

KİMYASAL İÇERİK VE BİYOLOJİK AKTİVİTE AÇISINDAN PROPOLİS

Yahya Yasin YILMAZ*

Özet: Propolis milattan önce Mısır, Roma, Pers ve Yunanlılar tarafından tedavi edici özellikleri amacıyla açık yaralarda, mide rahatsızlıklarında kullanılmıştır ve diğer arı ürünleri (bal, polen, arısütü) gibi tarih boyunca dikkat çekilmiştir. Propolis çeşitli ve zengin kimyasal içeriğe sahiptir ve bu durum kullanım çeşitliliğini ve önemini artırmaktadır. Bu özelliği propolisin biyolojik aktivitesini artırmakta, tıp,eczacılık ve gıda sektöründeki kullanım çeşitliliğini artırmaktadır. Ayrıca kimyasal içeriğinin çeşitliliğini oluşturan bitkilerin bulunduğu yöre, iklim, coğrafya ve kıtalara özgü propolis özellikleri de değişiklikler göstermektedir. Bu derlemede propolisin kimyasal içeriği ve farmakolojik etki alanları verilmektedir.

Anahtar kelimeler: Propolis, Arı ürünü, Kimyasal içerik, Biyolojik aktivite, Biyoteknoloji

PROPOLIS IN TERMS OF CHEMICAL CONTENT AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Abstract: Propolis was used by the Egyptians, Romans, Persians and Greeks for its therapeutic properties in open wounds and stomach ailments before Christ, and has been taken into consideration throughout history, like other bee products (honey, pollen, royal jelly). Propolis has a diverse and rich chemical content, and this increases the diversity and increase of its use. This feature increases the biological degradation of propolis and increases its diversity of use in medicine, pharmacy and food sectors. In addition, the characteristics of propolis, which contain various elements of its chemical content, vary depending on the region, climate, geography and continents. In this part, the chemical content and pharmacological effects of propolis are given.

Key words: Propolis, Bee product, Chemical content, Biological activity, Biotechnology

*Bayburt University, Demirözü Vocational School, Department of Veterinary Medicine, Bayburt, Turkey.

*yahyayilmaz@bayburt.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-1015-7197

1. GİRİŞ

Propolis veya bazen "arı tutkalı" olarak da adlandırılan propolis, bal arıları (örn. *Apis mellifera* L.) ve iğnesiz arılar (örn. *Tetragonisca angustula* Illiger) dahil olmak üzere farklı arı türleri tarafından toplanan lipofilik, yapışkan, sakızimsı ve reçineli bir maddedir (Simone-Finstrom ve ark. 2010; Kuropatnicki ve ark, 2013; Pujirahayu ve ark, 2019). Arılar bunu kovanlarındaki delikleri kapatmak, iç duvarları düzeltmek ve girişi davetsiz misafirlere karşı korumak için kullanırlar. Ayrıca kovan içindeki bakteriyel, viral veya mantar enfeksiyonlarını önlemek için doğal bir antibiyotik görevi görür (De Castro, 2001; Dos Santos ve ark, 2003; Wagh, 2013; Sanpa ve ark, 2015). Arılar, kavak, kozalaklı ağaç (örneğin çam ve selvi), huş ağacı, kızılâğaç, söğüt, palmye, kestane ve hatta okaliptüs, akasya, klusia gibi ağaçların farklı türleri de dahil olmak üzere farklı ağaçların kabuk ve yaprak tomurcuklarındaki çatlaklardan reçine toplar. Arılar, topladıkları reçineye tükürük enzimleri katar, balmumu ile karıştırır ve kısmen sindirilmiş bu maddeyi kovanlarında kullanırlar. Propolis adı, Helenistik antik Yunanca'da "banliyö/arı tutkalı" veya "şehrin savunulması" anlamına gelen kelimeden türetilmiştir. Propolisin kullanımı M.Ö. 300'lü yıllara kadar uzanır ve Mısırlılar, Persler, Yunanlılar ve Romalılar tarafından kullanılmıştır. Mısırlılar tarafından mumyalama işleminde kullanımı tercih edilen propolis, tedavi amacıyla kesikler, ülserler, yaralar ve diğer dermatolojik problemler için topikal krem olarak kullanılmıştır. Ancak orta çağda propolisin kullanımı pek popüler değildi. Çoğunlukla Doğu Avrupa'da, özellikle daha sonra "Rus penisilini" olarak anılacak olan Rusya'da alternatif bir bitkisel ilaç olarak kaldı. Propolisin kullanımı Rönesans'ta eski öğretilerin ve tıbbın popüleritesinin artmasıyla yeniden keşfedildi. Propolisin ilk bilimsel araştırmaları 19. yüzyılda damıtılmasıyla başlamış ve kimyanın gelişmesiyle yakından bağlantılı olmuştur. İlk büyük kimyasal araştırma 20. yüzyılın başında propolisin fraksiyonlanmasıyla yapıldı. Propolisten izole edilen ilk bileşenler vanilin, sinamik asit ve sinamil alkoldür. 1970'lerin başında, farklı propolis örneklerinden giderek daha yeni bileşenlerin izolasyonunu sağlayan kromatografik analitik yöntemlerdeki ilerlemelerle daha da büyük bir atılım gerçekleşti.

21. yüzyılın başlarında Marcucci (1995) ve Bankova ve ark. (2000) propoliste 300'den fazla bileşen kaydetti ve sadece 2000 ile 2012 yılları arasında propolisten en az 241 yeni bileşik izole edildi. Daha sonra 2012 yılında bileşen sayısı 500'ün üzerine çıktı ve propoliste farklı bölgelerden ve bitki kökenlerinden yeni bileşenlerin keşfedilmesiyle her yıl daha da artıyor. Farmakolojideki ilerlemelere rağmen, propolisin günümüzdeki preparasyonları ve kullanım listesi hala çok geniştir; çoğunlukla antiseptik, bakteriyostatik, antibakteriyel, antimikotik, antiviral, antiprotozoal, antioksidatif, spazmolitik, kolerik, büzücü, antiinflamatuvar, anestezi, antitümör, immün sistemi uyarıcı, sitostatik, hepatoprotektif ve diğer özellikler (Huang ve ark, 2014).

Propolis birkaç farklı şekilde tiplendirilebilir. "Toplayıcılarına" göre propolisin iki ana türü bilinmektedir; birincisi bal arıları tarafından toplanan "normal" propolis, ikincisi ise propolis karışımlarına toprak da ekleyen iğnesiz arılar tarafından toplanan sözde geopropolistir. Bitki kaynaklarına göre propolis; propolisin en yaygın türü olan kavak propolisi (Avrupa, Kuzey Amerika, Asya'nın tropik olmayan bölgeleri) (Bankova ve ark, 2000), *Baccharis* veya Brezilya yeşil propolisi (Alencar ve ark, 2007), kırmızı propolis, okaliptüs propolisi (Abu-Mellal ve ark, 2012), Macaranga veya Tayvan yeşil propolisi (Huang ve ark, 2007), huş ağacı propolisi (Popravko ve Sokolov, 1980) ve Akdeniz propolisi (Popova ve ark, 2010) olmak üzere yedi ana türe ayrılmıştır. Bu arada Graikou ve ark. (2016) propolisi farklı özellikleri bakımından yine yedi türe ayırmıştır. Bunlar; kavak türü (Avrupa, Asya'nın tropikal olmayan bölgeleri, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika), huş ağacı türü (Rusya), yeşil tür (Brezilya), kırmızı tür (Brezilya)

Brezilya, Küba ve Meksika), klusia tipi (Küba ve Venezuela), Pasifik veya Macaranga tipi (Japonya, Tayvan ve Endonezya'daki Okinawa vilayeti) ve Akdeniz tipi (Yunanistan, Sicilya ve Malta). Bununla birlikte, farklı bitki kökenli propolis türlerinin giderek daha fazla keşfedilmesi nedeniyle propolisin sınıflandırılması yazarlar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Park ve ark. (2000) halihazırda Brezilya propolisinin yaklaşık 12 türünü tanımlamıştı; ancak birkaç yıl sonra yeni, kırmızı bir Brezilya propolis türü eklendi.

Tüm propolis türlerinden kavak ve Brezilya yeşil propolisi, ticari olarak en kolay bulunabilen ve güçlü farmakolojik aktivitelerinden dolayı en çok araştırılanlardır. Propolisin bileşimi büyük ölçüde ana bitki kaynağına, mevsime ve arı türlerine bağlıdır; ancak genel olarak %50 bitkisel balsam ve reçine, %30 arı mumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik ve inorganik moleküllerden oluşur. Bu özellikle kavak türü propolis için geçerlidir.

Propolisin rengi yaşına ve birincil bitki kaynağına bağlıdır ve sarı, yeşil, kırmızı ve koyu kahverengi arasında değişmekle birlikte şeffaf propolis de rapor edilmiştir. Kimyasal bileşimi son derece çeşitlidir. 2012 yılına kadar farklı bitki kaynaklarından ve ülkelerden propoliste 500'den fazla bileşen kaydedilmiştir (Huang ve ark, 2014) ve 2018 yılına kadar bu sayı en az 305 artmıştır. Ancak her propolis örneği yaklaşık 80-100 farklı bileşen içermektedir. Bunlar arasında fenolik asitler ve esterler, birçok flavonoid türü ve diğer fenolik moleküller, terpenler, ketonlar, aromatik aldehitler ve alkoller, proteinler, yağ asitleri, mumsu asitler, amino asitler, steroidler, stilbenler, şekerler, vitaminler (B1, B2, B3) yer alır. B5, B6, C ve E), mineraller (en az 35, bazıları sadece eser miktarda bulunur) ve hatta enzimler (örn. b-glikosidaz) (Walker ve Crane, 1987; Cvek ve ark, 2008; Cantarelli ve ark, 2011; Zhang ve ark, 2012). Bazı bileşik grupları, örneğin glikozitler oldukça geç keşfedildi ve bazıları, örneğin alkaloidler ve tanenler ancak yakın zamanda bulunmuştur. Her yıl propolisin giderek daha fazla bileşeni ilk kez rapor ediliyor ve bunların bazıları bilim için tamamen yenidir.

2. KİMYASAL İÇERİK

Propolisin kimyasal profili, araştırmacıların devamlı bir şekilde dünya çapında propolis üzerinde çalışmasının ana nedenidir. Propolisin kimyasal karmaşıklığı, botanik kaynaklarının büyük değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Aslında arılar propolisi bölgede bulunan bitkilerden toplamaktadır ve bölge bitki örtüsü açısından ne kadar zenginse propolisin kimyasal bileşimi de o kadar karmaşıktır.

Propolisin kimyasal bileşimi, botanik kökenine, arı ırklarına, bölgedeki iklim koşullarına vb. bağlıdır. Propolisin kimyasal profilinin incelenmesi uzun zaman önce başlamıştır, ancak son zamanlarda tanımlanan moleküllerin sayısı büyük ölçüde artmıştır. Bu kesinlikle yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), ince tabaka kromatografisi (TLC), gaz kromatografisi (GC) ve kütle spektroskopisi (MS) gibi nükleer manyetik rezonans (NMR) ve kütle spektroskopisine (GC-MS) bağlı gaz kromatografisi teknikleri gibi ayırma ve saflaştırmaya yönelik yeni karmaşık analitik tekniklerin geliştirilmesinden kaynaklanmaktadır. 1900'den 1979'a kadar Ghisalberti (1979), dünyanın farklı bölgelerinden propoliste tanımlanan kimyasal bileşiklerinceleyen ilk yazardı. Bu incelemede Ghisalberti (1979), fenolik asitler, flavonoidler vb. gibi farklı kimyasal sınıflara ait 34 bileşen rapor etmektedir. Aslında 1900'den 1927'ye kadar sadece sinamil alkol, sinnamik asit ve vanilin den oluşan 3 molekül tanımlandı. On altı yıl sonra Jaubert ve arkadaşları (1926) tarafından krisin (flavonoid) adı verilen yeni bir bileşik tanımlandı. O tarihten 1969 yılına kadar propoliste yeni bir molekül rapor edilmedi. Ghisalberti (1979) bunu propolisin inatçı doğası nedeniyle ilginin az olması ve ayırma ve analiz

tekniklerinin bulunmaması ile açıkladı. 1969'dan beri bazı uygun ayırma ve tanımlama tekniklerinin geliştirilmesiyle birçok molekül tanımlanmıştır. Propolisin kimyasal bileşimi ile ilgili ikinci ilginç inceleme makalesi Walker ve Crane'in (1987) makalesidir. 1987'den bu yana propoliste 22 mineral elementin yanı sıra 149 bileşik tespit edilmiştir. Bu sayı hızla arttı ve Marcucci (1995) 1995 yılına kadar propoliste 209 bileşiğin tanımlandığını bildirdi. 1995'ten 2000'e kadar propoliste 78 yeni bileşik tanımlandı. Bu moleküller farklı kimyasal gruplara aittir; aromatik bileşikler (8 molekül), flavonoidler (7 molekül), prenilenmiş p-kumarik asitler (8 molekül), asetofenon türevleri (3 molekül), kafeoilkinik asitler (8 molekül), lignanlar (7 bileşen), diterpenik asitler (10 mol kül), triterpenler (2 molekül), monoterpenler, seskiterpenler ve aromatik bileşikler (uçucu bileşikler), şekerler ve şeker alkoller (10 molekül). 2000 yılına kadar propoliste en az 300 bileşen tespit edilmiştir. Huang ve ark.(2014) yaptıkları incelemede 2000'den 2012'ye kadar propolisin tespit edilen yeni bileşenlerini rapor ettikleri çalışmalarında bu dönem için ilk kez 241 yeni bileşik tanımlanmıştır. Bu moleküller flavonoidlere, fenilpropanoidlere, terpenlere, stilbenlere, lignanlara, kumarinlere ve bunların prenilenmiş türevlerine aittir. Toplamda 2000 yılına kadar tanımlanan 300 molekülden propoliste tanımlanan bileşen sayısı 2012 yılında 541 moleküle çıkmıştır. 2012 yılından sonra ise analitik teknikler dünya çapında birçok laboratuvarında kullanılabilir hale gelmiştir. Bu nedenle propolisten yeni bileşiklerin tanımlanması 2013-2018 yılları arasında önemli ölçüde arttı. Hatta bu süre zarfında 305 bileşik tespit edilmiştir (Sturm ve ark, 2019). Ayrıca şaşırtıcı bir şekilde propolisten alkaloidler ilk kez bu dönemde izole edilmiştir (Coelho ve ark, 2015; Soltani ve ark, 2017). 2011-2012 yılları arasında tanımlanan bu yeni bileşiklerle 2018 yılına kadar tanımlanan toplam bileşik sayısı 850 molekülün üzerinde olmuştur. Şu ana kadar propoliste birçok yeni bileşen tanımlandı. Hatta 2018'den 2021'e kadar propoliste ilk kez 36 bileşik tanımlandı. Bu bileşikler dünyanın farklı bölgelerinden alınan propolis örneklerinde tanımlanmış olup farklı kimyasal gruplara aittir. Yeni moleküllerin araştırılması PubMed, Web of Science, Medline, Scopus, Science-Direct ve Google Scholar gibi çeşitli bilimsel veri tabanları kullanılarak yapılmıştır.

Propolis esas olarak aşağıdaki bileşenlerden oluşur: reçineler ve bitkisel balsam (%50), balmumu (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve şekerler, amino asitler, vitaminler ve mineraller (%5) (Tompson, 1990). Reçineler ve mumlar dışında propoliste bulunan ana kimyasal bileşik grupları şunlardır: fenoller (örn. flavonoidler, polifenoller, fenolik asitler ve diğer fenolik bileşikler) ve bunların esterleri, terpenleri ve terpenoidleri, steroidler, aromatik asitler, aromatik esterler, aldehytler, alkoller, şekerler, şeker alkoller ve asitleri, amino asitler, vitaminler, yağ asitleri, hidrokarbonlar, mineral elementler ve alkoller (Huang ve ark, 2014; Pasupuleti ve ark, 2017; Madrigal-Santillan ve ark, 2014). Propoliste bulunan fenolik bileşiklerin ana grubu, propolisin biyolojik ve farmakolojik aktivitelerine büyük katkı sağlayan flavonoid grubudur. Kimyasal yapıya göre propoliste bulunan flavonoidler şu şekilde sınıflandırılır: flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanonoller, kalkonlar, dihidrokalkonlar, izoflavonlar, izodihidroflavonlar, flavanlar, izoflavanlar ve neoflavonoidler (Huang ve ark, 2014). Propolisteki flavonoid grubu temel olarak aşağıdaki maddeleri içerir: krisin, pinocembrin, apigenin, rutin, luteolin, galangin, kaempferol, mirisetin, kateşin, naringenin, kersetin, tektokrisin, pinostrobin, akasetin ve diğerleri (Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaiou ve ark, 2017). Propoliste bulunan bir diğer önemli bileşik grubu fenolik asitlerdir; bunların arasında en sık ferulik, sinamik, kafeik, benzoik, salisilik ve p-kumarik asitler bulunur. Propoliste stilbenler ve stilben türevi resveratrolün yanı sıra diğer fenolik bileşikler de (örn. artepilin C) bulunmuştur (Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaiou ve ark, 2017). Terpenler ve terpenoidler gibi uçucu bileşiklerin propoliste sadece %10 oranında mevcut olduğu ancak propolisin biyolojik ve farmakolojik aktivitelerine büyük katkı sağladığı ve karakteristik kokusundan sorumlu olduğu bildirilmektedir neoflavonoidler (Huang ve ark,

2014). Bunlardan terpineol, kafur, geraniol, nerol ve farnesol bugüne kadar tespit edilmiştir (Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaïou ve ark, 2017). Propoliste farklı tipteki terpenoidlerin varlığının propolisin coğrafi kökenine bağılı olarak değişiklik gösterdiği fark edilmiştir (Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaïou ve ark, 2017). Alkanlar, alkenler, alkadienler, monoesterler, diesterler, aromatik esterler, yağ asitleri ve steroidler gibi hidrokarbonlar bugüne kadar birçok farklı propolis türünde tanımlanmıştır (Huang ve ark, 2014). Süksinik dehidrojenaz, glikoz-6-fosfataz, adenozin trifosfataz ve asit fosfataz gibi bazı enzimler de propoliste bulunur (Lofty, 2006; Pasupuleti ve ark, 2017; Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaïou ve ark, 2017), Na, Mg, Mn, Fe, Si, Zn, Se, Cu, Ni, Al, B, Ba, Cr ve Sr'dir (Lofty, 2006; Pasupuleti ve ark, 2017). Propolisin iz element profilleri, farklı propolis örneklerinin konumlarına göre tanımlanmasında kullanılabilir. Propoliste özellikle endüstriyel ve kirli alanlardan toplanan propolis örneklerinde As, Cd, Hg ve Pb gibi bazı toksik elementler de bulunmuştur, bu nedenle ham propolisin element analizleri çevresel kirlilik faktörlerin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Propolis B kompleks vitaminleri, C ve E vitaminleri gibi bazı önemli vitaminleri içerir bulunur (Lofty, 2006; Pasupuleti ve ark, 2017; Volpi, 2004; Przybyłek ve ark, 2019; Zabaïou ve ark, 2017). Propolisin kimyasal bileşimine ilişkin verilerin çoğu, farklı propolis ekstraktlarının analiziyle elde edilmiştir. Propolisin çözünmesi ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin ekstraksiyonu için birkaç farklı çözücü kullanılabilir: su, alkoller (örneğin etanol ve metanol), glikoller (örneğin propilen glikol), yağlar (örneğin zeytinyağı) ve çok daha az ölçüde ve yalnızca analitik amaçlı heksan, aseton, diklorometan ve kloroform gibi diğer organik çözücüler kullanılabilir. Bahsi geçen solventlerin, özellikle de su-etanol karışımlarının kullanılması da oldukça yaygındır (Bogdanov, 2012). Propolis polar ve polar olmayan bileşiklerin bir karışımını temsil ettiğinden en uygun ekstraksiyon sistemleri hidroalkolik çözeltilerdir (Alberti ve ark, 2019). Ayrıca bazı bileşiklerin lipofilik özelliğinden ve sudaki düşük çözünürlüğünden dolayı ticari propolis formülasyonları sıklıkla etanol veya glikol bazlıdır (Alberti ve ark, 2019). Farklı propolis örneklerinde bulunan çok çeşitli kimyasal bileşiklere rağmen, spesifik bileşiklere bakılmaksızın propolisin "temel" biyolojik aktivitelerinden sorumlu olan bazı genel kimyasal grupları vardır.

3. BİYOLOJİK AKTİVİTE

Propolis ve ekstraktları, geniş biyolojik aktivite yelpazesinden dolayı çeşitli hastalıkların tedavisinde çok sayıda uygulamaya sahiptir. Propolis ve bileşenlerinin antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral, antifungal), antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antiproliferatif aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur (Sforcin ve ark, 2016; Pasupuleti ve ark, 2017). Ayrıca propolis ve bileşenleri, hücre dışı matris bileşenlerinin (kollajen gibi) sentezini, fibroblastların çoğalmasını ve göçünü, hücrelerin farklılaşmasını (Volpi, 2004) uyarabilir ve hem normal hücrelere karşı anti-apoptotik -bazı kanser hücre hatlarına apoptotik aktiviteye sahip olabilir hem de aynı zamanda proaktif etki gösterebilir. Propolisin aktivitesi coğrafi kökenine dair kimyasal bileşime bağılıdır (Przybyłek, 2019). Propolisin bazı biyolojik aktiviteleri, propolis türüne ve kökenine (örneğin antimikrobiyal ve antioksidan) bakılmaksızın benzersizdir; bazı spesifik biyolojik fonksiyonlar ise, propolisin botanik kökeniyle ve ayrıca propolisin yapısında bulunan bazı biyolojik olarak aktif bileşiklerin varlığına bağılıdır. Önemli bir antimikrobiyal arı ürünü olan propolis, hem Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı hem de Gram pozitif bakterilere göre biraz daha yüksek aktiviteye sahip aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etki göstermektedir (Sforcin ve ark, 2011). Propolis antibakteriyel etkisini iki düzeyde gösterir: mikroorganizmalara doğrudan etki ederek ve organizmanın doğal savunma mekanizmalarının aktivasyonu ile sonuçlanan bağışıklık sistemini uyararak (Sforcin ve ark, 2011). Zengin kimyasal profili ve çok çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle propolis, büyük farmakolojik ve terapötik uygulamalara sahip olabilir ve doğal antiseptik, antiinflamatuvar,

antioksidan, antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral, antifungal), antikanser, immünomodülatör ve yara iyileştirici olarak kullanılabilirdiği gibi çeşitli preparatlarda ve çok çeşitli durum ve bozuklukların tedavisi için bazı ilaçların parçası olarak kullanılabilir (Sforcin ve ark, 2016; Pasupuleti ve ark, 2017). Şimdiye kadar propolisin şu farmakolojik özellikleri rapor edilmiştir: antiülser, antiasit, antihistaminerjik, antiinflamatuvar, antitümör, anestezi özellikler, hepatoprotektif, nefroprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve pankreatoprotektif aktiviteler (Sforcin ve ark, 2016; Pasupuleti ve ark, 2017; Sforcin ve ark, 2011; Zakerkish ve ark, 2019). Ayrıca son çalışmalar propolisin hipoglisemik aktiviteye sahip olduğunu ve bunun da diyabet komplikasyonları üzerinde olumlu etkisi olabileceğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda kan lipid düzeylerinin metabolizmasını da modüle ederek lipid peroksidasyonunu azaltır ve serbest radikalleri temizler (Zakerkish ve ark, 2019).

Propolisin dış hastalıklarının tedavisinde, anti-kanser tedavisinde yardımcı madde olarak, kozmetik ürünlerde kullanımında, anti-inflamatuvar ajan olarak ve doğal antibiyotik olarak kullanılmasının önerildiği bazı patentlerde önerilmiştir (De Figueiredo ve ark, 2014). Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan birçok karaciğer hasarı modelinde propolisin hepatoprotektif etkisi rapor edilmiştir (Madrigal-Santillan ve ark, 2014). Malezya propolisinin sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan iskemiye karşı kardiyoprotektif etkisi, anti-lipoperoksidatif ve antioksidan etkilerine bağlanmıştır (Ahmad ve ark, 2017). Propolisin nefroprotektif etkisi de sisplatinin doza bağlı olarak böbrek dokusunda oluşturduğu önemli hasara karşı gösterilmiştir (Yuluğ ve ark, 2019). Propolis ve flavonoid bileşenlerinin antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri yoluyla in vitro ve in vivo çalışmalarda nöroprotektif özellikler gösterdiği bildirildiğinden, nörolojik hastalıklarda oksidatif stres ve nöroinflamasyonun önlenmesi veya tedavisi için etkili bir aday olarak önerilmiştir (Farooqui ve ark, 2012).

Propolisin diyabetik sıçanların karaciğeri üzerindeki koruyucu etkileri rapor edilmiş ve oksidatif stresin, inflamasyonun ve hepatositlerin apoptozunun bastırılmasına, aynı zamanda hepatositlerin proliferasyonunu artırarak diyabetik durumda karaciğer fonksiyonunu tamamen iyileştirmesine bağlanmıştır (Nna ve ark, 2013). Etanollü propolis ekstraktının kardiyovasküler sistem ve hepatorenal fonksiyonlar üzerindeki koruyucu etkileri bildirilmiş ve propolisin antihiperlipidemik ve antioksidan aktivitesine işaret edilmiştir; bu da propolisin hiperlipidemik bozukluklarda gıda takviyesi formunda bir adjuvan ajan olarak geleneksel kullanımını desteklemektedir (Orsolice ve ark, 2019). Oral yoldan iyi biyoyararlanımı ve immünomodülatör aktivitesi nedeniyle propolisin adjuvan antikanser tedavisi için iyi bir aday olduğu bildirilmektedir (Chan ve ark, 2013). Propolisin antiinflamatuvar aktivitesinin yanı sıra özellikle *Candida* türlerine karşı antimikrobiyal aktivitesinden dolayı jinekolojik bozuklukların tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (Pasupuleti ve ark, 2017). Propolis, kronik vajinit, vajinal sağlığın iyileştirilmesi, tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazis ve diğer jinekolojik bozukluklar için alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir (Pasupuleti ve ark, 2017).

4. SONUÇ

Propolis, kökenine ve toplanıp üretildiği bitki kaynaklarına bağlı olarak kimyasal bileşim açısından büyük bir çeşitlilik gösterir. Farklı kimyasal bileşim, propolisin spesifik biyolojik aktivitesini belirleyebilir, ancak kimyasal bileşimdeki çeşitliliğe rağmen, propolisin biyolojik ve farmakolojik özellikleri temelde benzerlik göstermektedir. Propolise dair çalışma-inceleme alanları geniştir ve ileride de genişlemeye devam edecektir. Bu durum göz önüne alındığında özellikle propolisde bulunan farmakolojik aktif bileşikler üzerine ve henüz aydınlatılmamış çeşitli içerik bileşiklerinin tespiti üzerine çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abu-Mellal A, Koolaji N, Duke RK, Tran VH, Duke CC. Prenylated cinnamate and stilbenes from Kangaroo Island propolis and their antioxidant activity. *Phytochemistry* 2012;77:251–9.
- Ahmed R, Tanvir EM, Hossen MS, Afroz R, Ahmmed I, Rumpa NE, et al. Antioxidant Properties and Cardioprotective Mechanism of Malaysian Propolis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5370545
- Alberti T, Coelho D, Voytena A, Iacovski R, Mazzarino L, Maraschin M, et al. Effect of Propolis Nanoparticles on Early-Stage Wound Healing in a Diabetic Non contractile Wound Model. *Nanotechnol Adv Mater Sci* 2019;2(1):1-10.
- Alencar SM, Oldoni TLC, Castro ML, Cabral ISR, Costa-Neto CM, Cury JA, et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *J Ethnopharmacol* 2007;113:278–83.
- Bogdanov S. Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review. 2012; Available from: [http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/PropolisBookReview .pdf](http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/PropolisBookReview.pdf).
- Bankova VS, de Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 2000;31:3–15.
- Chan GC, Cheung KW, Sze DM. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44(3):262-73.
- Cantarelli MA, Camiña JM, Pettenati EM, Marchevsky EJ, Pellerano RG. Trace mineral content of Argentinean raw propolis by neutron activation analysis (NAA): assessment of geographical provenance by chemometrics. *LWT – Food Sci Technol* 2011;44:256–60.
- Cvek J, Medić-Šarić M, Vitali D, Vedrinar-Dragojević I, Šmit Z, Tomić S. The content of essential and toxic elements in Croatian propolis samples and their tinctures. *J Apicult Res* 2008;47:35–45.
- Coelho, G. R.; Mendonça, R. Z.; Vilar, K. D. S.; Figueiredo, C. A.; Badari, J. C.; Taniwaki, N.; Namiyama, G.; Oliveira, M. I. D.; Curti, S. P.; Evelyn Silva, P. Antiviral Action of Hydromethanolic Extract of Geopropolis from *Scaptotrigona Postica* Against Antiherpes Simplex Virus (HSV-1). *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2015, 2015, 1–10. DOI: 10.1155/2015/296086.
- De Castro SL. Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Ann Rev Biomed Sci* 2001;3:49–83.
- Dos Santos Pereira A, Bicalho B, de Aquino Neto FR. Comparison of propolis from *Apis mellifera* and *Tetragonisca angustula*. *Apidologie* 2003;34:291–8.
- De Figueiredo SM, Nogueira-Machado JA, Almeida Bde M, Abreu SR, de Abreu JA, Filho SA, et al. Immunomodulatory properties of green propolis. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014;8(2):85-94.
- Ghisalberti, E. L. Propolis: A Review. *Bee World.* 1979, 60(2), 59–84. DOI: 10.1080/0005772X.1979.11097738.
- Graikou K, Popova M, Gortzi O, Bankova V, Chinou I. Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type? *LWT – Food Sci Technol* 2016;65:261–7.
- Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules* 2014;19:19610–32.
- Huang WJ, Huang CH, Wu CL, Lin JK, Chen YW, Lin CL, et al. Propolin G, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. *J Agric Food Chem* 2007;55:7366–76.

- Farooqui T, Farooqui AA. Beneficial effects of propolis on human health and neurological diseases. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:779-93.
- Jaubert, G. F. Origin of the Colour of Beeswax and the Composition of Propolis. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de L'Académie des Sciences*. 1926, 184, 1134–1136.
- Kuropatnicki AK, Szliszka E, Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:964149.
- Lotfy M. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer P* 2006;7(1):22-31
- Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol* 2014; 20(40):14787-804.
- Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995;26:83–99.
- Nna VU, Bakar ABA, Mohamed M. Malaysian propolis, metformin and their combination, exert hepatoprotective effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2018;211:40-50.
- Oršolić N, Landeka Jurčević I, Đikić D, Rogić D, Odeh D, Balta V, et al. Effect of Propolis on Diet-Induced Hyperlipidemia and Atherogenic Indices in Mice. *Antioxidants (Basel)* 2019;8(6):E156.
- Park YK, Ikegaki M, Alencar SM de, Moura FF de. Evaluation of Brazilian propolis by both physicochemical methods and biological activity. *Honeybee Science* 2000;21:85–90.
- Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1259510.
- Popova MP, Graikou K, Chinou I, Bankova VS. GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *J Agric Food Chem* 2010;58:3167–76.
- Popravko SA, Sokolov MV. Plant sources of propolis. *Pchelovodstvo* 1980;2:28–9.
- Przybyłek I, Karpiński TM. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules* 2019;24(11):E2047.
- Pujirahayu N, Suzuki T, Katayama T. Cycloartane Type Triterpenes and Botanical Origin of Propolis of Stingless Indonesian Bee *Tetragonula sapiens*. *Plants (Basel)* 2019;8(3):E57.
- Sanpa S, Popova M, Bankova V, Tunkasiri T, Eitssayeam S, Chantawannakul P. Antibacterial compounds from propolis of *Tetragonula laeviceps* and *Tetrigona melanoleuca* (Hymenoptera: Apidae) from Thailand. *PLoS One* 2015;10:e0126886.
- Sforcin JM. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytother Res* 2016; 30(6): 894-905.
- Sforcin JM, Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol* 2011;133:253-60.
- Simone-Finstrom M, Spivak M. Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie* 2010;41:295-311.
- Soltani, E.-K.; Cerezuela, R.; Charef, N.; Mezaache-Aichour, S.; Esteban, M. A.; Zerroug, M. M. Algerian Propolis Extracts: Chemical Composition, Bactericidal Activity and in vitro Effects on Gilthead Seabream Innate Immune Responses. *Fish Shellfish Immunol.* 2017, 62, 57–67. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.009.
- Sturm, L.; Ulrih, N. P. Advances in the Propolis Chemical Composition Between 2013 and 2018: A Review. *Efood.* 2019, 1(1), 24. DOI: 10.2991/efood.k.191029.001.
- Thomson M, "Propolis," *Medical Journal of Australia*, vol. 153, article 654, 1990.

- Volpi N. Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 2004;25(12):1872-8.
- Wagh VD. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci* 2013;2013:11.
- Walker P, Crane E. Constituents of propolis. *Apidologie* 1987;18:327–34.
- Yuluğ E, Türedi S, Yıldırım Ö, Yenilmez E, Aliyazıcıoğlu Y, Demir S, et al. Biochemical and morphological evaluation of the effects of propolis on cisplatin induced kidney damage in rats. *Biotech Histochem* 2019;94(3):204-13.
- Zabaiou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, et al. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids* 2017;207(Pt B):214-22.
- Zakerkish M, Jenabi M, Zaeemzadeh N, Hemmati AA, Neisi N. The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized DoubleBlind Clinical Trial. *Sci Rep* 2019;9(1):7289.
- Zhang CP, Liu G, Hu FL. Hydrolysis of flavonoid glycosides by propolis b-glycosidase. *Nat Prod Res* 2012;26:270–3.