

PROPOLİSİN SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ, KALİTESİNİN BELİRLENMESİ VE TÜRKİYE AÇISINDAN İRDELENMESİ

Importance for Health and Determination of Quality of Propolis and Evaluation for Turkey

(Extended abstract in English can be found at the end of the article)

^{1,3}Hasan Hüseyin ORUÇ, ^{1,3}Ali SORUCU, ^{2,3}Levent AYDIN

¹Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 16059 Nilüfer, Bursa, oruc@uludag.edu.tr

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 16059 Nilüfer, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Arıcılık Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, 16059 Nilüfer, Bursa

Geliş Tarihi: 26.02.2013 Kabul Tarihi: 15.04.2013

ÖZ

Propolisin içinde 300'den fazla aktif madde bulunmaktadır. Bunların içinde insan sağlığı açısından önemli olanlar fenolik bileşiklerdir ve fenolik bileşiklerden de özellikle bazı fenolik asitler ve flavanoidlerdir. Kaynağına ve dolayısıyla içeriğine bağlı olarak, propolisin antimikrobiyal (bakteri, virüs, parazit ve mantarlara karşı), antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve ülser önleyici gibi etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler propolisin içeriğine bağlı olarak değişebilmekte ve yine içeriğine bağlı olarak propolisin zararlı etkileri de görülebilmektedir. Bu nedenle propolislerin bilinçli toplanması, uygun bir şekilde ekstraktlarının hazırlanması, içerik analizlerinin yapılması ve tüketime sunulması gerekir. Bu şekilde hazırlanan propolis ekstraktlarının kaliteleri belirlenebilecek ve belirli bir oranda standardize edilebilecektir. Böylece tüketime sunulan propolislerin içindeki yararlı maddeler ve miktarlarının bilinmesiyle istenilen yararlı etkilerinin görülmesine katkı sağlanmış olacaktır. Bu anlamda Türkiye'deki propolislerin de ele alınması ve içerik miktarları açısından irdelenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Propolis, sağlık için önemi, propolis kalitesi

ABSTRACT

Propolis contains more than 300 active constituents. In these active constituents, phenolic compounds mainly phenolic acids and flavonoids having biological effects are important. The functional properties of propolis depend on its source and chemical constituents, propolis has several biological activities, such as antimicrobial (antibacterial, antiviral, antiparasiter and antifungal), antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antiulcer effects. In addition to useful effects, propolis may have harmful effects according to its source and chemical constituents. Therefore, propolis should collect deliberately, make extraction properly, carry out analysis of constituents of propolis, and then consume of propolis. If the propolis prepare in this manner, propolis quality may determine and standardize. Thus, constituents and their amounts of propolis those consuming and useful effects can know. In this sense, studies in Turkey should focus on Turkish propolis and their constituents and levels.

Key words: Propolis, importance for health, quality of propolis

GİRİŞ

Propolis, kaynakları ve içeriği

Propolis (bee glue) bal arıları tarafından başlıca kavak, kayın, at kestanesi, huş ve kozalaklı ağaçların tomurcukları ve çatlaklarından toplanan

reçinemi maddedir. Arılar bu reçineli maddeyi toplarken bal mumu ve kendi enzimleriyle (β -glycosidase) birleştirerek propolise son şeklini verir (Gardana ve ark. 2007). Propolisin rengi kaynağına ve bekleme süresine bağlı olarak sarımsı yeşilden,

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

kırmızı, koyu kahverengi ve hatta siyaha yakın renge kadar değişmektedir (Resim 1). Fiziksel yapısı soğukta sert kırılğan, sıcakta yumuşak ve yapışkandır. Coğrafi koşul, mevsim, yükseklik ve iklim gibi faktörler propolisin kimyasal yapısında değişikliklere neden olur (Bankova ve ark. 2000; Popova ve ark. 2007; Isla ve ark. 2009). Kısmen değişiklik içermekle birlikte, genel olarak propolis % 45-50 reçine, % 30 mum, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen ve % 5 diğer organik maddelerden oluşmaktadır (Bankova ve ark. 2000). Propolis kovandaki çatlak ve yarıkların kapatılarak kovanın nem ve ısısının ayarlanması, kovandan atılamayacak büyüklükte olan yabancı canlıların (fare ve benzeri öldürülen canlıların) mumyalanarak kokuşmasının engellenmesi, kovanın bakteri, mantar ve virüs gibi patojenlere karşı korunması gibi işlevleri vardır (Ghisalberti 1979; Velikova ve ark. 2000).



Resim 1. Değişik renk ve kıvamdaki propolisler.

Figure 1. Different colour and viscosity of propolis.

Propolisin kaynağını oluşturan başlıca bitkiler; Akçaağaç (*Acer L.*), Kızılağaç (*Alnus Miller*), Fındık (*Corylus L.*), Meşe (*Quercus L.*), Erik (*Prunus L.*), Karaağaç (*Ulmus L.*), Söğüt (*Salix L.*), At kestanesi (*Aesculus hippocastanum L.*), Çam (*Pinus L.*), Ökalyptus (*Eucalyptus cameludensis Dehnh.*), Kestane (*Castaneasativa Miller*), Huş (*Betula L.*), Kavak (*Populus L.*), İhlamur (*Tilia L.*), Dişbudak (*Fraxinus L.*) ve çeşitli reçine içeren kozaklı ağaçlardır (Bonhevi ve Coll 2000).

Propolisin kimyasal yapısını oluşturan pek çok biyo-aktif madde bulunmaktadır. Bunlar, fenolik bileşikler (flavanoidler ve fenolik asitler) ve esterleri, alkoller, aldehitler, ketonlar, terpenler, kumarinler, steroidler, aminoasitler, Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn ve Fe gibi elementler, B₁, B₂, B₆, C ve E vitaminleri ile çok sayıda yağ asidi ve enzimlerdir (Ghisalberti 1979). Propolis içindeki biyo-aktif maddeler, miktarlarına bağlı olarak bakteriyel, viral ve tümoral

pek çok hastalığı önleyici ve tedaviye yardımcı etkilere sahiptir (Velazquez ve ark. 2007; Szliszka ve ark. 2009). Bu etkilerin büyük çoğunluğu propolis içindeki fenolik bileşiklerden olan flavanoidler ve fenolik asitlerden kaynaklanmaktadır. Flavanoidler; flavonollar, flavononlar, flavonlar, flavanolollar, flavan-3-ol'lar, flavanon-3-ol'lar, isoflavonlar, kalkon gibi alt gruplara fenolik asitlerde benzoik asit ve türevleri (hidroksibenzoik asit), sinamik asit ve türevleri (hidroksi sinamik asit) gibi kimyasal yapılarına göre farklı alt gruplara ayrılır (Narayana ve ark. 2001; Cushnie ve Lamb 2005). Propolisin biyolojik etkilerine neden olan yararlı etkin maddelerden galangin, kuersetin, metil kuersetin, kuersetin glikozit, rutin, kaempferol ve türevleri ile mirisetin flavonoller ve glikozitler grubunda; naringin, naringenin, pinosembrin, hesperidin, soforaflavanone G ve türevleri flavononlar grubunda; ponsiretin, apigenin, genkvanin, krisin (chrysin), luteolin, luteolin 7-glikosid flavonlar grubunda; flavan-3-ol'lerden epigallokateşin flavanoller grubunda; kumarik asit, *p*-kumarik asitler, kafeik asit, kafeik asit fenil ester (CAPE) ve ferulik asit sinamik asit ve türevleri grubunda; gallik asit benzoik asit ve türevleri (hidroksibenzoik asit) grubunda; labdane, diterpenler, esansiyel yağlar ve kalkonlar terpenoidler grubunda yer alır (De Castro 2001; Cushnie ve Lamb 2005).

Sağlık açısından önemi

Propolisin insan sağlığı üzerine pek çok yararlı etkileri bulunmakla birlikte zaman zaman ve kişinin hassaslığına bağlı olarak istenmeyen/zararlı etkileri de bulunabilmektedir (Burdock 1998; Menniti-Ippolito ve ark. 2008).

Propolisin yararlı etkileri

Günümüzde yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalar sonucunda propolisin antibakteriyel (Popova ve ark. 2005; Orsi ve ark. 2006; Velazquez ve ark. 2007), antioksidan (Choi ve ark. 2006; Ahn ve ark. 2007), antiviral (Harish ve ark. 1997; Gekker ve ark. 2005), antifungal (Quiroga ve ark. 2006; Silici ve Koc 2006), antiinflamatuvar (Hu ve ark. 2005; Paulino ve ark. 2006), antikanser (Akao ve ark. 2003; Scifo ve ark. 2004; Szliszka ve ark. 2009), immünostimülan (Fischer 2007; Sforcin 2007) ve antiülser (Barros ve ark. 2008) gibi etkileri bulunmaktadır. Bu etkileri propoliste bulunan aktif maddeler boyutunda incelediğimizde, örneğin flavanoidlere baktığımızda *galanginin* antitümoral, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar (Banskota ve ark. 2001), antioksidan (Isla ve ark. 2009) ve antifungal (Quiroga ve ark. 2006) etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. *Pi-*

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

nosembrin beyindeki bazı hasarlara iyi gelebilmekte, antioksidan (Liu ve ark. 2008) ve antifungal (Quiroga ve ark. 2006) etkilere sahiptir. *Apigeninin* antibakteriyal, antiviral ve mide koruyucu (antiülser) (Cushine ve Lamb 2005) ve antikanser (Long ve ark. 2008) etkileri bulunmaktadır. *Naringenin* de antioksidan, antikanser ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır (Du ve ark. 2009; Vafeiadou ve ark. 2009; Chao ve ark. 2010; Tsai ve ark. 2012). *Kuarsetin* kansere, bakteriyal ve viral hastalıklara iyi gelebilmekte, antiinflamatuar (Cushine ve Lamb 2005) etkisi bildirilmektedir. *Kaemferolün* antioksidan, antikanser, antiinflamatuar, antibakteriyal ve antiviral etkileri yanında kalp, sinirler üzerine koruyucu, antidiabetik, ağrı kesici ve allerjiye karşı koruyucu etkileri bulunabileceği bildirilmekle birlikte (Calderon-Montano ve ark. 2011), antikanser etkisi tartışılmaktadır (Chen ve Chen 2013) *Rutin* de antioksidan (Kamalakkannan ve Prince 2006) ve karaciğeri koruyucu (Janbaz ve ark. 2002) etkisi ve antiinflamatuar etkisi bulunmaktadır. *Luteolin* antiinflamatuar, anti-allerjik ve antikanser etkileri gösterilmiştir (Lin ve ark. 2008).

Fenolik asitler ve esterlerine baktığımızda *kafeik asit* antibakteriyal, antiviral, antioksidan (Cushnie ve Lamb 2005), antikanser (Chung ve ark. 2004) ve mide koruyucu etkiye sahiptir (Barros ve ark. 2008). *Kafeik asit fenil ester* antibakteriyal, antioksidan, yangı azaltıcı, antikanser, antiviral ve immün sistemi uyarıcı etkileri bulunmaktadır (Fesen ve ark. 1994; Su ve ark. 1994; Banskota ve ark. 2001; Márquez ve ark. 2004; Okutan ve ark. 2005; Xiang ve ark. 2006; Velazquez ve ark. 2007). *Ferulik asit* antiülser, antioksidan (Kanski ve ark. 2002), antikanser (Kampa ve ark. 2004) etkilere sahiptir ve şeker hastalığına iyi gelmektedir (Pandey ve Rizvi2009). *p-Kumarik asit* antiülser ve antioksidan (Abdel-Wahab ve ark. 2003) etkilere sahiptir. *Sinamik asitin* antibakteriyal (Sova 2012), antikanser (Akao ve ark. 2003) ve antiülser (Barros ve ark. 2008) etkileri bulunmaktadır. *Gallik asitin* prostat kanserini önleyici etkileri bildirilmektedir (Raina ve ark. 2008).

Bu nedenlerle propolis çok eski dönemlerden beri değişik sağlık sorunlarının iyileştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisine yardımcı olarak kullanılmakla birlikte yine kozmetik ürünlerin ve çeşitli sağlık ürünlerinin üretiminde kullanılmaktadır. Bu duruma paralel olarak propolis içeren ürünler arıcılık ürünleri satan yerlerde, aktarlarda ve eczanelerde satılmaktadır. Propolisle ilgili doğrudan insan sağlığına yardımcı

amaçla tüketime sunulan başlıca ürünler sulu propolis ekstraktı, su-etil alkol ekstraktı, propolis tozu, propolis sakızı, bal ve polen karışımı olarak bilinmektedir.

Propolisin istenmeyen etkileri

Yukarıda da belirttiğimiz gibi propolisin yararlı etkileri yanında propolisin içeriği ve kullanan kişilerin hassasiyetine bağlı olarak zararlı etkileri de görülebilmektedir. Bu etkilerin başlıcaları allerjik reaksiyon sonucu ortaya çıkan el, sırt, ağız, dil, sırt ve ayaklar gibi vücudun değişik yerlerinde oluşan egzama/dermatitler (deri ve mukozalarda kabuklanma, su toplama, ağrı, kaşıntı vb) ve uzun sürebilen öksürüktür (Wollenweber ve ark. 1990; Burduck 1998; Popova ve ark. 2002; Mennitipolito ve ark. 2008). Ancak propolisin fazla miktarda ve uzun süreli tüketiminde kalp, böbrek, karaciğer ve akciğerler hasarına da neden olabileceği bildirilmektedir (Mendonça ve ark. 2013).

Propolislerin toplanması, analizi ve kalitesinin belirlenmesi

Propolis, en uygun kovanın üst tarafına propolis tuzağı kullanılarak toplanır (Resim 2 ve 3). Diğer toplanma şekli ise kovandan kazınarak elde edilmesidir. Bu şekilde propolisi almak, kovandan ayırmak daha zordur. Sonbahar sonunda kışa hazırlık olarak kovan girişine yapılan kovan önü propolisi de kullanılabilir. Ayrıca kovan kenarları ve önüne de tuzak koymak ve açıklıklar bırakılarak da propolis toplanabilmektedir. Yine sonbahar mevsiminde toplanan propolislerin yararlı maddeleri yaz mevsimine göre daha fazla miktarda içerdiği yönünde bilgiler de bulunmaktadır (Isla ve ark. 2009). Toplanan propolislerin serin ve ağız kapalı bir ambalajda tutulması gerekmektedir.



Resim 2. Propolis tuzaklarının kovana yerleştirilmiş hali.
Figure 2.The fixed propolis trap into a hive.



Resim 3. Propolis tuzağının propolisle doldurulmuş hali.

Figure 3. A propolis trap filled with propolis.

Biyo-aktif bileşenlerin (flavonoidler ve fenolik asitler) propolisten ayrılmasında propolislerin dondurulduktan (-20°C gibi) sonra rendelenmesi veya kahve değirmeni (DeLonghi KG 49) ile küçük parçalara ayrılması, yaklaşık %70'lik etil alkol ile (bu oran %95'lik etil alkole kadar da çıkabilmektedir) çalkalayıcı, ultrasonikasyon gibi farklı karıştırma sistemleri ile karıştırılması gerekmektedir. Sonrasında süzülerek (süzgeç kağıtları veya diğer süzme sistemleri de kullanılabilir) balmumu, yabancı maddeler ve büyük parçaların (tahta parçası, çuval parçası, ölü arı, böcek ve benzeri gereksiz atıklar) ayrılması sağlanır. Bu filtrat içinde yararlı olan maddeler bulunmaktadır. Bu şekilde filtrat içindeki sıvının (etil alkol su karışımı) uçurulmasıyla (uçurma işlemi fazla sıcak ortamda yapılmamalıdır) uçurma kabında yapışkan reçinemsiz kısım elde edilir. Bu reçinemsiz kısım metanol, etil alkol, asetonitril gibi uygun solventlerle belirli konsantrasyonlarda çözdürülerek, analizi yapılabilir. Yukarıda %70'lik etil alkolle yararlı maddelerin propolisten ekstraksiyonu sırasında bazı yöntemlerde karıştırma ve uzun süre beklemeler (bir hafta, bir kaç ay gibi) mümkün olabilmektedir. Ancak günümüzde ultrasonik karıştırma gibi güçlü karıştırma uygulamaları ile bu kadar süre beklemeden de hedef maddeler propolisten yeterince ayrılabilir (Trusheva ve ark. 2007; Jiang ve ark. 2008). Ayrıca tercihe bağlı olarak propolislerin sadece sulu ekstraksiyonları da yapılabilmekte ve böylece suda daha çok çözünen fenolik bileşiklerin ekstraksiyonu yapılabilmektedir. Propolisteki başlıca yararlı maddelerden olan galangin, pinosembirin, apigenin, naringenin, kaempferol, luteolin, rutin, kuarsetin, hesperidin, genkvanin, krisin, kafeik asit, kafeik asit fenil ester, ferulik asit, sinamik asit, gallik asit ve *p*-kumarik asit gibi mad-

deler ve miktarları birçok kromatografik sistemlerle (likit ve gaz kromatografi gibi) belirlenir.

Propolisin kaynağına bağlı olarak içindeki fenolik bileşikler ve miktarları değiştiğinden insan sağlığı üzerindeki etkileri de değişebilmektedir. Bu amaçla, başta Brezilya ve Bulgaristan olmak üzere yurtdışında yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (Bankova ve ark. 1992; Bankova ve ark. 1998; Marcucci ve ark. 2001; Papova ve ark. 2007; Seidel ve ark. 2008). İklim kuşakları ve mevsimsel etkileri göze alınarak yapılan çalışmalarda antimikrobiyal etkileri daha iyi olan fenolik bileşikler kuzey Amerika, Avrupa, Çin ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde daha yoğun düzeyde tespit edilmiştir. Türkiye'de de propolislerin fenolik bileşikler bakımından içeriğiyle ilgili çalışmalar (Sorkun ve ark. 2001; Kartal ve ark. 2002; Silici 2003; Silici ve Kutluca 2005; Sahinler ve Kaftanoğlu 2005; Katırcıoğlu ve Mercan 2006; Ünlü ve ark. 2008; Soylu ve ark. 2008; Çelemler ve Salih 2009; Sarıkaya 2009; Çelemler 2010; Gülçin ve ark. 2010; Erdoğan ve ark. 2011) bulunmaktadır. Ancak, fenolik madde miktar analizinin yapıldığı ve ulaşılabildiğimiz çalışmaları incelediğimizde, Erdoğan ve ark. (2011)'nin likit kromatografi ile Bingöl, Rize, Tekirdağ ve Van'dan topladıkları birer propolis numunelerinde kafeik asit, gallik asit, *p*-kumarik asit ve luteolin miktarlarını belirlemiştir. Popova ve ark. (2005) yine Türkiye propolislerinde gaz kromatografi ile yaptıkları bir araştırmada, *p*-kumarik asit ve ferulik asitin yüksek düzeylerde bulunduğunu bildirmektedir. Bu ve benzer çalışmaların kapsamının artırılması gerekmektedir. Brezilya gibi bazı ülkelerin propolislerinde fenolik maddeler, miktarları ve etkileri çok fazla araştırılmıştır. Bu nedenle Brezilya'nın bazı bölgelerinde propolis fazla üretilmekte ve satılmaktadır (Bankova ve ark. 1992; Bankova ve ark. 1998; Marcucci ve ark. 2001; Popova ve ark. 2007; Seidel ve ark. 2008). Brezilya'nın güneyindeki Parana Eyaleti'nde, her yıl yaklaşık olarak 37 ton propolis, 8 bin ton bal ve 900 ton balmumu üretilmekte ve 15 milyon Amerikan doları gelir elde edilmektedir (De Castro 2001). Türkiye'de de bu çalışmaların artırılması ve daha kapsamlı yapılması böyle bir potansiyel varsa ortaya konulmasını sağlayabilecektir.

İşte propoliste yararlı etkilere sahip olan yukarıdaki ve benzeri diğer maddelerin propolislerde olması ve belirli miktarlarda bulunması bu propolislerin kullanım amaçlarını ve kalitesini belirlemeye yardımcı olur. Görüldüğü üzere bilimsel çalışmalar sonucu propolisin insan sağlığı üzerinde yararlı etkilere neden olan pek çok biyo-aktif madde ve etkileri ortaya çıkarılmaktadır ve bu çalışmalar

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

halen devam etmektedir. Bu nedenle, Türkiye'nin farklı bölgelerindeki propolislerin kimyasal analizlerinin yapılmasıyla propolisin hangi amaçlar için kullanılabilirliği bilinebilecek ve böylece propolis tüketicileri daha doğru ve bilinçli olarak yönlendirilebilecektir. Aynı şekilde propolis üretimi yapan ve gelir elde eden arıcı ve üreticilerin de propolis analizlerini belirtilen maddeler açısından yaptırımları durumunda hem sattıkları propolisin kalitesini daha iyi bilebilecek ve değerini belirleyebilecek hem de tüketicilere daha doğru ürün verilebilecektir.

SONUÇ

Propolisin yararlı etkileri yanında istenmeyen etkilerinin de bulunabileceği bilinmelidir. Türkiye arıcılık potansiyeli yüksek olan bir ülkedir. Propolis bir arı ürünüdür, ülkemiz doğal yapısı ve bitki çeşitliliği nedeniyle farklı propolislere sahip olma ve üretebilme potansiyeline sahiptir. İnsan sağlığına destek amacıyla kullanılacak propolislerin yararlı fenolik bileşikler bakımından içerik analizlerinin yapılmasıyla propolisler daha doğru kullanılabilir ve insan sağlığına katkısı daha fazla olabilecektir. Sonuç olarak ülkemizdeki farklı propolis çeşitleri ve içerdikleri yararlı maddelerin net ve kapsamlı bir şekilde belirlenmesi arıcılarımızın ellerindeki propolisin kalitesini belirlemesine ve tüketiciler açısından da kullanım amacının daha iyi bilinmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca ülkemizin potansiyel propolis çeşitliliğinin ortaya tam olarak konabilmesi için propolislerde bulunan yararlı fenolik bileşikler ve miktarlarıyla ilgili çalışmaların Türkiye çapında ve daha da detaylandırılarak devam ettirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Abdel-Wahab, M.H., El-Mahdy, M.A., Abd-Ellah, M.F., Helal, G.K., Khalifa, F., Hamada, F.M. 2003. Influence of p-coumaric acid on doxorubicin-induced oxidative stress in rat's heart, *Pharmacol. Res.*, 48:461-465.

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 Chem.*, 101: 1383-1392.

Akao, Y., Maruyama, H., Matsumoto, K., Ohguchi, K., Nishizawa, K., Sakamoto, T., Araki, Y., Mishima, S., Nozawa, Y. 2003. Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biol. Pharm. Bull.*, 26: 1057-1059.

Bankova, V., Boudourova, K.G., Popova, S. 1998. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *J. Essent. Oil Res.*, 10: 693-696.

Bankova, V., Dyulgerov A., Popov S., Evstatieva L., Kuleva L., Pureb O., Zamjansan Z. 1992. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia phenolic composition and plant origin. *Apidologie*, 23: 79-85.

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

Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S. 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother. Res.*, 15: 561-571.

Barros, M.P., Lemos, M., Maistro, E.L., Leite, M.F., Sousa, J.P., Bastos, J.K., Andrade, S.F., 2008. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian green propolis. *J. Ethnopharmacol.*, 120: 372-377.

Bonvehi, J.S., Coll F.V. 2000. Study on propolis quality from China and Uruguay. *Zeitschrift für Naturforsch C*, 55: 778-784.

Burdock, GA. 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food. Chem. Toxicol.*, 36: 347-363.

Calderon-Montano, J.M., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C., Lopez-Lazaro, M.A. 2011. Review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 11: 298-344.

Chao, C.L., Weng, C.S., Chang, N.C., Lin, J.S., Kao, S.T., Ho, F.M. 2010. Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia. *Nutrition Research*, 30: 858-864.

Chen, A.Y., Chen, Y.C., 2013. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem.*, 138:2099-107

Choi, Y.M., Noh, D.O., Cho, S.Y., Suh, H.J., Kim, K.M., Kim, J.M. 2006. Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT-Food Sci. Technol.*, 39: 756-761.

Chung, T.W., Moon, S.K., Chang, Y.C., Ko, J.H., Lee, Y.C., Cho, G., Kim, S.H., Kim, J.G., Kim, C.H. 2004. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *FASEB J.*, 18: 1670-1681.
- Cushnie, T.P.T., Lamb A.J. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 26: 343-356.
- Çelemlı, Ö.G., Salih B. 2009. GC-MS Analysis of propolis samples from 17 different regions of Turkey, four different regions of Brazil and one from Japan. *Mellifera*, 9: 19-28.
- Çelemlı, Ö.G. 2010. Tekirdağ bölgesi propolis örneklerinin flavonoid, karboksilik asit ve türevlerinin izolasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve mikroskopik analizi, (Doktora tezi), Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı.
- De Castro, S.L. 2001. Propolis: Biological and pharmacological activities. therapeutic uses of this bee-product. *ARBS Ann. Rev. Biomed. Sci.*, 3, 49-83.
- Du, G., Jin, L., Han, X., Song, Z., Zhang, H., Liang, W. 2009. Naringenin: a potential immunomodulator for inhibiting lung fibrosis and metastasis. *Cancer Research*, 69: 3205-3212.
- Erdogan, S., Ates B., Durmaz G., Yilmaz I., Seckin T. 2011. Pressurized liquid extraction of phenolic compounds from Anatolia propolis and their radical scavenging capacities. *Food Chem. Toxicol.*, 49: 1592-1597.
- Fesen, M.R., Pommier, Y., Leteurtre, F., Hiroguchi, S., Yung, J., Kohn, K.W. 1994. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem. Pharmacol.*, 48: 595-608.
- Fischer, G., Conceição, F.R., Leite, F.P.L., Dummer, L.A., Vargas, G.D., Hübner, S. O., Delagostin, O. A., Paulino, N., Paulino, A. S., Vidor, T. 2007. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine*, 25: 1250-1256.
- Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P., Simonetti, P. 2007. Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 45: 390-399.
- Gekker, G., Hu, S., Spivak, M., Lokensgard, J.R., Peterson, P.K. 2005. Anti- HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. *J. Ethnopharmacol.*, 102: 158-163.
- Ghisalberti, E.L. 1979. Propolis. *Bee World*, 60: 59-84,
- Gülçin, I., Bursal, E., Şehitoğlu, M.H., Bilsel, M., Gören, A.C. 2010. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food. Chem. Toxicol.*, 48: 2227-2238.
- Harish, Z., Rubinstein, A., Golodner, M., Elmaliyah, M., Mizrahi, Y. 1997. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 23: 89-96.
- Hu, F., Hepburn, H.R., Li, Y., Chen, M., Radloff, S.E., Daya, S. 2005. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J. Ethnopharmacol.*, 100: 276-283.
- Isla, M.I., Zampini, I.C., Ordóñez, R.M., Cuello, S., Juárez, B.C., Sayago, J.E., Moreno, M.I., Alberto, M.R., Vera, N.R., Bedascarrasbure E., Alvarez A., Ciocchini F., Maldonado L.M. 2009. Effect of seasonal variations and collection form on antioxidant activity of propolis from San Juan, Argentina. *J. Med. Food*, 12: 1334-1342.
- Janbaz, K.H., Saeed, S.A., Gilani, A.H. 2002. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl4-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, 73: 557-563.
- Jiang, L., Fang, G., Zhang, Y., Cao, G., Wang, S. 2008. Analysis of flavonoids in propolis and Ginkgo biloba by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 56: 11571-11577.
- Kamalakkannan, N., Prince, P.S.M. 2006. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 98: 97-103.
- Kampa, M., Alexaki, V.I., Notas, G., Nifli, A.P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., Bakogeorgou, E., Kouimtzoglou, E., Blekas, G., Boskou, D. et al. 2004. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Res.*, 6: 63-74.
- Kanski, J., Aksenova, M., Soyanova, A., Butterfield, D.A. 2002. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *J. Nutr. Biochem.*, 13: 273-281.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S. 2002. GC-MS analysis of propolis samples from two different regions of Turkey. *Z. Naturforsch.*, 57: 905-909.
- Katircioğlu, H., Mercan, N. 2006. Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different regions. *African Journal of Biotechnology*, 5: 1151-1153.
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., Shen, H.M. 2008. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Curr. Cancer Drug Tar.*, 8: 634-646.
- Liu, R., Gao, M., Yang, Z.H., Du, G.H. 2008. Pino-cembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia-reperfusion both in vivo and in vitro. *Brain Res.*, 24: 104-115.
- Long, X., Fan, M., Bigsby, R.M., Nephew, K.P. 2008. Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor-A-dependent and estrogen receptor-A-independent mechanisms. *Mol. Cancer Ther.*, 7: 2096-2108.
- Marcucci, M.C., Ferreres, F., Viguera, C.G., Bankova, V.S., De Castro, S.L., Dantas, A.P., Valente, P.H.M., Paulino, N. 2001. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J. Ethnopharmacol.*, 74: 105-112.
- Márquez, N., Sancho, R., Macho, A., Calzado, M.A., Fiebich, B.L., Muñoz, E. 2004. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 308: 993-1001.
- Mendonça, I.C.G., Medeiros, M.L.B.B., Penteadó, R.A.P.M., Parolia, A., Porto, I.C.C.M. 2013. An overview of the toxic effects and allergic reactions caused by propolis. *PharmacologyOnline*, 2: 96-105.
- Menniti-Ippolito, F., Mazzanti, G., Vitalone A, Firenzuoli, F., Santuccio, C. 2008. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug Saf.*, 31: 419-423.
- Narayana, K.R., Reddy, M.S., Chaluvadi, M.R., Krishna, D.R. 2001. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J. Pharmacology*, 33: 2-16.
- Okutan, H., Ozcelik, N., Yilmaz, H.R., Uz, E. 2005. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin. Biochem.*, 38: 191-196.
- Orsi, R.O., Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Fernandes Jr, A., Bankova, V. 2006. Synergistic effect of propolis and antibiotics on the Salmonella Typhi. *Braz. J. Microbiol.*, 37: 108-112.
- Pandey, K.B., Rizvi, S.I. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2: 270-278.
- Paulino, N., Teixeira, C., Martins, R., Scremin, A., Dirsch, V.M., Vollmar, A.M., Abreu, S.R., De Castro, S.L., Marcucci, M.C. 2006. Evaluation of the analgesic and antiinflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Medica*, 72: 899-906.
- Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., Bankova, V. 2005. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12: 221-228.
- Popova, M.P., Bankova, V.S., Bogdanov, S., Tsvetkova, I., Naydenski, C., Marcuzzan, L.G., Sabatini, A.G. 2007. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*, 38: 306-311.
- Popova, M., Bankova, V., Chimov, A., Silva, M.V. 2002. A scientific note on the high toxicity of propolis that comes from Myroxylon balsamum trees. *Apidologie*, 33: 87-88.
- Quiroga, E.N., Sampietro, D.A., Soberon, J.R., Sgariglia, M.A., Vattuone, M.A. 2006. Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles. *J. Appl. Microbiol.*, 101: 103-110.
- Raina, K., Rajamanickam, S., Deep, G., Singh, M., Agarwal, R., Agarwal, C. 2008. Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in TRAMP mice. *Mol. Cancer Ther.*, 7: 1258-1267.
- Sahinler, N., Kaftanoglu, O. 2005. Natural product propolis: chemical composition. *Nat. Prod. Res.*, 19: 183-188.
- Sarıkaya, A.O. 2009. Kestane bal ve propolisinin fenolik asit kompozisyonu ve antioksidan özelliğinin belirlenmesi, (Yüksek lisans tezi), Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Scifo, C., Cardile, V., Russo, A., Consoli, R., Vancheri, C., Capasso, F., Vanella, A., Renis,

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- M. 2004. Resveratrol and propolis as necrosis or apoptosis inducers in human prostate carcinoma cells. *Oncol. Res.*, 14: 415–426.
- Seidel, V., Peyfoon, E., Watson, D.G., Fearnley, J. 2008. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother Research.*, 22: 1256-1263.
- Sforcin, J.M., 2007. Propolis and the immune system: a review. *J. Ethnopharmacol.*, 113: 1-14.
- Silici, S., Kutluca, S. 2005. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *J. Ethnopharmacol.*, 99: 69-73.
- Silici, S. 2003. Propolisin bazı antimikrobiyal ve farmakolojik aktiviteleri üzerine bir araştırma (Doktora tezi), Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Anabilim Dalı.
- Silici, S., Koc, A.N. 2006. Comparative study of in vitro methods to analyse the antifungal activity of propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. *Lett. Appl. Microbiol.*, 43: 318–324.
- Sorkun, K., Stler, B., Salih, B. 2001. Determination of chemical composition of Turkish propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, 56: 666-668.
- Sova, M. 2012. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.*, 12: 749-767.
- Soylu, E.M., Özdemir, A.E., Ertürk, E., Şahinler, N., Soylu, S. 2008. Chemical composition and antifungal activity of propolis against *Penicillium digitatum*. *Asian J. Chem.*, 20: 4823-4830.
- Su, Z.Z., Lin, J., Grunberger, D., Fisher, P.B. 1994. Growth suppression and toxicity induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type-5 adenovirus-transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. *Cancer Res.*, 54: 1865–1870.
- Szliszka, E., Czuba, Z.P., Domino, M., Mazur, B., Zydowicz, G., Krol, W. 2009. Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules*, 14: 738-754.
- Trusheva, B., Trunkova, D., Bankova, V. 2007. Different extraction methods of biologically active components from propolis: a preliminary study. *Chem. Cen. J.* 7: 1-13.
- Tsai, S.J., Huang, C.S., Mong, M.C., Kam, W.Y., Huang, H.Y., Yin, M.C. 2012. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *J. Agric. Food Chem.*, 60: 514–521.
- Ünlü, G.V., Silici, S., Ünlü, M. 2008. Composition and in vitro antimicrobial activity of Populus buds and poplar-type propolis. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 24: 1011–1017.
- Vafeiadou, K., Vauzour, D., Lee, H.Y., Rodriguez-Mateos, A., Williams, R.J., Spencer, J.P.E. 2009. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch. Biochem. Biophys.*, 484: 100–109.
- Velazquez, C., Navarro, M., Acosta, A., Angulo, A., Dominguez, Z., Roble, R., Robles-Zepeda, R., Lugo, E., Goycoolea, F.M., Velazquez, E.F. et al. 2007. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *J. Appl. Microbiol.*, 103: 1747–1756.
- Velikova, M., Bankova, V., Marcucci, M., Tsvetkova, I., Kujungiev, A. 2000. Chemical Composition and Biological Activity of Propolis from Brazilian Meliponinae. *Z. Naturforsch. C.*, 55: 785-789.
- Wollenweber, E., Hausen, B.M., Greenaway, W. 1990. Phenolic constituents and sensitizing properties of propolis, poplar balsam and balsam of Peru. *Bull. Groupe Polyphenols*, 15: 112–120.
- Xiang, D.B., Wang, D., He, Y.J., Xie, J., Zhong, Z.Y., Li, Z.P. 2006. Caffeic acid phenethyl ester induces growth arrest and apoptosis of colon cancer cells via the betacatenin/T-cell factor signaling. *Anticancer Drugs*, 17: 753–762.

EXTENDED ABSTRACT

Goal: The goal of this review was to evaluate propolis, importance for health and determination of quality of propolis, and evaluate for Turkey.

Introduction: Propolis (bee glue) is a resinous material collected by honeybees from buds and cracks in the bark of certain plants, mainly from poplar, beech, horse chestnut, birch, and conifer trees. Bees mix this substance with beeswax and bee enzyme they release during the propolis collection. Propolis has antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, antitumoral, antioxidant, analgesic, immunomodulatory, tissue regeneration, anti-ulcer, local anesthetic and antiseptic effects related to its chemical components and as well as its origin.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

These effects of propolis are associated mainly phenolic compounds such as flavonoids and derivatives of hydroxycinnamic acids. Recently, propolis has also been extensively used in the food industry as an additive for health foods, beverages and nutritional supplements to improve health and prevent diseases. Although propolis has useful effects for human health, propolis may cause adverse effects. The allergic reactions are generally related to dermatological or respiratory symptoms. The unusual side effects known to be associated with propolis are irritations of the skin or mucous membranes where it is used. Propolis may also cause kidney, liver, heart and lung damage when consumed in higher quantities for a long period.

Raw propolis contains impurities such as wood, wax, pollen and even dead bees, so that it is necessary for a macroscopic observation of the sample in order to eliminate and to purify it before preparation of extracts. The most often utilized solvent is ethanol containing a different percent of water, 70% ethanol was found to extract most of the active components of propolis but not waxes, which is how propolis is usually used in medicine. The functional properties of propolis depend on its chemical constituents, which may vary according to season, geography, and plant sources. The main function-

al/useful chemicals of propolis were galangin, quercetin, kaempferol, gallic acid, naringenin, pinocembrin, apigenin, cinnamic acid, luteolin, *p*-coumaric acid, caffeic acid, cafeic acid phenyl ester, ferulic acid, rutin, hesperidin, chrysin and genkwanin. These chemicals have different pharmacological effects and they should be determined as qualitative and quantitative by liquid and gas chromatography in propolis for the decide propolis quality. There is lack of data what kind of useful chemicals and concentrations the propolis in Turkey has.

Conclusion: To determine propolis quality, is important for propolis users, such as companies producing propolis preparations, to know the characteristic concentrations of the certain flavonoids and phenolic acids constituents of the propolis type to guarantee a good quality product and a reasonable degree of pharmacological/biological activities, and to also know side effects. Turkish propolis researchers, beekeepers and companies producing propolis preparations should also evaluate the therapeutic constituents of propolises from certain areas of Turkey, mainly certain flavonoids and phenolic acids, which have been reported to have multiple pharmacological/biological effects.