



FARKLI BOTANİK ORİJİNE SAHİP PROPOLİS ÖRNEKLERİNDE BİYOLOJİK OLARAK AKTİF BİLEŞİKLERİN BELİRLENMESİ

Sibel SİLİCİ*

Erciyes Üniversitesi, S.Çıkırıkçioğlu MYO, Kayseri

ÖZET

Farklı botanik orijine sahip propolis örnekleri (kavak, kestane ve ökaliptus tipi) elle toplanmıştır. Propolis örnekleri GC-MS ile incelenmiştir. Toplam kül, etanolik özüt ürünü ve mum içerikleri tespit edilmiş, toplam fenolik madde miktarı Folin Ciocalteu prosedürüne göre ölçülmüştür. Propolis örneklerinde tespit edilen baskın bileşikler; fenolik bileşikler, organik asitler ve yağ asitleri ile onların esterleri, hidrokarbonlar, kinonlar, aminler, alkol ve terpenlerdir. Analiz edilen kimyasal parametreler arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$, 0.01). Toplam fenolik madde miktarı 87,62-127,39 mgGAE/g propolis arasında değişmiştir ve istatistiki olarak önemli değildir. Propolis örneklerinin kimyasal kompozisyonunun botanik orijine bağlı olarak değiştiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Propolis; GC-MS; Kavak kestane; Ökaliptus.

INVESTIGATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENTS IN PROPOLIS SAMPLES FROM DIFFERENT BOTANICAL ORIGIN

ABSTRACT

Propolis samples from different botanical origin (populus, castanea and eucalyptus type) were hand-collected. Propolis samples were investigated by GC-MS. Total ash, ethanolic extract yield and wax content were determined and total phenolic content was measured by the Folin Ciocalteu procedure. Predominant components of propolis samples are phenolic compounds, organic and fatty acids and their esters, hydrocarbons, quinons, amins, alcohol and terpenes. The differences among the chemical parameters analyzed were found to be statistically significant ($p < 0.05$, 0.01). The total phenolic content of all extracts varied from 87,62 to 127,39 but did not vary significantly. Chemical composition of propolis samples seems to vary dependently of botanical origin.

Keywords: Propolis; GC-MS; Populus; Castanea; Eucalyptus.

*E- posta: silicis@erciyes.edu.tr

1. GİRİŞ

Günümüzde giderek artan bir önem kazanan ve doğal bir ürün olan propolis bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından çeşitli bitki kaynaklarından toplanan reçineli, yapışkan maddenin genel ismidir.

Arılar kovan içerisinde mikroorganizmaların gelişimini önlemek, kovandaki kırık ve çatlakları kapatmak, kovan içerisinde ölen ve kovan dışına taşınamayacak kadar büyük ölü böcek ve hayvanların kokuşmasını önlemek için kovanın iç yüzeyini propolisle kaplamaktadırlar. Ayrıca petek gözündeki yavruların (larva ve pupa) çeşitli enfeksiyonlardan korunması amacıyla petek gözlerini ince bir tabaka halinde propolis ile sıvamaktadırlar. Sonbaharda ise kovanın giriş deliğini propolis ile küçülterek soğuk havanın kovana girişini önlemektedirler. Çerçvelerin arasında ve kovanın içerisinde propolis biriktirerek antibakteriyel, antifungal ve antiviral bir ortam sağlamaktadırlar.

Propolisin rengi, bitki kaynağı ve tazeliğine bağlı olarak sarı-yeşilden koyu kahverengiye kadar değişmektedir. Ham propolisin kompozisyonu arılar tarafından kullanılan bitki kaynağına göre değişmekle birlikte, genel olarak % 50 reçine ve bitkisel balzam, % 30 balmumu, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen ve % 5 diğer organik maddelerden oluşmaktadır. Propolisin etanolik özütünde (EEP), 200'ün üzerinde bileşik tespit edilmiş olup bu en yaygın olarak kullanılan preparattır [1].

Propolis çok eski zamanlardan beri kullanılsa bile propolis hakkında klinik çalışmalarla ispatlanmış bilgilere ihtiyaç vardır. Son 40 yıl boyunca, propolisin kimyasal kompozisyonu, biyolojik aktivitesi, farmakolojisi ve tedavi edici kullanımları hakkında çok sayıda yayın yapılmıştır [2-5]. Ghisalberti (1979) propolisin kimyasal yapısının yeterince bilinmemesi sebebiyle tıpta tavsiye edilemeyeceğini ifade etmiştir [6]. Bu nedenle temel problem, propolisin toplanma bölgesine bağlı olarak kimyasal kompozisyonundaki önemli değişikliklerdir. Çünkü farklı ekosistemlerdeki farklı bitki salgıları ve sekresyonları propolis kaynağı olabilmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'nın tropik olmayan bölgeleri gibi karasal iklime sahip bölgelerde kavak (*Populus spp.*) türleri propolisin başlıca kaynağıdır, ancak kavağın yetişmediği yerlerde arılar başka propolis kaynakları aramaktadır, örneğin Rusya'da Huş ağaçları (*Betula verrucosa*), Brezilya'da *Baccharis* türleri propolis kaynağı olabilmektedir. Bu durumda kavak ağacından elde edilen propolisin temel kimyasal bileşikleri flavonoid aglikonlar, hidroksisinnamik asitler ve onların esterleri olurken, huş ağacından elde edilen propoliste flavonoid aglikonlar, *Baccharis spp.* den elde edilen propoliste p-kumarik asitin karbon prenillenmiş türevleri önemli aktif bileşikler olarak görülmektedir [7].

Bu araştırma ülkemizin farklı botanik orijine sahip olan propolis örneklerinin kimyasal yapısını aydınlatmak ve biyolojik olarak aktif bileşikleri tespit amacıyla yürütülmüştür.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Propolisin bitki orijini

Propolis örnekleri arılarını, kavak (Kayseri, Sivas), ökaliptus (Mersin, Karabucak) ve kestane (Bursa) ağaçlarının yoğun olduğu bölgelerde tutan ve gezginci arıcılık yapmayan arıcılardan temin edilmiştir. Örnekler özenle, daha temiz olması ve daha fazla fenolik madde içermesi sebebiyle kovanların çerçeve üzerlerinden 2006 yılı eylül ayında toplatılarak satın alınmıştır. Üç farklı orijine sahip propolis örneklerinin kimyasal yapısını belirlemek için 30 g propolis % 80 etilalkol ile 3 gün boyunca özütlenmiştir. Özüt Whatmann 1 filtre kağıdından süzölmüştür. İşlem 2 kez tekrar edilerek özütler birleştirilmiştir. Elde edilen özütün alkolü vakum evaporatörde uçurularak saf propolis kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Propolis örneklerinin GC-MS ile kimyasal analizi

Bir mg propolis ekstraktı %1 trimethylchlorosilane (TMCS) içeren beherde 50 µl pyridine +100 µl bis-trimethylsilyl trifluoroacetamide (BSTFA) ile 100°C de 30 dakika reaksiyona bırakılarak gaz kromatografında incelenmek üzere hazır hale getirilmiştir. Bir µl örnek GC-MS' e enjekte edilmiş ve analiz edilmiştir. Analiz Agilent Gas Kromatograf 6890, 5973 kitle spektrometre ile yapılmış olup 30m uzunluk, 0,25 mm id, 0,25µm film kalınlığında kapillar kolon kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak 10 ml/dk akış hızında helyum gazı kullanılmıştır. Propolisin analizinde başlangıç kolon sıcaklığı 100°C (5dk) olup, sonra sıcaklık 150°C ye çıkarılmıştır. Daha sonra 2 dakika 140°C de tutulmuş, son olarak ise 2'şer °C artırılarak 280°C'ye çıkarılarak 60 dakika 280°C de tutulmuştur. Analizde belirlenen pik değerler referans kütüphanesi ile tanımlanmıştır [8].

Propolis örneklerinin mum miktarının belirlenmesi

100 g propolis bir beher içerisine konularak, 10 ml distile su eklenmiştir. Su banyosunda 40 °C de 30 dakika tutularak süzölmüş ve tartım yapılmıştır. (% mum= % çözünmez kalıntılar) [9]

$$\% \text{ Mum} = 100 \times (A2 - A1) / \text{ağırlık}$$

A1: Filtre kağıdının ağırlığı

A2: Filtre kağıdı ağırlığı + filtre edildikten sonraki sonraki örnek ağırlığı

Propolis örneklerinde toplam fenolik madde miktarının belirlenmesi

Propolis örneklerinde bulunan toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu metoduna göre yapılmıştır [10]. Propolis örnekleri 3 gün özütlenip 3 kez filtre edildikten sonra 40 µL örnek, 2400 µL su ile karıştırılmıştır. Üzerine 200 µL folin ayırıcı eklenerek, %20'lik doymuş sodyum karbonat çözeltisinden 600 µL ilave edilmiştir. Sonrasında 760 µL distile su ilave edilerek 2 saat karanlıkta bekletilip, absorbans 765 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar gallik asit cinsinden verilmiştir (mg Gallik asit eşitliği/g propolis).

Propolis örneklerinin etanolik özüt ürününün belirlenmesi

Propolis örnekleri (30 g) 100ml %80 etilalkol ile hafta boyunca özütlenmiştir. Özütler filtre kağıdından (Whatmann 1) süzülerek balon jöjeye alınmış, vakum evaporatörde (Heidolph, Germany) 50 °C de alkölü uzaklaştırılmıştır. Elde edilen özütün ağırlığı tartılarak başlangıç ağırlığına göre % etanol özüt ürünü (EEP) belirlenmiştir [9].

Propolis örneklerinde kül miktarının belirlenmesi

5 g propolis porselen kroze içerisinde 105 °C de 8 saat boyunca yakılmış, fırından alınıp 1 saat desikatöre konularak ağırlığı tartılmıştır. Başlangıç ağırlığına göre % kül miktarı belirlenmiştir [9].

3. BULGULAR

Araştırmada 3 farklı botanik orijine sahip propolis örneğinin (kavak, ökaliptus ve kestane) kimyasal yapısı GC-MS ile analiz edilmiştir (Tablo 1).

Farklı botanik orijine sahip propolis örneklerinin kimyasal analizi genel olarak incelendiğinde; propolis örneklerinin fenolik bileşikler, organik asitler ve yağ asitleri ile onların esterleri, hidrokarbon ve kinonlar, alkol ve terpenler, amin ve amidler ile diğer bileşikler tespit edilmiştir. Ökaliptus, kavak ve kestane propolis örneklerinde kalitatif olarak az sayıda bileşik bakımından benzerlik görülmekle birlikte örneklerdeki bileşiklerin kantitatif içerikleri birbirinden farklı bulunmuştur. Kimyasal analizde; organik asit grubundan butanedioik asit, 2-propenoik asit ve sinamik asit, esterlerden 3,4 bis sinamat ve hidrokarbon ve keton grubundan ise D-froktoz, beta-D-glukopiranoz gibi bileşikler her üç propolis grubunda da tespit edilen bileşiklerdir. Ancak her üç propolis örneğinde tespit edilen bu bileşiklerin kantitatif miktarları birbirinden farklıdır (Tablo 1).

Tablo 1.

Ökalyptus, kestane ve kavak propolislerinin kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırılması

Ökalyptus propolis	%TIC	Kestane propolis	%TIC	Kavak propolis	%TIC
Fenolik Bileşikler					
Fenol (2,4 –di-t-butil.)**	0.12	Fenol(2,4 –di-t-butil.)**	0.08	Fenol (2,4 –di-t-butil.)**	0.40
Pinobanksin**	0.72	Pinobanksin**	0.40	Pinobanksin**	0.30
		Fenol	0.36	Krisin	
		Flavon	0.07	Flavon	0.001
Organik ve yağ asitleri					
Butanedioik asit**	0.17	Butanedioik asit**	0.10	Butanedioik asit**	1.88
2-Propenoik asit**	0.33	2-Propenoik asit**	0.41	2-Propenoik asit**	0.14
Sinamik asit **	2.30	Sinamik asit**	1.44	Sinamik asit**	0.51
Malik asit*	0.15	Malik asit*	0.08	Tioquinaloik asit	0.08
Hekzadekanoik asit*	0.22	Hekzadekanoik asit*	0.14	6-propanoik asit	0.56
Fenilasetik asit*	2.58	Fenilasetik asit*	3.69	Dekanoik asit	0.09
Propanoik asit	0.08	Benzenepropanoik asit	0.09	Pentadekanoik asit	0.21
Benzenetrikarboksilik asit	0.07	Oleik asit	0.51	7,8 dikarboksilik asit	2.49
1,5-dikloro9-anthroik asit	0.06	Tetrahidrokannabiol asit	0.68	Dokosanoik asit	0.06
9,12-Oktadekadienoik asit	0.26	1,4-dikarboksilik asit	0.07	8-karboksilik asit	0.09
Trans-9-Oktadekanoikasit	0.70			2-fenilasetik asit	12.11
Oktadekanoik asit	0.38			Flavone asetik asit	0.11
Pimarik asit	0.16				
Dehidroabietik asit	0.12				
Propanedioik asit	0.69				
Tetrahidrokannabiol asit	0.89				
Fenilasetik asit	2.58				
Trihidroksibenzoik asit	0.07				
Tetrakosanoik asit	1.05				
Esterler					
TMS- 3,4 bis sinamat**	2.77	TMS 3,4-bis sinamat**	2.07	TMS 3,4 bis sinamat**	
		TMS-3-metoksi-4-cinnamate	1.38	Araşidonik asit TMS ester	0.04
		Sinamik asit 4-metoksi-3-TMS ester	1.13	Sinamik asit, p-meoksi, TMS ester	0.44
		Sinnamil sinamat	0.50	2-Propenoik asit, 3-metil ester	0.11
		Eicksanoik asit, TMS ester	0.32	Sinamik asit, 3,4-dimetoksi TMS ester	1.48
		Etyl 2-metil-3-trimetisiloksivallerat	0.11	Hekzadekanoik asit, TMS ester	0.21
				Benzoik asit TMS ester	0.05
				2-propenoik asitmetilester	0.11
Keton ve hidrokarbonlar					
D-Fruktoz**	0.47	D-Fruktoz**	0.28	D-Fruktoz**	1.47
Beta-D-glukopiranoz**	1.05	Beta-D-glukopiranoz**	0.64	Beta-D-glukopiranoz**	0.97
Propan	0.13	Sorbopiranoz	0.38	Silan	0.12
2-buten	0.26	2,3-Butanedion	0.11	Mannoz	0.58
D-glukoz	0.40	Nonadekan	0.07	Kolest-7-en-3ol-15-on	0.78
3-trimetilsililoksi1-propen	0.04	8-bromo-1,2,3,4-tetrahidro...2-on	0.13	Bis-boran	0.05
Sorbapiranoz	1.28	3-okzoallobetulan	4.25	1,6- dihidroksi-3-metilanthrakuinon	4.49
Glukopiranoz	0.04	Siklohekzan	0.10	Disilokzan	0.06

12-azabisiklo-pentadeka-1-dien-13-on	2.53	Azabisiklo-pentadeka-1,11-dien-13-on	1.65	Morfınan-6-on	0.35
2,4-diklorobenzaldehit	0.10	Antrasen	0.09	Siklopentaazepin-2-(3H)-on	0.05
2-propen-1-on	8.05	Silan	0.15	1,6-dihidroksi-3-8-methoksiantrakuinon	0.47
1,6-dihidroksi-2-metilantrakinon	7.14	Penatrone	0.11	1,1-bis-2-meoksiloktan	1.70
1,3,8-trihidroksi-6-metilantrakinon	6.72	2-Buten	0.93	2,3 butandion	0.23
1,6-dihidroksi-8-metoksi-metilantrakinon	0.19			Siklopentaazepin-2H-on	0.05
3-okzoallobetulan	1.93			Morfınan-6-on	0.35
Alfa-D-glikopiranozid	1.10				
Alkol ve terpenler					
Gliserol*	0,38	Silanol	0.86	Gliserol*	1.65
Inozitol	0.04	Glusitol	0.15	Kuinolizin-12metanol	0.33
Myo-inozitol*	0.14	Myo-inozitol*	0.10		
1-kolesta-2,5-dienol	0.17	Tienol	0.07		
Betulin	0.09	2-Hekzadekanol	0.13		
Diğer Bileşikler					
Pyridin*	0.05	Benzazepin	0.13	Pridin*	0.04
Naftalin*	0.15			Naftalin*	0.001
4-piridinamin	0.06				
Hekzanamid	7.77				
2,5 bis-benzonitril	0.36				
Isoksazolidine	0.16				
Bis-boranel	0.05				
Asetamid	0.23				

* test edilen propolis örneklerinin ikisinde rastlanılan kimyasal bileşikler

** test edilen propolis örneklerinin üçünde de rastlanılan kimyasal bileşikler

Propolis örneklerinin mum (%), kül (%), etanolik özüt ürünü (%) ve toplam fenolik madde miktarı (mgGAE/g propolis) belirlenmiştir (Tablo 2). Araştırmada incelenen propolis örneklerinde en yüksek mum içeriği 40.01(%) kestane propolisinde en düşük mum içeriği ise 30.68 (%) kavak propolisinde tespit edilmiştir. Aynı şekilde en yüksek kül içeriği kestane propolisinde belirlenmiştir (% 3.66). Örneklerde en yüksek etanolik özüt ürünü ve toplam fenolik madde miktarı kavak propolisinde tespit edilmiştir (%60.25; 127.39 mg gallik asit/ g propolis).

Örneklerin mum, kül içeriği ve etanolik özüt ürünü arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01, 0.05$). Örneklerin toplam fenolik madde miktarı arasındaki fark istatistiki olarak önemli olmasa bile en yüksek fenolik madde miktarı kavak propolisinde tespit edilmiştir.

Tablo 2.

Kavak, kestane ve ökaliptus propolislerinin, mum, kül, EEP ve toplam fenolik madde miktarları

Parametreler	Kavak	Kestane	Ökaliptus	p
Mum%	30,68±0.89 ^a	40,01±0.31 ^b	30.71±0.17 ^a	*
Kül%	2.71±0.32 ^b	3.66±0.12 ^a	2.45±0.43 ^b	*
EEP%	60,25±0.80 ^a	48,95±0.24 ^b	52.22±0.23 ^b	**
Toplam fenolikmadde miktarı mgGAE/g propolis	127,39±12.08	125.30±19.83	87.62±8.93	ns

* p<0.01, **P<0.05, ns: non significant

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Propolis bitki reçinelerinden türevlenen, bal arıları tarafından toplanan doğal bir üründür. Propolis, polifenoller (flavonoid aglikonlar, fenolik asitler ve onların esterleri, fenolik aldehitler, alkoller ve ketonlar), seskuiterpen kinonlar, kumarinler, steroidler, amino asitler ve inorganik bileşikler gibi çeşitli kimyasal bileşikler içermektedir. Dünyanın değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde 160' dan fazla bileşik tanımlanmıştır ve bu bileşikler propolisin botanik ve coğrafik orijinine göre değişmektedir [11]. Walker ve Crane (1987) literatürde o güne kadar rapor edilen propolis bileşiklerini bir bütün halinde listelemişlerdir. Bu listede toplam sayısı en fazla olan gurubu flavonoidler (38) oluşturup, 14 sinnamik asit türevi ve 12 benzoik asit türevi yer almıştır. Terpenler, seskuiterpen alkoller ve hidrokarbonları içeren 11 farklı gurup ta listelenmiştir [12].

Bu tarihten sonra çok sayıda araştırmacı propolisin kimyasal yapısını incelemiş ve propolisin botanik orijini belirlemeye çalışmışlardır [13,16]. Bankova ve ark.(1987), Bulgaristan'ın iki farklı bölgesinden topladıkları propolis örneklerini GC/MS ile incelemiş, 15 fenolik asit (bunların 7 si propolis için yeni) , 2 keton, 8 fenolik asit esteri (propolis için yeni) , 6 flavonon ve 2 flavonol tanımlamışlardır [17].

Avrupa'da, kuzey ve güney Amerika ile batı Asya'da dominant propolis kaynağının kavak (*Populus*) tomurcuk salgıları olduğu, dünyanın diğer bölümlerinde daha az yoğunlukta olmak üzere *Betula* (huş ağacı), *Ulmus* (karaağaç), *Pinus* (çam), *Quercus* (meşe), *Salix* (söğüt) ve *Acacia*'nın (akasya) propolis kaynağı olarak kullanıldığı bildirilmiştir [7].

Bonvehi ve ark. (1994) propolisin bakteriyostatik etkisini inceledikleri araştırmalarında metanol ile özütleedikleri Brezilya propolis örneğinde toplam fenolik madde miktarını % 10.10 (spektrofotometrik olarak) reçine miktarını ise % 47.60 (m/m) tespit etmişlerdir [18]. Moreno ve ark (2000) % 80 etanol ile özütleedikleri Arjantin propolisi için etanolik özüt ürünü miktarını % 31-65 aralığında belirlemişlerdir [19]. Miyataka ve ark (1997) propolisin anti-inflammatuvar etkisini inceledikleri çalışmalarında distile su ve % 99.5 luk etanolla özütlenen Brezilya propolisi örneklerinde elde ettikleri ürün oranını etanol özütü için % 41-60 su özütü için %4-14 aralığında olduğunu rapor etmişlerdir [20]. Hayashi ve ark. (1999) propolisin antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalarında % 70 etanol ile özütlenen örneklerde reçine oranının % 44.5 olduğunu belirtmişlerdir [21]. Cunha ve ark. (2004) ise 6 Brezilya propolisinin kimyasal özelliklerini inceledikleri araştırmalarında örneklerin kül içeriğinin % 2.5-4.59, etanolik özüt ürünü miktarının ise % 38.23- 57.65 aralığında olduğunu bildirmişlerdir [9].

Araştırmamızda elde edilen sonuçlar yapılan çalışmalarla kıyaslandığında sonuçların farklılık göstermesi beklenen bir sonuçtur. Nitekim Brezilya propolisi tropikal bölgelerden toplanan propolis özelliğinde olup coğrafik orijini tamamen farklıdır.

Son zamanlarda doğal ürün kullanımına yaygın bir eğilimin olması, biyolojik özellikleri belirlenmiş etanolik ekstraktlar, tabletler, kapsüller, spreyler ve tozlar gibi propolis içeren ürünlere olan bir taleple sonuçlanmıştır. Kimyacılar ve farmakologlar propolisin bir bileşen olarak yada başlı başına bir bileşik olarak cilt losyonları, güzellik kremleri ve balsamları, masaj yağları ve losyonları, şampuanlar, sabunlar, rujlar, sakızlar, ağız tabletleri ve ağız yıkama sıvıları, güneşten koruyucular, pastiller ve çeşitli ilaçlar olarak kullanıldığını belirtmişlerdir [1]. Ancak propolisin kozmetik ve ilaç sanayiinde çok amaçlı kullanımına rağmen alerjik bileşikler içermesi araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Propolis endüstrisinin gelişmesi bu ürünlerin standardize edilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Nitekim bölgesel vejetasyon farklılığı, farklı bal arısı ırklarının propolis toplama aktivitesi ve ürünlerin biyolojik aktivitesi bu standardizasyon için göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca ürünün kolay bulunabilir ve ucuz olması bu standardizasyonu gerekli kılmıştır [22] Propoliste önemli bileşiklerin varlığı ve miktarı ile kontaminasyonun olmayışının belirlenmesi standardizasyon için önemlidir [23]. Biyolojik ve biyokimyasal testler propolisin standardizasyonunu geliştirmek için en iyi yoldur [22]. Propolisin modern anlamda standardizasyonu her şeyden önce bitki kaynakları ya da kaynaklarına göre propolisin tiplendirilmesine dayandırılabilir. Balmumu yüzdesi, çözünmez kalıntılar gibi sağlıkla ilgili karakteristikler iyi bilinmelidir. Böylece değişik sektörlerde en uygun propolisin kullanımı sağlanacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın tamamlanmasında maddi desteğinden dolayı TUBA'ya teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. G. A. Burdock, *Food Chem Toxicol.*, 36(4) (1998) 347.
2. K. Sorkun, et al., *Z. Naturforsch.*, 56c (2001) 666.
3. S. Silici, et al., *J Ethnopharmacol.*, 99 (2005) 69.
4. M. C. Marcucci, *Apidologie*, 26 (1995) 83.
5. A. Kujumgiev, et al., *J. Ethnopharmacol.*, 64 (1999) 235.
6. E. Ghisalberti, *Bee world*, 60 (1979) 59.
7. V. Bankova, et al., *Bee World*, 81(14) (2000) 182.
8. V. Bankova, et al., *J. Essent. Oil Res.*, 10 (1998) 693.
9. I. B. Cunha, et al., *J. Braz. Chem. Soc.*, 15(6) (2004) 964.
10. V.L. Singleton, et al., *J. Enol. Viticult.*, 16 (1965) 144.
11. W. Greenaway, et al., *Z. Naturforsch.*, 45c (1990) 587.
12. P. Walker, et al., *Apidologie*, 18(4) (1987) 327.
13. W. Greenaway, et al., *Phytochemistry*, 29 (1990)2551.
14. W. Greenaway, et al., *Bee World*, 71 (1990) 107.
15. T. Ackermann, *Food Chem.*, 42 (1991) 135.
16. C. Garcia-Viguera, *Z. Naturforsch.*, 47c (1992) 634.
17. V. Bankova, et al., *Z. Naturforsch.*, 42c (1987) 147.
18. S. J. Bonvehi, et al., *Z. Naturforsch.*, 49c (1994) 712.
19. M. I. N. Moreno, et al., *J. Ethnopharmacol.*, 68(1-3) (1999) 97.
20. H. Miyataka, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20 (1997) 496.
21. K. Hayashi, et al., *Chem. Pharm. Bull.* 471 (1999) 1521.
22. V. Bankova, et al., *Z. Naturforsch.*, 57c (2002) 3.
23. V. Bankova. Recent trends and important developments in propolis research, *eCAM*, 2 (2005) 29.