



Propolis üzerine ön klinik araştırmalar

Sibel SİLİCİ

Erciyes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, T. Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri

ÖZET

Propolis, son yıllarda sağlık üzerine etkileri en fazla araştırılan doğal ürünlerden biridir. Ancak, yapılan araştırmalar kimyasal analizlerin, laboratuvar ve hayvan deneyi çalışmalarının ötesine geçememiştir. Ülkemizde sağlığı korumak veya tedaviye destek amacıyla çok sayıda kişi bilinçli/bilinçsiz bir şekilde propolis kullanmaktadır. Bu derlemede, propolisin kimyasal yapısı ve standardizasyonu ile yapılan ön klinik araştırmalar özetlenmiştir. Ayrıca propolis için klinik çalışmaların gerekliliği ve önemi de vurgulanmıştır.

Anahtar

Kelimeler:

propolis,
kimyasal analiz,
standardizasyon,
ön-klinik analiz.

Pre-clinical studies on propolis

ABSTRACT

Propolis is one of the most investigated natural products for their effects on health in recent years. However, these investigations did not go beyond the chemical analysis, *in vitro* and animal studies. In our country, a lot of people use propolis either consciously or unconsciously as an adjuvant to medical therapy or prophylactic purposes. In this review, chemical structure, standardization, and pre-clinical studies of propolis are summarized. Moreover, the necessity and importance of clinical studies for propolis are also emphasized.

Key Words:

propolis,
chemical
analysis,
standardization,
pre-clinical
analysis.

1. Giriş

1.1. Propolis ve kimyasal yapısı

Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyal, su geçirmez ve ısı yalıtan özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korur. Bu reçineli madde bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pellet haline getirilir ve kovana taşınır. Propolis, toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından transforme edilmesinden dolayı güçlü ve yapışkan bir özellik kazanmıştır. Propolis kelimesi Yunanca “şehrin korunması” anlamına gelir [1]. Propolis bal arıları kolonisinin hastalıklardan korunması, kovana duvarları ve petek gözlerinin kaplanarak hijyenik bir yaşama ortamı sağlanması, kovana içerisinde ölen canlıların kokuşmasının önlenmesi için kaplanması ve kovana giriş deliğinin küçültülmesi gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır. Propolisin ilaç olarak kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. Mısırlılar ölümlerini mumyalarken, Yunan ve Romalı doktorlar antiseptik ve yara iyileştirici olarak propolis kullanmışlardır. İnkalar propolisi antipiretik bir ilaç olarak önerirken 17. yüzyılda Londra farmakopesinde propolis, resmi bir ilaç olarak listelenmiştir [2]. Propolisin saf ya da başka doğal ürünlerle kombine bir şekilde kozmetik ve sağlık ürünlerinde kullanımı günümüze kadar devam etmiştir. Araştırmacılar son yıllarda daha çok propolisin kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri ile ilgilenmişlerdir [3-6]. Propolisin rengi yeşilden kırmızı ve kahverengiye kadar değişir ve karakteristik bir kokusu vardır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer. Soğukta kırılgan ve sert, sıcakta ise yapışkandır. Genel olarak doğal yapısında % 30 mum, % 50 reçine ve bitkisel balsam, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen, ve diğer maddeler vardır [7]. Propoliste 300 den fazla komponent tanımlanmıştır ve kompozisyonu bitki kaynağı ve lokal floraya göre değişiklik göstermektedir [3,8]. Bununla birlikte Avrupa kavak propolisi, Brezilya yeşil ve kırmızı propolisleri gibi bazı propolis tiplerinin kimyasal yapısı iyi aydınlatılmış ve standardizasyonu sağlanmıştır [9]. Propolisin kimyasal yapısının aydınlatılmasında HPLC-DAD, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS gibi çok sayıda kromatografik alet kullanılmış olmakla birlikte propolisin polar yapısı gereği (molekül yapısında genelde OH⁻ grupları içerir) HPLC-DAD ve HPLC-MS’in iyi sonuç verdiği bildirilmektedir. Çok sayıda araştırma ise GC-MS ile yapılmıştır [9-12]. Propolisin kimyasal yapısı, toplandığı bitki kaynağına göre değiştiğinden farklılık gösterir. Yapılan araştırmalarda özellikle karasal iklimin hakim olduğu bölgelerde *Abies* spp. (kökner), *Acer* spp. (Akçaağaç), *Alnus* spp. (kızılalgağaç), *Betula* spp. (Huş), *Castanea sativa* (kestane), *Eucalyptus* sp. (ökaliptus), *Corylus* sp. (fındık), *Pinus* spp. (çam), *Populus* spp. (kavak), *Quercus* spp. (meşe), *Prunus* spp. (erik), *Salix* spp. (söğüt), *Tilia* sp. (ihlamur) ve *Ulmus* spp. (karaağaç) propolisin botanik kaynakları olarak gösterilmektedir [5]. Ülkemiz zengin fitocoğrafik yapısı nedeniyle bu bitkilerin geniş doğal yayılış alanlarına sahiptir. Bu nedenle araştırmacılar Türkiye’de üretilen propolisin kimyasal yapısını aydınlatmaya çalışmışlardır. Bu araştırmalardan birinde, Kartal vd. (2002) Ankara (Kazan) ve Muğla (Marmaris) yörelerinden toplanan propolis örneklerinin GC-MS ile kimyasal analizini yapmış, örneklerde 24 farklı bileşik tespit etmişlerdir [13].

İki örnekte de kavak propolisinin bileşenleri olan flavonoid aglikonlar tespit edilmezken, isopimarik asit, androstan-1,17 dimetil -17-hidroksi-3-on, docosa-8,14-diyen-cis-1,22 diol ve thunbergol Kazan örneğinin, kafeik asit izomerleri, abietik asit, dehidroabietik asit ve izopimarik asit ise Marmaris örneğinin aktif bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada, Kazan örneğinden elde edilen analiz sonuçlarına göre, botanik orijini tahmin edilemezken, Marmaris örneğinin botanik orijininin *Pinus brutia* L. (çam propolisi) tomurcuk salgıları olabileceği bildirilmiştir. Bir başka araştırmada, Gencay ve Sorkun (2006) Doğu Anadolu (Kemaliye-Erzincan) yöresinden toplanan 30 propolis örneğinin mikroskopik analizlerini yaparak 32 farklı bitki familyası tespit etmişler ve Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Salicaceae ve Scrophulariaceae familyalarına ait türlerin polenlerinin örneklerde yoğun olarak bulunduğu vurgulamışlardır [14]. Farklı coğrafik orijinli propolislerle ilgili Sorkun vd (2001)’nin yaptığı bir araştırmada, Bursa, Erzurum (Aşkale), Gümüşhane (Söğütağıl) ve Trabzon (Çağlayan) yörelerinden toplanan propolis örneklerinde GC-MS ile kimyasal analiz yapılmıştır. Trabzon ve Gümüşhane örneklerinin benzer kimyasal kompozisyona sahip olduğu ve temel bileşenlerin aromatik ve alifatik asitler ve esterleri ile ketonlar olduğu görülmüştür [15]. Erzurum propolisinin ise farklı bir kimyasal kompozisyona sahip olup aromatik asit esterleri ve alkollerin temel bileşenler olduğu ve diğer örneklerden daha fazla aminoasit içerdiği bildirilmiştir. Bursa örneğinde ise, flavanon, aromatik asit ve esterleri, terpenoidler, flavonlar ve ketonların temel bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda, Popova vd. (2005)’nin Türk propolisinin antibakteriyel aktivitesi ile kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu belirledikleri araştırmada, *Populus nigra* (kara kavak) ve *P. euphratica* önemli propolis kaynakları olarak gösterilmiştir [9]. Bal arısı ırklarının propolis üretiminde önemini vurgulayan Silici ve Kutluca (2005)’nin yaptığı ve aynı bölgede üç farklı bal arısı ırkı tarafından toplanan propolisin kimyasal kompozisyonu ve antibakteriyel aktivitesinin belirlendiği araştırmada, *A. mellifera caucasica* (Kafkas arısı) tarafından toplanan propolis örneğinin *A. m. anatolica* ve *A. m. carnica* tarafından toplanan propolis örneklerine göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir [16]. Silici vd. (2007) tarafından yapılan, farklı bölgelerden toplanan Türk propolisinin bitki orijini için fitokimyasal ipuçları ve antibakteriyel aktivitenin değerlendirildiği araştırmada, propolisin ana bitki kaynaklarının *Populus alba*, *Populus tremuloides* ve *Salix alba* olduğu gösterilmiştir [17]. Uzel vd. (2005) ise 4 farklı Propolisin kimyasal kompozisyonunu ve antimikrobiyal etkinliğini tespit etmişlerdir [18]. Velikova vd. (2000) ise; bir Bulgar iki Türk propolisini GC-MS ile incelediklerinde kimyasal kompozisyonların benzerlik gösterdiği ve muhtemelen kavak propolisi özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir [19]. Örnekler özellikle kafeik asit ve ferulik asit bakımından zengin bulunmuştur. Ayrıca örnekler antibakteriyel, antifungal ve sitotoksik aktivite göstermiştir. Benzer şekilde Mohammadzadeh vd (2007) Tahran propolisinin yapısını GC-MS ile incelemiş ve pinobanksin, pinobanksin-3 asetat, pinosembrenin, pinostrobin flavanonları ile krisin ve galangin gibi flavonların bulunmasından dolayı İran propolisinin botanik kaynağının kavak olabileceği rapor edilmiştir [20].

Gülçin vd (2010), Erzurum'dan topladıkları propolisin antioksidan özelliğini araştırmışlardır [21]. Propolisin içerdiği toplam polifenol içeriği ile antioksidan özelliği arasında korelasyon belirlemişlerdir. Araştırmada kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit, kuersetin, tokoferol, pirogallol, p-hidroksibenzoik asit, vanillin, p-kumarik asit, gallik ve askorbik asit miktarlarını HPLC ve LC-MS/MS ile tespit etmişlerdir.

1.2. Propolisinin biyoaktif özellikleri

Türkiye'de üretilen kavak propolisinin botanik orijini [9, 17, 22] ve kimyasal analizi [16, 23] araştırmalarla tespit edilmekle birlikte antifungal [24-29], antimikrobiyal [30, 31], antioksidan [32-36], antikarsinojenik [37, 38], yara iyileştirici [39], anti-leşmaniyal [40], immunstimulan [41-43], aktiviteleri ile diş hekimliğinde [44, 45], hayvan besleme [46, 47], ve gıdada koruyucu [48-50] olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma rapor edilmiştir (Tablo 1).

Kavak propolisi dünyanın karasal iklim gösteren pek çok ülkesinde üretilebilmektedir. Popova vd. (2007), kavak propolisinin kimyasal karakteristiğini belirlemek üzere farklı ülkelerden 114 örnek üzerinde çalışmışlardır [51]. Elde edilen sonuçlara göre iki grup oluşmuştur; Orta ve Güney Avrupa, Türkiye, Suriye ve karasal iklimdeki diğer lokasyonlar (97 örnek) birinci grubu, aynı zondaki *P. nigra*'nın yayılış alanının daha kısıtlı olduğu daha soğuk bölgelere (kuzey ve dağlık bölgeler; Baltık ülkeleri, İngiltere, Ukrayna, Sibirya, Kanada, ve İsviçre) ait olanlar da ikinci grubu oluşturmuştur. Bu iki grup fenolik ve flavonoid içeriği bakımından oldukça değişkenlik göstermiştir. Kuzey ve dağlık bölge propolisleri test edilen birinci grup propolislerine göre % 25 fenolik, % 38 flavon ve flavonol, % 17 flavonon/dihidroflavonol bakımından daha düşük değere sahip bulunmuştur. Ancak tüm örneklerin antimikrobiyal aktivitesi arasında önemli farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.

Propolis immunomodulator, antitümör, anti-inflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter gibi çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir [27, 52-54]. Propolisin faydalı biyolojik özellikleri daha çok flavonoidler ve hidroksisinnamik asit türevleri gibi fenolik maddelere atfedilmektedir. Flavonoidler kimyasal yapı ve karakteristikleri birbirinden farklı, güçlü antioksidan, radikal süpürücü ve metal şelatı (kısılcı) olan polifenolik konjuge aromatik bileşiklerdir [55]. Propoliste bulunan en önemli bileşik grubu olarak flavonoidler görülmektedir. Flavonoidler fotosentez yapan hücrelerde bulunurlar ve benzo λ piron türevleridirler. Sekonder bitki metabolitleri olarak buldukları için insanlar tarafından sentezlenemezler ve bu nedenle insan beslenmesi için önemlidirler [56]. Amerika'da günlük flavonoid glikozitlerin alımı günde 1000 ya da 650 mg olarak bildirilmiştir [57]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise glikonlar olarak ifade edilen flavon ve flavonollerin alımı için önerilen dozun günde 23 mg olduğunu rapor etmektedir [58]. Flavonoidler memeli hücrelerinde çok sayıda biyokimyasal etkiye sahiptirler. Ayrıca, *in vitro* çalışmalarda memeli enzim sistemleri ve iletim yollarında önemli etkiye sahip oldukları ispatlanmıştır [56, 59]. Flavonoidlerin fizyolojik etkilerinin bir kısmı indirgeyici (elektron transport katalizi, radikal süpürücü etkisi) etkisinden dolayı antioksidan etkilerine atfedilmektedir [60-62].

1.3. Propolis üzerine yapılan *in vitro* hayvan deneyleri

Propolis ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu *in vitro* ve hayvan deneylerinden oluşmaktadır. Sağlıklı ya da hasta gönüllüler üzerinde yapılan araştırma sayısı yok denecek kadar azdır. Nitekim araştırmacıların önerileri, doğal bir ürünün güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için öncelikle kimyasal yapısının iyi aydınlatılması daha sonra *in vitro* deneyler, hayvan deneyleri ve bu deneylerin sonunda olumlu etkiler gözlemlendiğinde sağlıklı gönüllüler üzerinde araştırmalar yapılması yönündedir [63]. Propolisin farklı biyolojik etkileri ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı dozlar kullanılmıştır; immunomodulator aktivitede; *in vivo* 200 mg/kg [64], *in vitro* 3-300 μ g/100 μ l ile 50-150 mg/kg [65, 66], antitümoral aktivitede 5-100 μ g/100 μ l [67], antibakteriyel *in vitro* 0.4-14.0 % v/v [52], antifungal *in vitro* 0.4-14.0 % v/v [53], antiviral *in vitro* 5-100 μ g/100 μ l, antidiyabetik *in vivo* 100-300 mg/kg [68] ve anti-ülseratif *in vivo* 50, 250 ve 500 mg/kg [69] şeklindedir. Fareler ve insanlarla yapılan çalışmalarda propolisin olumsuz ya da toksik etkileri görülmemiştir [70-73]. Burdock'a (1998) göre propolis toksik olmayan bir bileşiktir ve farelerde LD₅₀ değeri 2-7.3 g/kg arasında değişmektedir [7]. Araştırmacı, insanların günde 1, 3 ve 6 mg/kg/gün oranında yaklaşık 70 mg/gün şeklinde güvenle tüketebileceklerini önermektedir. Cuesta vd (2005) 6 hafta boyunca günlük propolis tüketiminin mortalite ya da gelişme oranı üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir [74]. Dünyada farklı orijinli propolislerin alerjik etkisi hakkında çok sayıda araştırma vardır [75-77]. Reaksiyonlar genelde kontak dermatit, stomatit, dudak şişliği, perioral ekzama ve dispne şeklindedir [76]. Propoliste major allerjenler ise orta Avrupa'da orijini kavak olan propolisler için kafeat esterlerdir. Botanik orijini kavak olmayan propolisler için ise 3- metil 2-butenil, benzil salisilat ve benzil cinnamat'tır [78-80]. Alerjik reaksiyonlar daha çok propolisle direk temasta bulunan arıcılarda görülmekte olup, propolisle sık temasta olan arıcılarda sistemik reaksiyon prevalansı % 6.5'tir ve bunların sadece % 2'si anafilaktik reaksiyonlardır [81].

Propolisin ratlarda farklı konsantrasyonlarda tüketiminden sonra (1, 3 ve 6 mg/kg/gün) ve su ve etanolden özütlenen propolisin farklı ekstraktları farklı tüketim zamanlarında (30, 90 ve 150 gün) uygulandığında toplam lipid, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol seviyelerinde önemli değişimler görülmemiş, aspartat aminotrasferaz (AST) ve LDH enzim seviyelerinde de farklılık olmamış ve canlı ağırlık da değişmemiştir [82]. Kolankaya vd. (2002), Türk kestane propolisinin kimyasal içeriğini belirlemiş, alkol sebepli oksidatif strese karşı propolisin etkisini incelemiş ve 200 mg/kg 15 gün boyunca erkek ratlara verilmiştir [83]. Alkol verilen grupta HDL düşüp, LDL yükselirken propolis grubunda tam tersi bir durum gözlenmiştir. Propolis grubu ile alkol grubu karşılaştırıldığında, propolis grubunda alkalın fosfataz (ALP) ve AST enzim aktiviteleri düşerken, LDH enzim aktivitesi artmıştır. Araştırmacılar propolisin herhangi bir toksik etkisinin görülmediğini, propolisin dejeneratif hastalıklar ile alkol sebepli oksidatif strese karşı koruyucu role sahip olduğunu vurgulamışlardır. Sforcin vd. (2002) Brezilya propolisinin ratlarda total protein, glukoz, üre, kreatinin, trigliserit, kolesterol, ve HDL kolesterol düzeylerinde bir değişikliğe sebep olmadığını bununla birlikte araştırmanın amacı olan herhangi bir yan etinin görülmediğini bildirmişlerdir [72].

Propolisin antioksidan aktivitesi ile ilgili dünyada çok sayıda araştırma mevcuttur [84-87]. Türkiye’de üretilen propolisin antioksidan aktivitesi konusunda Eraslan vd. (2008) ratlarda bazı biyokimyasal değişiklikler üzerine sipermetrin’in etkilerini incelemiş, propolisin koruyucu rolünü tespit etmişlerdir [33]. Serum glikoz, trigliserid, ürik asit, kolesterol, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve ALP aktiviteleri/seviyeleri, plazma ve doku malondialdehit (MDA) seviyeleri, eritrosit ve doku süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri belirlendiği araştırmada propolisin antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Eraslan vd (2007) sodyum florid ile muamele edilen farelerde bazı biyokimyasal parametreler üzerine propolisin etkilerini değerlendirmiş ve sodyum florid tarafından oluşturulan serbest radikaller üzerine propolisin anti-radikal aktivitesinin olduğunu ispatlamışlardır. Antioksidan aktivitenin incelendiği bir başka araştırmada, Kanbur vd. (2009) farelerde propetamphos etkisine karşı propolisin antioksidan etkisini incelemiş, plazma ve doku (karaciğer, böbrek ve beyin) MDA düzeyleri, eritrosit ve doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ölçülmüştür [34]. Araştırmada propolisin anti-radikal ve antioksidan etki gösterdiği ve bu yolla oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmıştır. Çetin vd. (2010b) ise dört farklı konsantrasyonda propolis ilavesinin yumurtacı tavuklarda hematolojik ve immünolojik parametreler üzerine etkisini incelemiş, diyetle 3 g/kg propolis eklenen diyetin diğer uygulama grupları ve kontrol grubuyla kıyaslandığında serum IgG ve IgM seviyelerinde artış, periferik kan T-lenfosit yüzdesinde ise önemli düşüş belirlenmiştir [41]. Buna ilaveten 3 g/kg propolis ilavesi diğer gruplarla kıyaslandığında eritrosit sayısını (kırmızı kan hücreleri) önemli oranda artırmıştır (p<0.05). Diğer yandan hemoglobin ve hematokrit değerleri ile total lökosit (beyaz kan hücreleri) ve farklılaşmış lökosit sayıları propolis ilavesinden etkilenmemiştir.

Kavak propolisinin hepatoprotektif aktivitesi de araştırmalarla gösterilmiştir [88, 89-91]. Ramadan vd. (2012) 5 g/kg dozda farelerde 8 hafta propolis uygulamanın herhangi bir toksik etki oluşturmadığını, mortaliteye sebep olmadığını karaciğer ve böbrekte toksik değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir [92]. Mani vd. (2006) ise ratlara 30 gün boyunca (1, 3, ve 6 mg/kg/gün) propolis vermiş ve bu uygulamanın kolesterol, HDL kolesterol, total lipit, trigliserit seviyeleri ile AST ve LDH enzim seviyeleri üzerine olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir [82]. Banskota vd (2000), Brezilya, Peru, Hollanda ve Çin’den toplanan propolis örneklerinin sitotoksik, radikal süpürücü ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu belirlemişlerdir [88]. Bir başka araştırmada, Banskota vd. (2001) Brezilya propolisinin hepatoprotektif etkisini ispatlamışlar ve bu etkiyi flavonodilere atfetmişlerdir [93].

1.4. Propolisin sağlıklı gönüllülerde etkisi

Yapılan literatür incelemesi ışığında, propolisin sağlıklı gönüllülerde etkisi ile ilgili araştırma sayısı ancak birkaç tanedir. Bunlardan birinde, günde 1000 mg Propolis (2 x 500 mg kapsül) uygulama sonrası 13. günde TNF-alpha, IL-6 IL-8, IL-1beta sitokinlerin plazma düzeyini arttırmazken zamana bağlı olarak sitokin salınım kapasitesinde artış görülmüştür. Araştırmacılar çalışma süresince herhangi bir yan etki görülmediğini bildirmişlerdir [94]. Elli sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir başka araştırmada ise propolis içeren gargara, ağızdaki bakteriler üzerinde

kloroksidin içeren gargara kadar etkili olmasa da kloroksidin içeren gargara oranla gingival fibroblastlara daha az sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir [95].

Gardana vd. (2007)’nin araştırmasında, mum içermeyen propolis ekstresinde propoliste bulunan temel polifenollerin (kafeik asit, pinobanksin-3-asetat, krisin, pinosembrin, galangin, pinobanksin-3-asetat, pinobanksin esterleri ve kafeik asit fenil ester) absorpsiyonu incelenmiştir. Araştırmada, 15 sağlıklı gönüllü 5 ml 125 mg flavonoid içeren ticari propolis ürünü olan EPID® kullanmıştır. Tüketimden 1-5 saat sonra alınan kan örneklerinde flavonoid seviyesi standart olarak morin kullanılarak LC-MS-MS ile analiz edilmiştir. Tüketimden 8 saat sonra kandaki flavonoid seviyesi yükselirken 24 saat sonra belirlenememiştir. Sonuç olarak araştırmacılar EPID® propolis ürünündeki flavonoidlerin absorbe edildiğini, metabolize edildiğini, özellikle galangin ve pinobanksin 5 metil eterin (P-5ME), krisin, pinosembrin ve pinobanksine göre daha yüksek oranda bulunduğunu ispatlamışlardır [78].

Jasprica vd. (2007a) 47 sağlıklı erkek ve kadında toz haline getirilmiş propolis ekstresinin (ticari) 30 gün boyunca günlük alımının antioksidan parametreler ile total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, glukoz, ürik asit, ferritin, transferrin ve rutin kırmızı kan hücreleri parametrelerine etkisini incelemişlerdir [62]. Propolis tüketiminin cinsiyete göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Erkek test grubunda propolis alımından 15 gün sonra MDA konsantrasyonu seviyesinde % 23.2 azalma olmuştur. Bununla birlikte 30 günlük kullanımdan sonra SOD aktivitesinde ise % 20.9 artış gözlenmiştir. Kadın test gruplarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bazen ilaçların uzun süreli kullanımında akut kullanımdan farklı etkileri de görülebilmektedir. Astım hastalarının tedavilerine yardımcı olarak 2 ay süreyle propolis verilmesi neticesinde gece astım atak sayısı ve şiddetinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalmanın kullanılan süreye bağlı olarak arttığı belirtilmiştir [96].

Tablo.1. Türk Propolisinin biyolojik aktiviteleri

Biyolojik aktivite	Kaynaklar
Antibakteriyel	9,16-18, 22, 50
Antifungal	24, 26-29
Antioksidan	21, 33, 36
Immunostimulan	35, 41, 43
Antikarsinojenik	37, 38
Antileşmeniyel	40
Yara iyileştirici	39
Karaciğer koruyucu	83
Gıda koruyucu	49, 50
Diş hastalıkları (çürük vb.) koruyucu	44, 45, 55

2. Sonuç ve tartışma

Dünya nüfusuyla birlikte sağlık sorunları da çeşitlenerek artmaktadır. Bu sağlık sorunlarının tedavisi ya da insan ömrünün uzatılması ve hayat standartlarının artırılmasında rol oynayabilecek doğal maddelerle ilgili yapılacak klinik öncesi ve klinik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Halk arasında da yaygın olarak kullanılan propolis veya benzeri ilaç olma potansiyeline sahip ilaç dışı maddelerle klinik öncesi çalışmalara çok sık rastlanırken insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Günümüzde propolis, sadece sağlık koruyucu etkinliği için değil tedavi edici yönüyle de insanlar tarafından bilinçli/bilinçsiz şekilde kullanılmaktadır. Ancak ülkemizde piyasada bulunan ticari preparasyonların çoğunda propolisin kimyasal yapısı ve günlük tüketilecek doz konusunda bilgi bulunmamaktadır. Bilinçsiz kullanım sağlığı korumak yerine sağlık için zararlı olabilecektir. Bu nedenle propolisin günlük tüketilebileceği doz konusunda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bankova, V.S., De Castro, S.L., Marcucci, M.C., Propolis: recent advances in chemistry and plant origin, *Apidologie*, 31, 3–15, 2000.
2. Sforcin, J. A., Bankova, V., Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol*, 133, 253–260, 2011.
3. Ghisalberti, E.L., Propolis: A Review, *Bee World*, 60(2), 59-84, 1979.
4. Castaldo, S., Capasso F., Propolis, an old remedy used in modern medicine, *Fitoterapia*, 73, 1–6, 2002.
5. Bankova, V., De Castro, S.L., Marcucci, M.C., Chemical diversity of propolis and the problem of standardization, *J. Ethnopharmacol.*, 100, 114–117, 2005a.
6. Sforcin, J.M., Propolis and the immune system: a review, *J Ethnopharmacol.*, 113, 1–14, 2007.
7. Burdock, G.A., Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis), *Food and Chem. Toxicol.*, 36, 347– 363, 1998.
8. Greenaway W., May J., Scaysbrook T., et al., Identification by gas chromatography mass spectrometry of 150 compounds in propolis, *Z Naturforsch*, 46c, 111-121, 1991.
9. Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., et al., Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition, *Phytomed.*, 12 (3), 221-228, 2005.
10. Campo Fernandez, M., Cuesta-Rubio, O., Rosado Perez, A. et al., GC–MS determination of isoflavonoids in seven red Cuban propolis samples, *J Agric Food Chem.*, 56, 9927–9932, 2008.
11. Hernandez, I.M., Cuesta-Rubio, O., Fernandez, M.C., et al., Studies on the constituents of yellow Cuban propolis: GC–MS determination of triterpenoids and flavonoids, *J Agric Food Chem.*, 58, 4725–4730, 2010.
12. Ozkok, D., Iscan, K., Silici, S., Effects of dietary propolis supplementation on performance and egg quality in laying hens. *J. Anim. Vet. Adv.*, 12 (2), 269-275, 2013.
13. Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S., GC-MS Analysis of propolis samples from two different regions of Turkey, *Z. Naturforsch.*, 57, 905-909, 2002.
14. Gencay, Ö., Sorkun, K., Microscopic analysis of propolis samples collected from east Anatolia (Kemaliye-Erzincan) *FABAD J. Pharm. Sci.*, 31,192-197, 2006.
15. Sorkun, K., Süer, B., Salih, B., Determination of chemical composition of Turkish propolis, *Z. Naturforsch*, 56c, 666-668, 2001.
16. 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, 2005a.
17. Silici, S., Unlu, M., Vardar-Unlu, G., Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions, *World J Microbiol Biotechnol.*, 23 (12), 1797-1803, 2007.
18. Uzel, A., Sorkun, K., Önçağ, Ö., et al., Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples, *Microbiol Res.*, 160, 189-195, 2005.
19. Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., et al., Chemical composition and biological activity of propolis from Turkish and Bulgarian origin, *Mellifera*, 1-1, 57-59, 2000.
20. Mohammadzadeh, S., Shariatpanahi, M., Hamed, M., et al., Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis, *Food Chem.*, 103,1097–1103, 2007.
21. Gülçin, I., Bursal, E., Sehitoglu, M.H., et al., Polyphenols contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey, *Food Chem. Toxicol.*, 48, 2227-2238, 2010.
22. Vardar-Ünlü, G., Silici, S., Ünlü, M., Composition and in vitro antimicrobial activity of *Populus* buds and poplar-type propolis, *World J Microbiol Biotechnol.*, 24 (7), 1011-1017, 2008.
23. Doğan, M. Silici, S., Saraymen, R., Element content of propolis from different regions of Turkey, *Acta Alimentaria*, 35 (1), 127-130, 2006.
24. Özcan, M., Antifungal properties of propolis, *Grasas y Aceites*, 50 (5), 395-398, 1999.
25. Özcan, M., Ünver, A., Ceylan, D.A., et al., Inhibitory effect of pollen and propolis extracts, *Nahrung/Food*, 48 (3), 188-194, 2004.
26. Koç, A.N., Silici, S., Ayangil, D., A.N., et al., Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay, *Mycoses*, 48, 205-210, 2005.
27. Silici, S., Koc, A.N., Ayangil, D., et al., Antifungal activities of propolis collected by different races of honeybees against yeasts isolated from patients with superficial mycoses, *J Pharmacol Sci.*, 99 (1), 39-44, 2005b.
28. Silici, S., Koç, A.N., Mistik, S., Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses, *Ann. Microbiol*, 57(2), 269-272, 2007.
29. Koç, A.N., Silici, S., Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*, *Ann. Microbiol*, 58(3), 543-547, 2008.
30. Öksüz, H., Duran, N., Tamer, C., et al., Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits, *Ophthalmic Res.*, 37, 328-334, 2005.
31. Sagdic, O., Silici, S., Yetim, H., Fate of *Escherichia coli* and *E.coli* O157:H7 in apple juice treated with propolis extract, *Ann. Microbiol*, 57(3), 345-348, 2007.
32. Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S. et al., Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride, *Pest Biochem Physiol.*, 88 (3), 273-283, 2007.
33. Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., et al., Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: The protective role of propolis, *Exp. Anim.*, 57(5), 453-460,

34. Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S., Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. *Ecotox Environ Safe.*, 72(3), 909-915, 2009.
35. Çetin, E., Kanbur, M., Silici, S., et al., Propetamphos-induced changes in hematological and biochemical parameters of female rats: protective role of propolis, *Food Chem Toxicol.*, 48 (7), 1806-1810, 2010a.
36. Yonar, M.E., Yonar, S.M., Ural, M.Ş., et al., Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/antioxidative status of *Cyprinus carpio carpio*, *Food Chem Toxicol.*, 50 (8), 2703-2708, 2012.
37. Ozkul, Y., Silici, S., Eroğlu, E., The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture, *Phytomed.*, 12(10), 742-747, 2005.
38. Eroğlu, H.E., Ozkul, Y., Tatlısen, A et al., Anticarcinogenic and antimetabolic effects of Turkish propolis and mitomycin-C on tissue cultures of bladder cancer, *Natural Product Res.*, 22(12), 1060-1066, 2008.
39. Çam, Y., Koc, A.N., Silici, S., et al., Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield's ointment, *Vet. Record.*, 165 (2), 57-58, 2009.
40. Ozbilge, H., Kaya, E.G., Albayrak, S., et al., Anti-leishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis, *African J Microbiol Res.*, 4 (7), 556-560, 2010.
41. Çetin, E. Silici, S., Cetin, N., Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens, *Poultry Sci.*, 89 (8), 1703-1708, 2010b.
42. Yonar, M.E., Yonar, S.M., Silici, S., Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.), *Fish and Shellfish Immunol.*, 31 (2), 318-325, 2011.
43. Yonar, S.M., Ural, M.Ş., Silici, S., et al., Malathion-induced changes in the hematological profile, the immun response, and the oxidative/antioxidant status of *Cyprinus carpio carpio*: Protective role of propolis, *Ecotoxicol Environ Safe.*, 102, 202-209, 2014.
44. Arslan, S., Yazici, R.A., Görücü, J. et al., Comparison of the effects of Er, Cr: YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives, *Lasers Med. Sci.*, 27(4), 805-11, 2012a.
45. Arslan, S., Silici, S., Percin, D. et al., Antimicrobial activity of poplar propolis on mutans streptococci and caries development in rats, *Turk J. Biol.*, 36 (1), 65-73, 2012b.
46. Denli, M., Cankaya, S. Silici, S., et al., Effect of dietary addition of Turkish propolis on the growth performance, carcass characteristics and serum variables of quail (*Coturnix coturnix japonica*, *AJAS*, 18 (6), 848-854, 2005.
47. Seven, I., Tath-Seven, P., Silici, S., Effects of dietary Turkish propolis as alternative to antibiotic on growth and laying performances, nutrient digestibility and egg quality in laying hens under heat stress, *Revue Méd. Vét.*, 162 (4), 186-191, 2011.
48. Silici, S., Koc, A.N., Mutlu-Sangüzel, F., et al., Mould inhibition in different fruit juices by propolis, *Arch Lebensmittelhyg.*, 56, 73-96, 2005c.
49. Koç, A.N., Silici, S., Mutlu-Sangüzel, F., et al., Antifungal activity of propolis in four different fruit juices, *Food Technol Biotechnol.*, 45 (1), 57-61, 2007.
50. Özcan, M., Ozcan, M., Ayar, A., Effect of propolis extracts on butter stability, *J Food Quality*, 26(1), 65-73, 2003.
51. Popova, M.P., Bankova, V.S., Bogdanov, S., et al., Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin, *Apidologie*, 38, 306-311, 2007.
52. Sforcin, J.M., Fernandes Jr., A., Lopes, C.A.M., et al., Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity, *J Ethnopharmacol.*, 73, 243-249, 2000.
53. Sforcin, J.M., Fernandes Jr., A., Lopes, C.A.M., et al., Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, *J Venom Anim Toxins.*, 7, 139-144, 2001.
54. Freitas, S.F., Shinohara, L., Sforcin, J.M., et al., In vitro effects of propolis on *Giardia duodenalis* trophozoites, *Phytomed.*, 13, 170-175, 2006.
55. Harborne J.B., Williams C.A., Advances in flavonoid research since 1992, *Phytochem*, 55, 481-504, 2000.
57. Havsteen, B.H., Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency, *Biochem Pharmacol.*, 32, 1141-1448, 1983.
58. Kühnau, J., The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition, *World Rev Nutr Diet*, 24, 117-191, 1976.
59. Hertog, M.G.L., Hollman, P.C., Katan, M.B., Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in Netherlands, *Nutr Cancer Int J.*, 20, 21-29, 1993.
60. Williams, R.J., Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C.A., Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radical Biol Med.*, 36, 838-849, 2004.
61. Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, N., Structure antioxidant activity relationship flavonoids and phenolic acids, *Free Radical Biol Med.*, 20, 933-956, 1996.
62. Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L. et al., Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure activity relationships, *Free Radical Biol Med.*, 22, 749-760, 1997.
63. Jasprica, I., Mornar, A., Debeljak, Z. et al., In vivo study of propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells, *J Ethnopharmacol.*, 110, 548-554, 2007a.
64. Sforcin, J. A., Bankova, V., Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?, *J Ethnopharmacol.*, 133, 253-260, 2011.
65. Orsatti, C.L., Missima, F., Pagliarone, A.C., et al., Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice, *Phytotherapy Res.*, 24, 1141-1146, 2010.
66. Orsi, R.O., Sforcin, J.M., Rall, V.L.M., et al., Susceptibility profile of *Salmonella* against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil, *J Venom Anim Toxins.*, 11, 109-116, 2005.
67. Orsolich, N., Sver, L., Terzic, S., et al., Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity, *Vet Res Commun.*, 29, 575-593, 2005.
68. Bassani-Silva, S., Sforcin, J.M., Amaral, A.S., et al., Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumor cells, *Rev Port Ciênc Vet.*, 102, 261-265, 2007.

69. Kaneeda, J., Nishina, T., Safetiness of propolis. Acute toxicity, *Honeybee Sci.*, 15, 29-33, 1994.
70. Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Novelli, E.L.B., Serum biochemical determinations of propolis-treated rats, *J Venom Anim Toxins.*, 1, 31-7, 1995.
71. Sforcin, J.M., Novelli, E.L.B., Funari, S.R.C., Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables, *J Venom Anim Toxins.*, 8, 244–254, 2002.
72. Jasprica, I., Bojic, M., Mornar, A et al., Evaluation of antioxidative activity of Croatian propolis samples using DPPH and ABTS stable free radical assays, *Molecules*, 12, 1006-1021, 2007b.
73. Cuesta, A., Rodriguez, A., Angeles, M., et al., In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses, *Fish & Shellfish Immun.*, 18(1), 71-80, 2005.
74. Walgrave, S.E., Warshaw, E.M., Glesne, L.A., Allergic contact dermatitis from propolis, *Dermatitis*, 16, 209-215, 2005.
75. Cho, E., Lee, J.D., Cho, S.H. et al., Systemic contact dermatitis from propolis ingestion, *Ann Dermatol.*, 23, 85-88, 2011.
76. Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y., et al., Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice, *Int Immunopharmacol.*, 31, 688–693, 2009.
77. Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P. et al., Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Pharm Biomed Anal.*, 45, 390–399, 2007.
78. Lee, S.Y., Lee, D.R., You, C.E., et al., Autosensitization dermatitis associated with propolis-induced allergic contact dermatitis, *J Drugs Dermatol.*, 5, 458-460, 2006.
79. Hausen, B.M., Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005), *Dermatitis*, 16, 127–129, 2005.
80. Çelikel, S., Karakaya, G., Yurtsever, N. et al., Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions, *Allergol Immunopathol.*, 34, 180-184, 2006.
81. Mani, F., Damasceno, H.C.R., Novelli, E.L.B., et al., Propolis: effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables, *J Ethnopharmacol.*, 105, 95–98, 2006.
82. Kolankaya, D., Selmanoğlu, G., Sorkun, K., et al., Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats, *Food Chem.*, 78, 213-217, 2002
83. Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., et al., Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines, *Life Sci.*, 76, 545-58, 2004.
84. Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T et al., Antioxidant activity of propolis of various geographic origins, *Food Chem.*, 84, 329-339, 2004.
85. Isla, M.I., Nieva Moreno, M.I., Sampietro, A.R., et al., Antioxidant activity of Argentine propolis extracts, *J Ethnopharmacol.*, 76, 165-170, 2001.
86. Ahn, M.R., Kumazawa, S., Hamasaka, T. et al., Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea, *J. Agric. Food Chem.*, 52, 7286-7292, 2004.
87. Banskota, A.H., Tezuka, Y., Adnyana, I.K., Biological evaluation of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China, *J. Ethnopharmacol.*, 72, 239-246, 2000.
88. Gonzalez, R., Ramirez, D., Rodriguez, S., et al., Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice, *Phytother Res.*, 8 (4), 229-232, 1994.
89. Gonzalez, R., Corcho, I., Ramirez, D., et al., Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats, *Phytother Res.*, 9 (2), 114-117, 1995.
90. Lin, S.C., Lin, Y.H., Chan, C.F., et al., The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries, *Am J Chin Med.*, 25 (3/4), 325-332, 1997.
91. Ramadan, A., Soliman, G., Mahmoud, et al., Evaluation of the safety and antioxidant activities of *Crocus sativus* and Propolis ethanolic extracts, *J Saudi Chem Soc.*, 16, 13–21, 2012.
92. Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S., Recent progress in pharmacological research of propolis, *Phytother. Res.*, 15, 561–571, 2001.
93. Bratter, C., Tregel, M., Liebenthal, C. et al., Prophylaktische wirkungen von propolis zur immunstimulation: eine klinische pilotstudie, *Forschende Komplementarmedizin*, 6, 256–260, 1999.
94. Özen, T., Kılıç, A., Bedir, O., et al., In vitro activity of Turkish propolis samples against anaerobic bacteria causing oral cavity infections, *Kafkas Univ Vet Fak Dergisi*, 16(2), 293-298, 2010.
95. Khayyal, M.T., El-Ghazaly, M.A., El-Khatib, A.S., et al., A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patient, *Fundam Clin Pharmacol.*, 17(1), 93-102.