-84 (1979).
24. **Velikova, M., Bankova, V., Marcucci, M.C., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A.**, "Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae" *Z Naturforsch [C]*, **55**(9-10), 785-789 (2000 a).
25. **Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., Houcine, S., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A.** "Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity" *Z Naturforsch [C]*, **55**(9-10), 790-793 (2000 b).

26. **Pepeljnjak, S., Jalsenjak, I., Maysinger, D.**, “Flavonoid content in propolis extracts and growth inhibition of *Bacillus subtilis*” *Pharmazie*, **40**, 122–123 (1985).
27. **Christov, R., Bankova, V., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A., Tejera, A. D.**, “Antibacterial furofuran lignans from Canary Islands propolis” *Fitoterapia*, **70**, 89–92 (1999).
28. **Grange, J.M., Davey, R.W.**, “Antibacterial properties of propolis (bee glue)” *J. Roy. Soc. Medicine*, **83**, 159–161 (1990).
29. **Kujumgiev, A., Bankova, V., Ignatova, A., and Popov, S.**, “Antibacterial activity of propolis, some of its components and analogs” *Pharmazie*, **48**, 785–786 (1993).
30. **Menezes, H., Bacci, M., Jr., Oliveria, S. D., and Pagnocca, F. C.**, “Antibacterial properties of propolis and products containing propolis from Brazil” *Apidologie*, **28**, 71–76 (1997).
31. **Murad, J.M., Calvi, S.A., Soares, A.M.V.C., Bankova, V., Sforcin, J.M.**, “Effect of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*” *J. Ethnopharmacol.*, **79**, 331–334 (2002).
32. **Cafarchia, C., de Laurentis, N., Milillo, M. A., Losacco, V., Puccini, V.**, “Antifungal activity of Apulia region propolis” *Parasitologia*, **41**, 587–590 (1999).
33. **Güler P, Sorkun K., Salih B.**, “Effect of some Turkish propolis on the product quantity of *Agaricus bisporus* (Lange.)” *Sing. Pak. J. Botany*, **35**(3), 439-447 (2003).
34. **Amoros, M., Lurton, E., Boustie, J., Girre, L., Sauvager, F., Cormier, M.** “Comparison of the anti-Herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-butyl-2-enyl caffeate” *Journal of Natural Products*, **57**, 644–647 (1994).
35. **Prytyk E, Dantas AP, Salomao K, Pereira AS, Bankova VS, De Castro SL, Aquino Neto FR.**, “Flavonoids and trypanocidal activity of Bulgarian propolis” *J. Ethnopharmacol.*, **88**, 189-193 (2003).
36. **Paintz, M., Metzner, J.**, “Zur lokalanasthetischen wirkung vin propolis und einigen inhaltsstoffen” *Pharmazie*, **34**, 839–841 (1979).
37. **Dobrowolski, J.W., Vohora, S.B., Sharma, K., Shah, S.A., Naqvi, S.A.H., Dandiya, P.C.**, “Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products” *J. Etnopharmacol.*, **35**, 77–82 (1991).
38. **Banskota, A. H., Tezuka, Y., and Kadota, S.**, “Recent progress in pharmacological research of propolis” *Phytotherapy Research*, **15**, 561–571 (2001).

39. Isla, M.I., Moreno, M.I.N., Sampietro, A.R., Vattuone, M.A., “Antioxidant activity of Argentina propolis extracts” *J.Ethnopharmacol.*, **76**, 165–170 (2001).
40. Gonzales, R., Corcho, I., Ramirez, D., Rodriguez, S., Ancheta, O., Merino, N., Gonzales, A., Pascual, C., “Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats” *Phytotherapy Research*, **9**, 114–117 (1995).
41. Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N., Popov, S., “Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function” *Apidologie*, **22**, 155–162 (1991).
42. Scheller, S., Szaflarski, J., Tustanowski, J., Nolewajka, E., and Stojko, A., “Biological properties and clinical application of propolis” *Journal of Arzneimittelf Forsch Drug Research*, **27**, 889–890 (1977).
43. Frenkel, K., Wei, H., Bhimani, R., Ye, J., Zadunaisky, J.A., Ferraro, T., Conney, A.H., Grunberger, D., “Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester” *Cancer Research*, **53**, 1255–1261 (1993).
44. Burdock, G.A., “Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis)” *Food and Chemical Toxicology*, **36**, 347–363 (1998).
45. Takaisi-Kikuni, N.B., Schilcher, H., “Electron microscopic and microcalorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance” *Planta Med.*, **60**, 222–227 (1994).
46. Meresta, T., and Meresta, L., “Sensitivity of Bacillus larvae to an extract of propolis in vitro” *Medycyna Weterynaryjna*, **44**(3), 169-170 (1988).
47. Meresta, L., and Meresta, T. “Antibacterial activity of flavonoid compounds of propolis, occurring in flora in Poland” *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, **28-29**(1-4), 61-63 (1986).
48. Chernyak, N.F., “On synergistic effect of propolis and some anti-bacterial drugs” *Antibiotiki*, **18**, 259-261 (1973).
49. Rojas Herna'ndez, N.M., and Cue'tara Bernal, K. de la., “Antibiotic effect of propolis against strains of *Staphylococcus aureus* of human clinical origin” *Revista Cubana de Farmacia*, **24**(1), 45-50 (1990).

50. Simu'th, J., Trnovsky, J., and Jeloskova', J., "Inhibition of bacterial DNA-dependent RNA polymerases and restriction endonuclease by UV-absorbing components from propolis" *Pharmazie*, **41**(2), 131-132 (1986).
51. Okonenko, L.B., "Salmonella infections and propolis" *Zdravookhr. kaz.*, **1**, 55-57 (1988).
52. Kedzia, A., "Effect of ethanol extract of propolis (EEP) on anaerobic bacteria" *Herba Polonica*, **32**(1), 53-58 (1986).
53. La Torre, A., Guccione, M., and Imbroglini G., "Preliminary observations on the action of propolis based preparations against *Botrytis cinerea* Pers. on Strawberries" *Apicoltura*, **6**, 169-177 (1990).
54. Hofmann, U., Holst, H., and Schlosser, E., "Studies of the effect of plant protection agents on the susceptibility of grapevines to *Plasmonara viticola* 2. Results of an infection trial" *Wein-Wissenschaft*, **44**, 61-65 (1989).
55. Popescu, H., Polinigencu, C., Atansiu, P., and Predescu, E., "Antiherpes ointment. Patent application, Rom. RO 86,003 (Cl. A61 K9/06) 30 Jan.1985, Appl. 108,265, 24 Jul.1982, 2p. (in Chem. Abstr. 1985, 103, 26, # 220838q) (1985).
56. Fahmy, F.G., and Omar, M.O.M., "Effect of propolis extracts on certain potato viruses" *Proc. 4th Intern. Conf. Apic. Trop. Climates*, Cairo, Egypt, 56-60 (1989).
57. Serkedjieva, J., "Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic esters)" *J. Natural Products*, **55**(3), 294-302 (1992).
58. Benkova, M., Boroskova', Z., Dubaj, J., and Szechenyi, S., "The immunomodulative effect of propolis preparations on guinea pigs with experimental ascariidosis" *Helminthologia* **26**(2), 163-172 (1989).
59. De Castro, S.L., Higashi, K.O., "Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*" *J. Ethnopharmacol.*, **46**, 55-58 (1995).
60. Marcucci, M.C., "Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity" *Apidologie*, **26**, 83-89 (1995).
61. Nieva, M.M.I., Isla, M.I., Cudmani, N.G., Vattuone, M.A., Sampietro, A.R., "Screening of antibacterial activity of Amaicha del Valle (Tucuman, Argentina) propolis" *J. Ethnopharmacol.*, **68**, 97-102 (1999).

62. **Mirzoeva, O. K., Grishanin, R. N., Calder, P. C.**, “Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria” *Microbiol. Res.*, **152**, 239–246 (1997).
63. **Uzel, A., Sorkun, K., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö., Salih, B.**, “Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples” *Microbiological Research.*, **160**, 189-195 (2005).
64. **Katircioğlu, H., Mercan, N.**, “Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different regions” *African Journal of Biotechnology*, **5**(11), 1151-1153 (2006).
65. **Uğur, A., Aslan, T.**, “An In Vitro Study on Antimicrobial Activity of Propolis from Mugla Province of Turkey” *Journal of Medicinal Food*, **7**(1), 90-94 (2004).
66. **Kartal, M., Yıldız, S., Kaya, S., Kurucu, S., Topçu, G.**, “Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia” *Journal of Ethnopharmacology*, **86**, 69-73 (2003)
67. **Silici, S., Kutluca, S.**, “Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region” *J.Ethnopharmacol.*, **99**, 69–73 (2005).
68. **Silici, S., Koç, N., Mutlu Sarıgüzel, F., Sağdıç, O.**, “Mould inhibition in different fruit juices by propolis” *Archiv Für Lebensmittelhygiene* **56** (4) 87-90 (2005).
69. **Lu, L.C. Chen, Y.W., Chou, C.C.**, “Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*” *International Journal of Food Microbiology*, **102**, 213–220 (2005).
70. **Park, Y.K., Koo, M.H., Abreu, J.A.S., Ikegaki, M., Cury, J.A., Rosalen, P.L.**, “Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms” *Curr. Microbiol.*, **36**, 24– 28 (1998).
71. **Bankova, V., Christov, R., Kujumgiev, A., Marcucci, M.C., Popov, S.**, “Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis” *Z Naturforsch [C]*., **50** (3-4), 167-72 (1995).
72. **Serra, J., Escola, R.**, “A study on the bacteriostatic activity of propolis” *Deut Lebensm-Rundsch.*, **91**, 242-246 (1995).
73. **Antunes, R.M.P., Catao, R.M.R., Ceballos, B.S.O.**, “Antimicrobial activity of propolis” *Rev. Bras. Farm.*, **77**, 15-18 (1996).

74. Sosa, S., Baricevic, D., Cinco, M., Padovan, D., Tubaro, A., Della, D.R., “Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis” *Pharmaceut. Pharmacol. Lett.*, **7**, 168-171 (1997).
75. Fernandes, A., Sugizaki Jr, M.F., Fogo, M.L., Funari, S.R.C., Lopes, C.A.M., “In vitro activity of propolis against bacterial and yeast pathogens isolated from human infections” *J. Venomous Anim. Toxins*, **1**, 63–69 (1995).
76. Boyanova, L., Kolarov, R., Gergova, G., Mitov, I., “In vitro activity of Bulgarian propolis against 94 clinical isolates of anaerobic bacteria” *Anaerobe*, **12**, 173-177 (2006).
77. Santos, F.A., Bastos, E.M.A.F., Maia, A.B.R.A., Uzeda, M., Carvalho, M.A.R., Farias, L.M., Moreira, E.S.A., “Brazilian propolis: physicochemical properties, plant origin and antibacterial activity on periodontopathogens” *Phytother. Res.*, **17**, 285–289 (2003).
78. Scazzocchio F., D’Auria F.D., Alessandrini, D., Pantanella F., “Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis” *Microbiological Research* **161**, 327—333 (2006).
79. Scheller, S., Dworniczak, S., Waldemar, K.K., Rajca, M., Tomczyk, A., Shani, J., “Synergism between ethanolic extract of propolis (EEP) and anti-tuberculosis drugs on growth of mycobacteria” *Z Naturforsch*, **54c**, 549-553 (1999).
80. Özcan, M., “Antifungal properties of propolis” *Grasas y Aceites*, **50**, 395–398 (1999).
81. Özcan, M., “Use of propolis extract as a natural antioxidant for plant oils” *Grasas y Aceites*, **51**(4), 251–253 (2000).
82. Cizmarik J, Trupl J., “Propolis-Wirkung auf Hautpilze” *Pharmazie*, **31**, 55 (1976).
83. Kumazawa, S., Hamasaka, T., and Nakayama, T., “Antioxidant activity of propolis of various geographic origins” *Food Chemistry*, **84**(3), 329–339 (2004).
84. Nagai, T., Inoue, R., and Suzuki, N., “Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis” *Food Chemistry*, **80**, 29–33. (2003).
85. Hegazi, A. G., El Hady, F. K., “Egyptian propolis: 1-antimicrobial activity and chemical composition of Upper Egypt propolis” *Z. Naturforsch. C*, **56**, 82–88 (2001).
86. Salomão, K. Dantas A.P., Borba C.M., Campos L.C., Machado D.G., Aquino Neto F.R. and De Castro, S.L., “Chemical composition and microbicidal activity of extracts from Brazilian and Bulgarian propolis” *Letters in Applied Microbiology*, **38**, 87–92 (2004).

- 87. Marcucci, M.C., Ferreres, F., Garcia-Viguera, C., Bankova, V.S., De castro, S.L., Dantas, A.P., Valente, P.H.M., and Paulino, N.,** “Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities” *J. Ethnopharmacol.*, **74**, 105-112 (2001).
- 88. Dantas, A.P., Salomão, K., Barbosa, H.S., De Castro, S.L.,** “The effect of Bulgarian propolis against *Trypanosoma cruzi* and during its interaction with host cells” *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, **101**(2), 207-211 (2006).

Received: 22.10.2009

Accepted:09.02.2010