

PROPOLİSİN ANTİOKSİDAN VE ANTIİNFLAMATUVAR ETKİSİ

Hikmet Memmedov¹, Ozan Aldemir¹, Elvin Aliyev²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

²Lenkeran Devlet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Lenkeran, Azerbaycan.
hikmet_7@yahoo.com.tr

ÖZET

Çeşitli arı hastalıklarından kolonin korunmasında, kovanın hava alan bölümlerinin dışarıdan gelecek olan viral, bakteriyel ve fungal tehditlere karşı korunmasında ve kovandan atılamayacak kadar büyük canlılarının mumyalanmasında kullanılan propolis, bal arıları tarafından ağaçların kabuklarından, bitkilerin tomurcuk ve filizlerinden toplandıktan sonra kovanda üretilir. Suda erimeyen, rengi toplandığı kaynağa ve propolisin yaşına göre değişen, genellikle sarı, yeşil ve kahverengi olan apiterapevtik bir doğal üründür. Kimyasal yapısı çok kompakt olmakla birlikte, majör bileşenleri flavanoidler, fenolik asitler, glikozidler ve aglikonlardır. Biyolojik yönden aktivitesinin baş aktörleri flavanoidler ve fenolik asitlerdir. Propolisin yapısındaki fenollerin başlıca biyolojik aktivitelerinden biri serbest radikal temizleme özellikleri, metal şelasyonu ve enzimatik aktivite modülasyonu (düzenlenmesi) gibi farklı yollarla güçlü antioksidan etki göstermesidir. Oksidatif stresi düşürerek olası doku ve DNA hasarını önlemektedir. Propolis çeşitli mediatörlerin salınımını engelleyerek, trombosit agregasyonu ve ekazonoidlerin sentezini (prostaglandin ve lökotrienler) inhibe ederek infalamasyonu önlemede yardımcı olur. Galangin ve kuersetin infalamasyonu önlemede propolis içindeki en aktif flavanoidlerdir. Yararlı yanlarının yanında yüksek alerjik reaksiyonlara ve bunlara bağlı rahatsızlıklara neden olduğu için, daha güvenli kullanımı için biyoteknolojik transformasyona uğratarak alerjik içeriğin azaltılması ve doz aralığının belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Propolis, Flavanoid, Oksidatif stres, Antioksidan, Antiinflamatuvar

ANTIOXIDANT AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF PROPOLIS

ABSTRACT

Propolis, used to protect the colony from various bee diseases, to protect the airborne parts of the hive from viral, bacterial and fungal threats coming from the outside and to mummify the creatures so large that they can not be thrown away, is produced by honey bees after gathering from the shells of trees, buds and sprouts of plants. It is an apiteraphetic natural product which is generally yellow, green and brown, which does not dissolve in water, the color varies depending on the source and the age of the propolis. Its chemical structure is very compact, its major components are flavanoids, phenolic acids, glycosides and aglycons. The main actors of biological activity are flavanoids and phenolic acids. One of the major biological activities of phenols in propolisine structure is the strong antioxidant action by different pathways such as free radical cleansing properties, metal chelation and modulation of enzymatic activity. Reduces oxidative stress and prevents possible tissue and DNA damage. Propolis helps prevent inflammation by inhibiting the release of various mediators, inhibiting platelet aggregation and the synthesis of ezazonoids (prostaglandins and leukotrienes). Galangin and quercetin are the most active flavanoids in propolis in the prevention of infection. In addition to its beneficial side, it causes high allergic reactions and related disorders. For this reason, biotechnological transformation is required to reduce the allergic content and determine the dose range.

Keywords: Propolis, Flavanoid, Oxidative stress, Antioxidant, Anti-inflammatory

1. Giriş

Propolis, bal arıları tarafından ağaçların kabuklarından, bitkilerin tomurcuk ve filizlerinden toplandıktan sonra kovanda üretilen, suda erimeyen, rengi toplandığı kaynağa ve propolisin yaşına göre değişen, genellikle sarı, yeşil ve kahverengi olan apiterapevtik bir doğal üründür. Arıların reçine ve tomurcukları tükürük enzimleri (β -glikosidaz) vasıtasıyla kısmen sindirilmiş, bal mumu ile karıştırılmış yapışkan bir maddedir. Bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı çok kuvvetli koruyucu etkisi vardır ve arılar propolisi kovan içindeki havalandırma bölgelerinde, kovanın giriş ve çıkışlarında dışdan gelecek bakteriyel, viral ve fungal tehditlere karşı kullanırlar. Oda sıcaklığında yapışkan ve elastik bir yapıya sahiptir, dondurucuya bırakıldığında sert ve kırılğan bir hal almaktadır (Kumova, 2002, Sforsin JM, 2011). Farklı kaynaklardan ve farklı coğrafyalardan toplanan propolis bileşimi çeşitlilik gösterdiği için medikal uygulamalardan önce propolisin kimyasal bileşimin belirlenmesi gerekmektedir. Lipofilik bir bileşik olduğu için önce çözücülerle ekstre edilerek saflaştırılması gerekmekte ve bu proses esnasında inert maddeler uzaklaştırılırken, yararlı polifenolik içeriğin korunması muhakkaktır (Benkovic et al., 2007).

Kimyasal bileşenlerini flavanoidler, fenolik asitler, glikozidler ve aglikonlar oluşturmaktadır. Özellikle flavanoidler ve fenolik asitler propolisin başlıca antioksidan ve antienflamatuvar etkilerini gösteren biyolojik bileşenleridir. Ksantin oksidaz gibi enzimleri inhibe edip serbest radikalleri temizleyerek antioksidan etki gösterirler. Trombosit agregasyonunu ve ekazonoidlerin sentezini (prostaglandin ve lökotrienler) inhibe ederek, enflamasyonda rol oynayan çeşitli mediatörlerin salınımı engelleyerek antienflamatuvar etki oluştururlar. Propolisin bu özellikleriyle birlikte antikanser, antikompleman, immünomodülatör, antimikrobiyal, antiparazit, hepatoprotektif (karaciğer koruyucu), antihiperalezik (ağrı kesici), antihipertansif (kan basıncı düşürme), antimetastatik etki gibi çok çeşitli

biyolojik aktiviteler gösterdiği de bildirilmiştir (Wang et al., 2016, Strehl et al., 1994).

2. Propolisin Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Çeşitli arı hastalıklarından kolonin korunması, kovanın hava alan bölümlerinin dışarıdan gelecek olan viral, bakteriyel ve fungal tehditlere karşı korunmasında ve kovandan atılamayacak kadar büyük canlılarının mumyalanmasında arılar tarafından kullanılan bir doğal bileşiktir. Kovanı dış etmenlerden izole etmenin yanında kovan içini dezenfekte etmekte de kullanılır (Bankova 2000; Shaheen 2011). Propolis suda erimeyen, rengi toplandığı kaynağa göre değişen doğal üründür. Arılar reçineyi tükürüklerinde bulunan β -glikosidaz enzimi ile kısmen sindirirler ve mumla karıştırarak propolisi oluştururlar. Oda sıcaklığında elastik ve kısmen yumuşak haldedir, 40°C de iyice yumuşayarak yapışkan bir hal alır, 80°C'den sonraki sıcaklıklarda kısmen erimektedir. Alkollerde iyi çözünür olsa da, su ve hidrokarbon çözümlerde düşük çözünürlüğe sahiptir. Kendisine özgün keskin bir kokusu vardır, yandığı zaman içeriğindeki yüksek aromatik maddelerden kaynaklı güzel bir koku verir. Yeşil ve sarı renkten koyu kahverengine kadar geniş bir yelpazede renk çalarları görülür. Rengi hem toplandığı kaynaktan hem de propolisin yaşından dolayı değişiklikler gösterir. Acı bir tadı vardır (Reynolds 1998; Aldemir 2015).

3. Propolisin Kimyasal Özellikleri

Propolisin kimyasal bileşimi ana kaynağı olan reçinenin toplandığı bitkilerden, iklimden, toplanma mevsiminden ve toplandıktan sonra geçen süreden asılı olarak değişmektedir. Bileşiği genel itibariyle reçineden kaynaklı %45-55 flavonoidlerden, %25-35 mum ve yağ asitlerinden, %10 esansiyel yağlardan, %5 polenden ve 5 % organik ve mineral maddelerden oluşur. 300 den fazla

değişik madde ihtiva etmesine rağmen, biyolojik aktivite bakımından 180 kadar bileşik tanımlanmıştır. İçerik analizi genellikle sıvı ve gaz kromatografisi kullanılarak yapılmaktadır. HPLC ve kütle spektrofotometresi tandemli sıvı kromatografisinde propolisin içerik analizi yapılarak, propolis örneklerinin toplandığı bölgelerin bitki örtüsündeki farklılıklar araştırılır ve hangi bitkilerden toplanan propolisin içerik açısından daha zengin olduğu karşılaştırılır. Suda ve organik çözücülerde çözünmeyen kısmının içeriği bu yöntemlerle belirlenememektedir. Çok kompleks bir yapıda bulunan propolisin en fazla etanolde ekstresi yapılmaktadır, bu ekstrenin de kuru ağırlığının büyük bir bölümünü fenolik bileşikler ve onların esterleri oluşturmaktadır (Kumova I.,2002). Biyolojik yönden aktivitesinin baş aktörleri flavanoidler ve fenolik asitlerdir. Benzoik asit ve türevleri(m-hidroksibenzoik asit, p-hidroksibenzoik asit, gallik asit, vanilik asit, izovanilik asit, siringik asit), Sinamik asit ve türevleri(0-kumarik asit, p-kumarik asit, kafeik asit, ferullik asit, izoferullik asit, sinapik asit) başlığı altında en çok bulunan fenolik asitlerdir. Flavanoller ve glikozitlerden kuersetin, metil kuersetin, galangin, kuersetin glikozit, rutin, kaempferol ve türevleri ile mirisetin çokça bulunur. Flavononlar grubundan ise naringin, naringenin, pinosembirin, hesperidin, soforaflavanone G ve türevleri propolis içeriğinde bulunan aktif maddelerdir. Kamferol ve kuersetin en fazla bulunan flavonoidlerdir. Özellikle ılıman bölgelerden toplanan propolisler flavanoid yönünden daha zengin içeriğe sahip olurlar (De Castro 2001; Cushnie ve Lamb 2005). Palmitik asit ve stearik asit, steroller ve uzun zincirli alkoller propolisin başlıca lipid içeriğini oluştururken, yapısındaki aminoasitler toplam azot içeriğinin %0.7'ni oluşturmaktadır. İçerik analizlerinde propolisin Sodyum (Na), Potasyum (K), Magnezyum (Mg), Kalsiyum (Ca), Baryum (Ba), Bor

(Bo), Stronsiyum (Sr), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Aliminyum (Al), Silisyum (Si), Selenyum (Se), Demir (Fe), Nikel (Ni), Krom (Cr), Mangan (Mn), Titanyum (Ti), Gümüş (Ag), Kobalt (Co), Vanadyum (V) elementlerini ihtiva ettiği bulunmuştur. Provitamin A (karoten), niasin, pantotenik asit, C vitamini, E vitamini ve B grubu vitaminlerden zengin bir içeriğe sahip olan propolisin bu vitamin içeriğinin miktarları ve çeşitliliği toplandığı bölgelere bağlı olarak farklılık gösterdiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Yapılan içerik analizlerinde 2 farklı propolis alt grubu belirlenmiştir, bunların bir tanesi Brezilya tipi (Baccharis-type), diğeri ise Avrupa tipi (poplar-type)'dir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa tipi yukarıda da belirttiğimiz gibi ılıman bir iklime sahip olduğu için flavanoid içeriği bakımından zengindir (Kumazawa,2007).

4. Propolisin Antioksidan Etkisi

Propolisin yapısındaki fenollerin başlıca biyolojik aktivitelerinden biri serbest radikal temizleme özellikleri, metal şelasyonu ve enzimatik aktivite modülasyonu (düzenlenmesi) gibi farklı yollarla güçlü antioksidan etki göstermesidir. Kafeik asit ve Kafeik asidin türevleri, ferulik asit, kafeik asit fenil ester (CAPE) gibi hidrosinamik asitler, protokateşik asit ve gallik asit gibi hidrobenzoik asitler, emülsiyon ve lipid sisteminde güçlü antioksidan etkiye sahip maddelerdir. Flavonoid bileşikleri içerisinde bulunan kuersetin en etkin radikal temizleme özelliğine sahip bileşendir ve kuersetin ayrıca antiinflamatuvar etkisi en yüksek bulunan fenolik bileşiktir, luteolinin antioksidan aktivitesi, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini temizleme, geçiş metallerini şelatlama, prooksidan enzimleri inhibe etme ve antioksidan enzimleri indükleme kapasitesi ile bağlantılı olmaktadır (Lagouri et al., 2014). Hücresel

metabolizma, hidrojen peroksit (H₂O₂), süper oksit anyonu (O₂⁻) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) (özellikle nitrik oksit, NO) hidroksil iyonu gibi reaktif oksijen türleri (ROS) üretmektedir. Bu reaktif oksijen türlerinin hayati önem taşımasıyla birlikte, aktivite sonunda nötralize edilmesi gerekmektedir. Güçlü oksitleyici etkisi ile reaktif oksijen türevleri hücre ve DNA hasarına neden olmaktadır. ROS genellikle glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi hücre içi enzimler tarafından detoksifiye edilerek hücreye zarar vermesi engellenir. ROS ve RNS hızlı bir şekilde etki ederler ve bölgesel olarak üretilirler, ROS ve RNS 'in aktivite sonrası degradasyonundaki kısıtlamalar reaktif oksijen türlerinin birikmesine neden olarak hücre içi oksidatif stresi indükler. Oksidatif stresdeki artım başda DNA olamakla birlikte hücre içi protein ve lipid yapıları zarar verir (Raamsdonk and Hekimi., 2010, Cooke et al., 2003, Fialkow et al., 2007). Propolisde bulunan kafeik asit fenil ester ROS üretimini inhibe ederek, H₂O₂ ve NO'in hücresel düzeyini azaltarak, lipid peroksidasyonuna karşı hücresel membranı koruyarak, protein nitrasyonunu inhibe ederek güçlü antioksidan etki göstermektedir. Propolisin içeriğindeki flavanoidler bu yollarla serbest radikalleri temizleyerek oksidatif stresi düşürürler (Hosnuder vd., 2004). Kardiyovasküler hastalıklarda lipid peroksidasyonunu düşürerek (Kart vd., 2009), alkole bağlı karaciğer hasarında H₂O₂'i detoksifiye ederek (Remirez et al., 1997) doku hasarını önlemektedir. Tümör nekroz faktör/nükleer faktör kappa B (TNF/ NF- κ B) yollarını ve glutatyonu (GSH) etkileyerek makrofaj apoptozunu engeller (Claus et al., 2000). İki farklı propolis alt grupuna ait örneklerle yapılan çalışmalarda brezilya alt grupuna mensup propolis örneklerinin içerik bakımından kalkonlar ve izoflavonoidlerden zengin olduğu ve bu aktif bileşenlerinde elektron donörü olarak görev yaptığı ve böylelikle doku hasarını önlediği gösterilmiştir (Righi et al., 2011). Avrupa alt grupuna dahil olan Türkiye, Çin ve Avrupa propolisinde kafeik asit fenil esterle zengin olduğundan antioksidan etkiyi kafeik asit fenil esterin

yolları üzerinden yaptığı belirtilmiştir (İzuta et al., 2009). Biyokimyasal sinyal yollarını, fiziksel ve patolojik prosesleri etkileyerek güçlü antioksidan etki gösteren propolisin hangi doz güven aralığında kullanılması gerektiği tam olarak belirlenememiştir. Bu aktif bileşenlerin biyoyararlılığı, kullanım güvenirliliği ve doz aralığının belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aktif bileşenlerin birçok insanda ciddi alerjilere neden olması kullanımındaki kısıtlamalara örnek gösterilebilir. Birçok insanda alerjik egzamadan kontakt dermatite kadar değişik alerjik komplikasyonlar görülmektedir. Bu yüzdende yararlı ve güçlü antioksidan etkinin yanında geniş yelpazede alerjik sorunların baş kaldırılmaması için son zamanlarda propolisin biyolojik transformasyonla alerjik içeriğinin düşürülmesi, biyoyararlılık ömrünün uzatılması ve nihayetinde kullanımı daha güvenli ürünlerin eldesi için çalışmalar yapılmaktadır.

5. Propolisin Antienflamatuvar Etkisi

Fagosit migrasyonu, nötrofil, monosit ve makrofaj birikimi nedeniyle doku fonksiyonu kaybıyla sonuçlanan olaylar zinciri bütününe inflamasyon denir. İnflamasyon prosesi süresince, interlökin 6 (IL-6), İnterlökin 1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinler makrofajlar tarafından salınmaktadır. Timusdan salınan naif CD4 + T hücreleri, özellikle kendi kendine olan sitokin profillerini gizleyen IL-17 üreten CD4 + T hücreleri (Th17 hücreleri) ve Foxp3 + düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri) gibi farklı yardımcı hücrelere dönüşürler. Farklı fonksiyonlara aracılık ederler. Th1, Th2 ve Th17 sitokinlerinin aşırı ekspresyonu, artmış bağışıklık hücrelerinin salınmasını, vasküler endotelial büyüme faktörünün salgılanmasını, kan damarının büyümesini, kemokinlerin, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini sağlar ve inflamatuvar mediatörleri arttırarak inflamasyonu sürdürür. Makrofajlar, inflamatuvar sitokinler ve medyatörlerin ağ oluşturmada önemli bir

role sahip olan Nükleer Faktör Kappa-B (NF-Kb)'nın translokasyonunu da uyarmaktadır. NF-kb'nin aktivasyonu, nitrik oksit üreten nitrik oksit sentaz (NOS) gibi enzimlerin üretimini stimule etmektedir (Ribeiro MNS,2012). Propolis çeşitli mediatörlerin salınımı engelleyerek, trombosit agregasyonu ve ekazonoidlerin sentezini (prostaglandin ve lökotrienler) inhibe ederek infalamasyonu önlemede yardımcı olur. Galangin ve kuersetin infalamasyonu önlemede propolis içindeki en aktif flavanoidlerdir. Bu flavonoidler, uyarılmış COX-2 izoformu ekspresyonunu ve PGE-2 düzeylerini azaltarak siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitesini inhibe etmektedir. Kuersetinin IL-10 ve TGF- β 'nın (regülatör T hücreleri) mRNA düzeylerini çarpıcı bir şekilde arttırdığı, haliyle IL-17A, IL-21 ve IL-23'ün (Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinlerin) mRNA ekspresyonlarının belirgin bir şekilde düşürdüğünü ortaya konmuştur. NLRP3'ün protein ekspresyonu infalamasyonun artımına neden olur. NLRP3, Caspase-1 ve IL-1 β 'nin protein ifadelerinin belirgin şekilde arttırarak inflamasyonu derinleştirdiği bilinmektedir. Kuersetin bu artışı engelleyerek inflamasyonu azaltmaktadır. Ayrıca inflamasyon önlemede hemoksijenaz-1 (HO-1) enziminin rolü vardır ve kuersetin HO-1 düzeylerini yükseltir. Naif CD4 + T hücreleri timustan salındıktan sonra regülatör T hücreleri olarak adlandırılan Foxp3 + düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri) gibi farklı yardımcı hücrelere dönüşürler. Bu hücreler inflamasyonu önlemede görev alırlar. Effektör ve regülatör T hücreleri arasında normal sağlıklı bireylerde bir denge söz konusudur. Özellikle kronik inflamasyonlarda bu denge bozulur. Bozulmuş Th17 / Treg dengesinin eski haline getirerek, kuersetin inflamasyonu önlemiş olur. Bu önlemeyi treg hücreleri ile ilişkili sitokinlerin seviyelerini artırarak ve effektör T hücreleri ile ilişkili sitokinlerin protein ve mRNA

seviyelerini aşağı-regüle ederek yapar. İnflamasyon aktivatörleri olan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve PGE2 düzeylerini belirgin bir şekilde düşürür. Propolisin majör flavanoidlerinden olan kuersetin özellikle kronik enflamasyonlarda çok etkilidir (Yan Yanga et all, 2018). Kafeik asidin COX-1 ve COX- 2'nin enzimatik aktivitesini baskılayarak ve araşidonik asit sentezini inhibe ederek propolisin antienflamatuvar aktivite göstermesinde rol alır. Ayrıca kafeik asit, COX-2 gen ekspresyonu, myeloperoksidaz, ornitin dekarboksilaz, lipoksijenaz ve tirozin kinazın enzimatik aktivitesini engellemektedir. Kafeik asit erken ve geç dönemde T hücre aktivasyonunu ve spesifik olmayan bir yolla iyon kanalları inhibisyonu yoluyla IL-2 gibi sitokinlerin salınımını inhibe ederek immünosüpresif aktivite göstermektedir (Araujo et al., 2012). Türkiye gibi ılıman bölgelerden toplanan propolis örneklerinde özellikle bolca bulunan kafeik asit fenil ester lenfokin üretimi ve T hücre proliferasyonu ile sitokin ve kemokin üretimini inhibe ederek enflamasyonu azaltır. CAPE, NF-kB aktivasyonunun potansiyel inhibitörü olduğunu düşünürsek, inflamasyonu engellemede NF-kB yollağını bloke ederek aktivasyon gösterdiğini söyleye biliriz (Araujo et al., 2012; Martos et al., 2008). CAPE ve galanginin ayak ödemi, plörezi ve eklem iltihabını (arterit) önlemede, kuersetin ise romatoid arteriti önlemede etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Borrelli et al., 2002).

6. Sonuç

Arıları arı hastalıklarından ve dıştan gelen patojenlerden koruyan, kovanın izolasyonunu sağlayan doğal bir ürün olan propolis, insan sağlığı içinde müstesna bir ehemmiyete sahiptir. Propolisin içeriğinde bulunan zengin flavanoid ve fenolik içerikler propolise

bir çok biyolojik aktivite kazandırmaktadır. Genel olarak aynı türden bileşiklere sahip olsa da, toplandığı coğrafyaya göre içeriği değişen propolis, geniş bir yelpazede aynı ürünün farklı etkileşimlerini gösterebilmektedir. Zengin fenolik içerik propolise güçlü antioksidan ve antienflamatuvar etki kazandırmaktadır. Serbest radikalleri temizleyerek hücre içi oksidatif stresi düşürür ve serbest radikallerden kaynaklı DNA hasarı ve DNA mutasyonlarının önüne geçmiş olur. İçeriğindeki kafeik fenil esterler C ve E vitamininden daha güçlü antioksidan etki vermektedir. İçeriğindeki majör bileşenlerden olan kuersetin ve galangin vasıtasıyla özellikle kronik inflamasyonu engellemede çok etkindir. Çeşitli mediatörlerin salınımını engelleyerek, trombosit agregasyonu ve ekazonoidlerin sentezini (prostaglandin ve lökotrienler) inhibe ederek inflamasyonu önlemede yardımcı olduğu birçok in-vivo çalışmada kanıtlanmıştır. Doğal bir ürün olması hasebiyle ulaşımı ve kullanımı kolaydır. Ama tüm yararlı yanlarının yanında yüksek alerjik reaksiyonlara ve bunlara bağlı rahatsızlıklara neden olduğu için, daha güvenli kullanımı için biyoteknolojik transformasyona uğratılması gerekmektedir. Öncelikle alerjik içeriği azaltılmış ve yararlı içeriği korunmuş, biyoyararlılık ömrü uzatılmış ürünlerin eldesi planlanmalıdır. Doz aralığının da belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece hem güçlü antioksidan ve antienflamatuvar etkili, hem de daha güvenli ürünlerin eldesi amaçlanmalıdır.

7. Literatür

Ahn M.R, Kumazawa S., Usui Y., Nakamura J., Matsuka M., Zhu F., Nakayama T. 2007. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China, *Food Chemistry*, 101, 1383–1392.

Aldemir, O., Yıldırım H.K and Sözmén E.Y. 2015. Propolis: Arılardan Gelen Sağlık, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Kitapları Serisi, Baskı No: 1.

Araujo, M. A. R., Liberio, S. A., Guerra, R. N. M., Ribeiro, M. N. S., Nascimento, R. F. R. 2012. Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n. 1, p. 208-219..

Bankova, V., Castro, S.L., Marcucci, M.C. 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31: 3-15.

Bankova, V. 2005. "Chemical diversity of propolis and the problem of standardization," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 100, no. 1- 2, pp. 114–117.

Benkovic V, Knezevic HA, Brozovic G, Knezevic F, Dikici D, Bevanda M, Basic I, Orsolcic N. 2007. Enhanced antitumor activity of irinotecan combined with propolis and its polyphenolic compounds on ehrlich ascites tumor in mice. *Biomed&Pharmacotherapy*; 61:292-297.

Claus, R., Kinscherf, R. and Gehrke C. 2000. "Antiapoptotic effects of propolis extract and propol on human macrophages exposed to minimally modified low density lipoprotein," *Arzneimittelforschung*, vol. 50, no. 4, pp. 373–379.

Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M. and Lunec, J. 2003. "Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease," *FASEB Journal*, vol. 17, no. 10, pp. 1195–1214.

Fialkow, L., Wang, Y. and Downey, G. P. 2007. "Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 42, no. 2, pp. 153–164.

Hosnüter, M., Gurel, A., Babuccu, O., Armutcu, F., Kargi, E. and Isikdemir, A. 2004. "The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury," *Burns*, vol. 30, no. 2, pp. 121–125.

Kart, A., Cigremis, Y., Ozen, H. and Dogan, O. 2009. "Caffeic acid phenethyl ester prevents ovary

ischemia/reperfusion injury in rabbits,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 47, no. 8, pp. 1980– 1984.

Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B.C., Ceyran, G. 2002. Önemli bir arı ürünü: Propolis, *Uludağ Bee Journal*, 10-24.

Lagouri V., Prasianaki D., Krysta F. 2014. Antioxidant Properties and Phenolic Composition of Greek Propolis Extracts, *International Journal of Food Properties*, 17:511–522.

Martos, M.V., Navajas, Y.R., Fernandez, L. J. and Alvarez, J.A.P. 2008. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly, *Journal of Food Science* Vol. 73, Nr. 9.

Raamsdonk, J.M.V. and Hekimi, S. 2010. “Reactive oxygen species and aging in *Caenorhabditis elegans*: causal or casual relationship?” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 13, no. 12, pp. 1911– 1953.

Remirez, D., Gonzalez, R. and Rodriguez S. 1997. “Protective effects of propolis extract on allyl alcohol-induced liver injury in mice,” *Phytomedicine*, vol. 4, no. 4, pp. 309–314.

Righi, A. A., Alves, T. R., Negri, G., Marques, L. M., Breyer, H. and Salatino, A. 2011. “Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities,” *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 91, no. 13, pp. 2363–2370.

Sforcina J.M., Bankovab V. 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology* 133 253–260.

Shaheen, S.A., AbuZarga, M.H., Nazer, İ.K., Darwish, R.M., Al-Jaber, H. 2011. Chemical constituents of Jordanian propolis. *Natural Product Research*, 1: 1-7.

Strehl E, Volper. R, Elstner EF. 1994. Biochemical activities of propolis extracts. Inhibition of dihydrofolate reductase. *Z Naturforsch.*; 49: 39-43.

Izuta, H., Shimazawa, M., Tsuruma, K., Araki, Y., Mishima, Y. and Hara, H. 2009. “Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells,” *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 9, article 45.

Yan Yanga, Xu Zhangb, Min Xua, Xin Wuc, Feipeng Zhaod, Chengzhi Zhaoe. 2018. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect, *International Immunopharmacology* 54:153-162.