





Araştırma Makalesi
10.32707/ercivet.1773359

Künye:

Cilt: 23(1)

Yıl: 2026

Sayfa: 69-80

 Sevtap KABALI^{a*}
 Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT^b
 Neslihan ÖNER^c
 Ayça KARA^d

^a Öğr. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs
Üniversitesi,
sevtap.kkurtaran@omu.edu.tr

^b Doç. Dr., Ondokuz Mayıs
Üniversitesi,
mehtap.sogut@omu.edu.tr

^c Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi,
neslihancelik@erciyes.edu.tr

^d Öğr. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi,
aycakara@erciyes.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Geliş Tarihi: 29/08/2025

Kabul Tarihi: 9/04/2026

Atıf:

Kabalı S, Ünlü Söğüt M, Öner N, Kara A. Aflatoksin B1 maruziyeti sonucu propolis takviyesinin duodenum dokusundaki inflamatuvar parametreler üzerine etkisi: Bir hayvan çalışması. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2026; 23(1), 69-80.
<https://doi.org/10.32707/ercivet.1773359>

Screened by

 iThenticate[®]
for Authors & Researchers



Except where otherwise noted, content in this article is licensed under a Creative Commons 4.0 International license. Icons by Font Awesome.

Aflatoksin B1 Maruziyeti Sonucu Propolis Takviyesinin Duodenum Dokusundaki İnflamatuvar Parametreler Üzerine Etkisi: Bir Hayvan Çalışması

Öz

Aflatoksin B1 (AFB1), hem insan hem de hayvanlarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen güçlü bir mikotoksindir. Propolisin çeşitli toksinlere karşı koruyucu etkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, AFB1 maruziyetine bağlı intestinal inflamasyon üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, AFB1'ye maruz bırakılan ratlarda propolis takviyesinin duodenum dokusundaki inflamatuvar yanıt ve oksidatif hasar üzerine olası koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Deney planına göre, 32 erkek Sprague Dawley rat, dört gruba ayrılmıştır: Kontrol, AFB1 (25 µg/kg/gün), Propolis (250 mg/kg/gün) ve AFB1+Propolis (25 µg/kg/gün AFB1+250 mg/kg/gün propolis). Yirmi sekiz günlük uygulama sonunda, duodenum dokusundaki inflamatuvar belirteçler enzim bağlı immünosorbent testi ile ölçülmüştür. Veriler GraphPad Prism yazılımı (versiyon 10.0, San Diego, CA, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. AFB1 grubunda interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) düzeyleri, propolis grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (P<0.05). AFB1+Propolis grubunda IL-6 ve NF-κB düzeyleri, AFB1 grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir (P<0.05). Ayrıca, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf-2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) düzeyleri AFB1 grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (P<0.05). Sonuç olarak, propolisin AFB1 maruziyetinin neden olduğu bağırsak inflamasyonu ve oksidatif stres üzerinde koruyucu etki gösterebileceği; bu etkinin inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu ve sitoprotektif mekanizmaların aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Aflatoksin B1, duodenum, inflamasyon, propolis



The Effect of Propolis Supplementation on Inflammatory Parameters in Duodenal Tissue Following Aflatoxin B1 Exposure: An Animal Study

Abstract

Aflatoxin B1 (AFB1) is a potent mycotoxin that can cause serious health problems in both humans and animals. Although there are numerous studies on the protective effects of propolis against various toxins, data on its effects on intestinal inflammation associated with AFB1 exposure are limited. The aim of this study was to evaluate the potential protective effects of propolis supplementation on the inflammatory response and oxidative damage in the duodenal tissue of rats exposed to AFB1. Thirty-two male Sprague Dawley rats were divided into four groups: Control, AFB1 (25 µg/kg/day), Propolis (250 mg/kg/day), and AFB1+Propolis (25 µg/kg/day AFB1+250 mg/kg/day propolis). At the

end of the twenty-eight-day treatment period, inflammatory markers in duodenal tissue were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay. Data were analyzed using GraphPad Prism software (version 10.0, San Diego, CA, USA). In the AFB1 group, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and nuclear factor kappa B (NF- κ B) levels were significantly higher than in the propolis group ($P<0.05$). In the AFB1+Propolis group, IL-6 and NF- κ B levels were significantly lower than in the AFB1 group ($P<0.05$). Additionally, nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf-2) and heme oxygenase-1 (HO-1) levels were significantly lower in the AFB1 group compared to the other groups ($P<0.05$). Consequently, it is thought that propolis may have a protective effect on intestinal inflammation and oxidative stress caused by AFB1 exposure; this effect may occur through the modulation of inflammatory signalling pathways and activation of cytoprotective mechanisms.

Keywords: Aflatoxin B1, duodenum, inflammation, propolis



Giriş

Aflatoksinler, *Aspergillus* türü küfler tarafından üretilen ve en toksik mikotoksinler arasında yer alan bileşiklerdir. Hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bu toksinler, gıda güvenliği açısından da önemli bir risk oluşturmaktadır (Liu ve ark., 2025). Özellikle aflatoksin B1 (AFB1), yüksek toksisite düzeyi nedeniyle en çok araştırılan aflatoksin türevlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. AFB1 maruziyeti; sistemik toksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve immünotoksisite gibi çeşitli toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Sahin ve ark., 2022). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup 1A kanserojen olarak sınıflandırılan AFB1, insan sağlığı için ciddi bir tehdit unsuru olarak kabul edilmektedir (Huang ve ark., 2017).

AFB1, toksik özelliklerinin yanı sıra sindirim ve bağışıklık sistemlerini bozarak bağışıklık fonksiyonlarında zayıflamaya yol açabilmektedir (Li ve ark., 2024). Ayrıca, serbest oksijen radikallerinin üretimini ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak oksidatif stres ve intestinal inflamasyona neden olmaktadır (Cao ve ark., 2021). Güncel literatürde, AFB1'in sitotoksik özellikleri nedeniyle bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırabileceği, bariyer fonksiyonlarını bozabileceği ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirerek metabolik yollarda düzensizliklere yol açabileceği bildirilmektedir (Kabali ve ark., 2025; Zhou ve ark., 2019). Bu bağlamda, sentetik koruyucuların sınırlamaları ve potansiyel toksisiteyi dikkate alındığında (Das ve ark., 2019), AFB1'in zararlı etkilerini azaltabilecek veya bu etkilerle mücadelede kullanılacak güvenli ve etkili doğal ajanlara olan ilgi giderek artmaktadır (Pan ve ark., 2024). Ayrıca, bazı doğal bileşiklerin AFB1'in bağırsak dokusunda oluşturduğu oksidatif hasar ve inflammatuar yanıt üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceği de çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Liu ve ark., 2022; Pan ve ark., 2024).

Bal arıları (*Apis mellifera L.*) tarafından bitkilerden toplanan reçinemi bir madde olan propolis, zengin fenolik bileşik içeriği sayesinde belirgin antioksidan, anti-inflamatuar ve immünomodülatör özellikler göstermektedir (Xu ve ark., 2025). Literatürde yer alan birçok çalışmada, propolisin hem insan hem de hayvan hücrelerinde reaktif oksijen türlerini (ROS) elimine ederek sürdürülebilir ve etkili bir anti-inflamatuar ajan olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (Xu ve ark., 2025; Zuhendri ve ark., 2022). Ayrıca, toksikolojik modellemelerle gerçekleştirilen hayvan deneylerinde, propolisin bağırsak dokusunda pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltarak intestinal bariyer hasarını önleyici etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (Cui ve ark., 2022; Wang ve ark., 2018).

Bu doğrultuda, propolisin immünomodülatör özelliklerinin, AFB1 ile indüklenen immünosüpresyon ve oksidatif doku hasarının hafifletilmesinde terapötik bir potansiyel taşıyabileceği düşünülmektedir. Propolisin çeşitli toksinlere karşı koruyucu etkileri üzerine çalışmalar yapılmasına rağmen, AFB1 maruziyetiyle ilişkili intestinal inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini

inceleyen araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, AFB1'ye maruz bırakılan ratlarda propolis takviyesinin duodenum dokusunda meydana gelen inflamatuvar yanıt ve oksidatif hasar üzerindeki olası koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Bu çalışmada, 200-250 gram ağırlığında toplam 32 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley albino rat kullanılmıştır. Tüm deneysel uygulamalar, ARRIVE ve Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı rehberlerinin yönergelerine uygun şekilde ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2023/55 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları, rastgele şekilde her biri iki rat içerecek biçimde polikarbonat kafeslere yerleştirilmiştir. Hayvanlara deney süresince standart pelet yem ve musluk suyu *ad libitum* olarak sağlanmıştır. Çevresel koşullar; 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü, sabit sıcaklık ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) ve bağıl nem ($\%55 \pm 10$) düzeyinde olacak şekilde düzenlenmiştir.

AFB1

Toz formunda temin edilen AFB1 (5 mg, Cayman, Michigan, ABD), hayvanlar üzerinde minimum yan etkiye sahip olması nedeniyle 5 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan AFB1 çözeltisi, önceki literatür verileri doğrultusunda (Liew ve ark., 2022; Wang ve ark., 2016), günlük 25 µg/kg dozunda olacak şekilde 28 gün süreyle oral gavaj yoluyla ratlara uygulanmıştır. Bu dozun, gıdalarda yaklaşık 30–450 ppb aralığına karşılık geldiği ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireylerin bu düzeyde AFB1 maruziyeti yaşadığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016).

Propolis

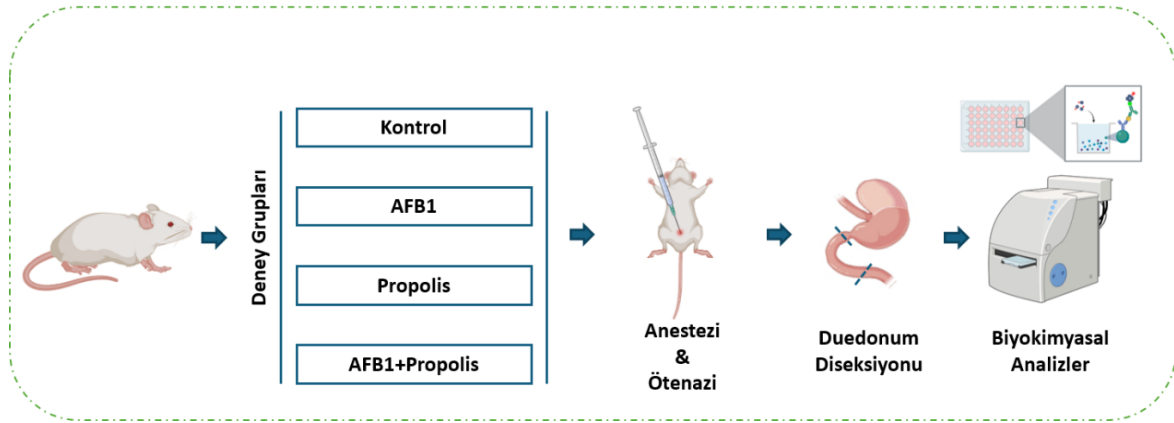
Bu çalışmada, Samsun'un Salıpazarı ilçesinden toplanan kahverengi ham propolis örneği kullanılmıştır. Ham propolis, Xue ve ark. (2019) tarafından bildirilen protokol doğrultusunda etanol ile ekstrakte edilmiştir. Etanol ekstraktı, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemiyle analiz edilmiş ve elde edilen fenolik bileşik içeriği Tablo 1'de sunulmuştur. Analiz sonuçları, propolisin başlıca kinik asit, fumarik asit, klorojenik asit (CGA), benzoik asit, kafeik asit, vanilik asit, kumarik asit, ferulik asit, kuersetin, narinjenin ve galangin gibi fenolik bileşiklerini içerdiğini ortaya koymuştur. Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda (Al-Salem ve ark., 2020; Doğanıyigit ve ark., 2020), ratlara 28 gün boyunca oral gavaj ile günlük 250 mg/kg propolis takviye edilmiştir.

Tablo 1. Propolis ekstraktında LC-MS/MS ile tanımlanan fenolik bileşikler

Fenolik Bileşikler	Konsantrasyon ng/mL
Kinik Asit	2683.9697
Fumarik Asit	2389.1864
Gallik Asit	147.9120
Siyanidin-3-o-glukozit	1819.2552
Klorojenik Asit	1718.2447
Kateşin	17.1751
Peonidin-3-o-glukozit	148.2484
4-Hidroksibenzoik Asit	2686.7663
Kafeik Asit	49483.7460
Vanilik Asit	3004.1509
Viteksin	44.1778
Ellagik Asit	99.0671
Hesperidin	249.7517
p-Kumarik Asit	31124.9127
Ferulik Asit	41525.3079
Vanilin	329.2110
Kuersetin	57654.7720
Apigenin	589.8101
Naringenin	234.4466

Çalışma Düzeni

Deney hayvanları her grupta sekiz adet olacak şekilde rastgele dört gruba ayrılmıştır. Bu gruplar şu şekilde düzenlenmiştir: Kontrol grubu (seyreltilmiş DMSO verilmiştir, 28 gün), AFB1 grubu (AFB1 25 µg/kg/gün oral gavaj), propolis grubu (propolis 250 mg/kg/gün oral gavaj) ve AFB1 (AFB1 25 µg/kg/gün oral gavaj)+propolis grubu (propolis 250 mg/kg/gün oral gavaj). Çalışmada kullanılacak rat sayısı ve grup planlaması, güç analizi ($\alpha=0.05$, $\beta=95\%$) kullanılarak belirlenmiştir (Liew ve ark., 2022). Örneklem büyüklüğünün hesaplanması için G*Power yazılımı (Versiyon 3.1.9.7, Düsseldorf, Almanya) kullanılmıştır. Çalışma düzeni Şekil 1'de sunulmuştur. Yirmi sekiz gün süren denemenin sonunda ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) ile derin anestezi altına alınan ratlar dekapite edilmiştir. Dekapitasyonun ardından, biyokimyasal analizler için ratların duodenum dokuları hızlıca diseke edilmiştir.



Şekil 1. Deney planı. AFB1: Aflatoksin B1.

Biyokimyasal Analizler

Bu çalışmada, duodenum dokularındaki inflamasyonu değerlendirmek amacıyla interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf-2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) seviyeleri, üreticinin protokolüne göre ticari olarak temin edilebilen sıçan ELISA kitleri (BT-LAB, Shanghai, Çin) kullanılarak analiz edilmiştir. Biyokimyasal analiz sonuçları, bir ELISA okuyucu (Thermo Fisher Multiskan GO, Japonya) kullanılarak 450 nm'de ölçülmüştür.

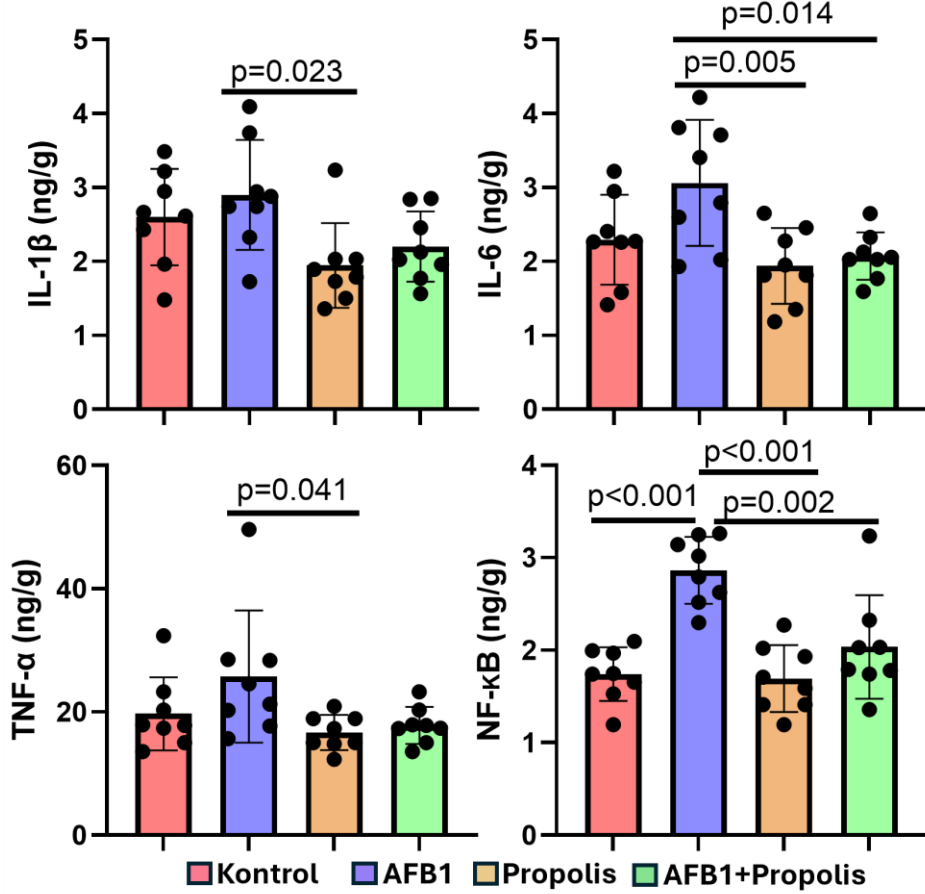
İstatistiksel Analizler

Veriler, GraphPad Prism yazılımı (Versiyon 10.0, San Diego, CA, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan değişkenler için ise Bonferonni post-hoc testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

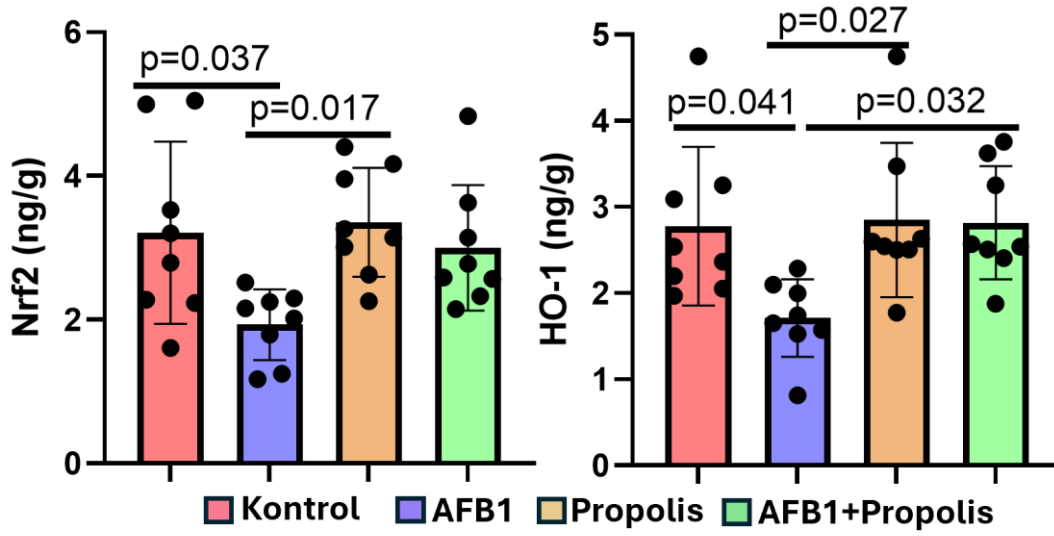
Deney gruplarının duodenum dokularındaki çeşitli inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması Şekil 2'de sunulmuştur. AFB1 uygulanan grupta IL-1 β düzeyi, yalnızca propolis verilen gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (AFB1: 2.89 ± 0.74 ng/g; Propolis: 1.94 ± 0.57 ng/g; $P=0.028$). Benzer şekilde, IL-6 düzeyinin de AFB1 grubunda hem propolis grubuna hem de AFB1 ile propolis uygulanan gruba kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (AFB1: 3.06 ± 0.5 ng/g; Propolis: 1.93 ± 0.51 ng/g; AFB1+Propolis: 2.07 ± 0.32 ng/g, $P<0.05$). TNF- α düzeyleri gruplar arasında benzerlik göstermekle birlikte, bu parametrenin AFB1 grubunda en yüksek seviyede olduğu

ve propolis grubunda AFB1 grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir (AFB1: 2.57 ± 0.10 ng/g; Propolis: 1.66 ± 0.28 ng/g; $P=0.049$). Ek olarak, NF- κ B düzeylerinin AFB1 grubunda, diğer tüm deney gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Kontrol: 1.74 ± 0.29 ng/g; AFB1: 2.86 ± 0.36 ng/g; Propolis: 1.69 ± 0.36 ng/g; AFB1+Propolis: 2.03 ± 0.55 ng/g; $P<0.05$).



Şekil 2. Duodenum dokularında pro-inflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi. IL-1 β : İnterlökin-1 β , IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , NF- κ B: Nükleer faktör kappa B. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edilmiştir (grup başına n = 8). Verileri analiz etmek için Kruskal-Wallis ve ardından Bonferonni post-hoc testi kullanılmıştır.

Şekil 3'te duodenum dokularında Nrf2 ve HO-1 düzeylerine ilişkin karşılaştırmalı veriler sunulmuştur. Buna göre, AFB1 grubunda Nrf2 düzeyi, kontrol ve propolis gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Kontrol: 3.21 ± 1.26 ng/g; AFB1: 1.93 ± 0.49 ng/g; Propolis: 3.35 ± 0.75 ng/g; $P<0.05$). AFB1+Propolis grubunda Nrf2 düzeylerinde artış eğilimi gözlemlenmiş olmakla birlikte, bu artış AFB1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (AFB1+Propolis: 3.00 ± 0.87 ng/g). Benzer şekilde, HO-1 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, AFB1 grubunda bu parametrenin diğer deney gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Kontrol: 2.77 ± 0.92 ng/g; AFB1: 1.71 ± 0.45 ng/g; Propolis: 2.84 ± 0.89 ng/g; AFB1+Propolis: 2.81 ± 0.65 ng/g; $P<0.05$).



Şekil 3. Duodenum dokularında Nrf2 ve HO-1 düzeylerinin değerlendirilmesi. Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör, HO-1: Hem oksijenaz-1. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edilmiştir (grup başına n = 8). Verileri analiz etmek için Kruskal-Wallis ve ardından Bonferonni post-hoc testi kullanılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

AFB1'in çevrede yaygın olarak bulunması ve hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde ciddi toksik etkileri nedeniyle, bu toksine maruziyet geniş çaplı bir güvenlik endişesi ve halk sağlığı açısından riske yol açmaktadır (Li ve ark., 2023). İnsan sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturan AFB1'in detoksifikasyonu ve inaktivasyonu için bazı kimyasal, fiziksel ve biyolojik yöntemler geliştirilmiş olmasına rağmen aflatoksikozis tedavisi için etkili ilaçlar hâlâ bulunmamaktadır (Li ve ark., 2023; Nazhand ve ark., 2020). Önceki çalışmalarda AFB1'in farklı dokulardaki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli antioksidan bileşikler, probiyotikler veya farklı detoksifikasyon ajanları incelenmiş olup sunulan çalışma AFB1 maruziyetinin duodenum dokusunda propolisin inflamatuvar yanıt ve oksidatif hasar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Literatürde AFB1 maruziyetinin pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ekspresyonunu artırdığına ve pro-inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu düzenleyen temel bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonunu tetiklediğine yönelik çalışmalar yer almaktadır. Bu kapsamda, sunulan çalışmada elde edilen verilerin literatür ile uyumlu şekilde ratlarda AFB1 maruziyetinin duodenum dokusunda belirgin bir pro-inflamatuvar yanıt oluşturduğu; IL-1 β , IL-6, TNF- α ve oksidatif stres koşullarında aktive olan NF- κ B düzeylerinde anlamlı artışlarla ortaya konmuştur. Li ve ark. (2023) tarafından AFB1'in jejunum dokusunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, Zhang ve ark. (2024) AFB1 maruziyetinin jejunumda lipopolisakkarit (LPS), IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerini anlamlı düzeyde artırdığını ve bu etkinin NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Albadrani ve ark. (2024) da AFB1'in IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğunu rapor etmiştir. Bu veriler, farklı deneysel modellerde (rat, tavşan, fare) ve bağırsak segmentlerinde (jejunum, duodenum) AFB1'in benzer pro-inflamatuvar sitokin yanıtları tetiklediğini göstermektedir. Bu kapsamda, sunulan çalışmada elde edilen veriler Albadrani ve ark. (2024) 'nın bulguları ile uyumlu şekilde; AFB1 maruziyetinin duodenum dokusunda belirgin bir pro-inflamatuvar yanıt oluşturduğunu IL-1 β , IL-6, TNF- α ile NF- κ B düzeylerindeki anlamlı artışlarla ortaya koymaktadır.

Önceki çalışmalar (Li ve ark., 2022; Owumi ve ark., 2022), bazı doğal bileşiklerin AFB1 kaynaklı inflamatuvar yanıtı hafifletebildiğini göstermektedir. AFB1'e maruz bırakılan deney hayvanlarında propolis takviyesinin duodenum dokusu üzerindeki etkilerini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu durum, propolisin bağırsak segmentleri üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerinin hâlen tam olarak aydınlatılmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, propolisin majör biyoaktif bileşenleri arasında yer alan kafeik asit (Owumi ve ark., 2022), CGA (Wang ve ark., 2023) ve kuersetin (Tao ve ark., 2023) gibi fenolik bileşiklerin inflamasyonun azaltılması ve oksidatif stresin iyileştirilmesi üzerine etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Bu bulgular, propolisin AFB1 ile ilişkili duodenum hasarını azaltma potansiyeline sahip olabileceğini desteklemekte ve sunulan çalışmanın özgün katkısını güçlendirmektedir. Owumi ve ark. (2022) tarafından yürütülen, ratlarda AFB1 maruziyetinde polifenolik bir sekonder metabolit olan kafeik asidin etkisinin değerlendirildiği çalışmada, IL-1 β , nitrik oksit seviyeleri ve pro-inflamatuvar enzim aktivitelerinde azalma; anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyinde belirlenen artış ile inflamatuvar yanıtın anlamlı düzeyde hafiflediği bildirilmiştir. Literatürde AFB1 maruziyetinde kurkumin takviyesinin etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar (Li ve ark. 2022; Pan ve ark., 2024) mevcuttur. Arbor Acres broylerlerde AFB1 maruziyetinde kurkuminin etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; karaciğer dokusunda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) düzeylerinde azalma tespit edilmiş ve kurkuminin AFB1 kaynaklı inflamasyonu, inflamatuvar gen ekspresyonunu ve pro-inflamatuvar sitokin içeriklerini baskılayarak hafifletebileceği ortaya konmuştur (Li ve ark., 2022). Ördeklerde yürütülen bir diğer çalışmada (Pan ve ark., 2024); AFB1 ile indüklenen inflamasyon sonucu ileumda TNF- α , IL-1 β ve NF- κ B düzeylerinde anlamlı artış saptanırken kurkumin takviyesinin nükleotid oligomerizasyon alanı (NOD)-benzeri reseptör ailesi, pirin domain içeren 3 (NLRP3) inflamazomu ile toll-benzeri reseptör 4 (TLR4)/NF- κ B yolaklarını düzenleyerek histolojik hasarı, mikrobiyota bozukluklarını ve AFB1 kaynaklı pro-inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde iyileştirdiği tespit edilmiştir (Pan ve ark., 2024). Benzer bulgular Jin ve ark. (2021) tarafından ördekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada AFB1 uygulamasının ileumda ciddi morfolojik hasara, plazmada AFB1-DNA adüktlerinin artışına, oksidatif stres ve inflamasyona yol açtığı diyete eklenen kurkumin desteğinin bu olumsuz etkileri hafifleterek bağırsak yapısını koruduğu, plazmadaki AFB1-DNA adükt düzeylerini azalttığı ayrıca TNF- α , IL-6, NF- κ B, Nrf2 ve HO-1 düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu, bu koruyucu etkinin Nrf2-Antioksidan yanıt elemanı (ARE) sinyal yolunun aktivasyonu ve NF- κ B sinyal yolunun baskılanması yoluyla gerçekleştiği belirtilmiştir. Çalışma, doğal biyoaktif bileşiklerin antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde AFB1'in bağırsak dokusunda oluşturduğu akut hasara karşı etkili bir koruma sağlayabileceğini desteklemektedir. Bu bilgilere benzer şekilde propolisin de içerdiği flavonoid ve polifenolik bileşenler aracılığıyla Nrf2/ARE sinyal yolunu aktive ederek antioksidan savunmayı güçlendirebileceği ve NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak inflamatuvar yanıtı azaltabileceği düşünülmekte, böylece AFB1 kaynaklı bağırsak hasarına karşı önemli bir koruyucu aday olarak öne çıkmaktadır. Sunulan bu çalışmada propolis uygulamasının özellikle duodenum dokusunda IL-6 ve NF- κ B düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Duodenum, AFB1'in ilk temas ettiği ve toksinin biyoyararlanımının başladığı bölge olduğu için inflamatuvar yanıtın modülasyonu açısından kritik bir segmenttir (Li ve ark., 2022). Bu nedenle elde edilen bulgular, propolisin bağırsak mukozasında pro-inflamatuvar sinyal yollarını baskılayarak AFB1 kaynaklı hücrel stres yanıtını hafifletebileceğine işaret etmektedir. Bu sonuçlar, propolisin yalnızca sistemik değil, gastrointestinal düzeyde de belirgin anti-inflamatuvar ve sitoprotektif bir etki oluşturabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Altyar ve ark. (2023) çalışmasında morinin AFB1'in neden olduğu akut hepatik ve kardiyak toksisiteye karşı güçlü koruyucu etkiler sergilediği ve özellikle yüksek dozda (30 mg/kg) uygulandığında oksidatif stres, inflamasyon ve doku hasarı belirteçlerini anlamlı düzeyde azalttığını belirlemişlerdir Benzer şekilde Xu ve ark. (2023) da humik asitlerin AFB1 kaynaklı karaciğer hasarını

bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirerek, mikrobiyota kompozisyonunu yeniden şekillendirerek ve toksini absorbe ederek iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Wang ve ark. (2023)'nın çalışması ise CGA'nın hücresele düzeyde AFB1 sitotoksitesini azalttığını, bunun da reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonu, Nrf2/HO-1 sinyal yolunun aktivasyonu, inflamasyonun baskılanması ve mitokondriyal membran potansiyelinin korunması yoluyla gerçekleştiğini göstermiştir.

Ahmed ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada Arap zambının, AFB1'in neden olduğu hepatik hasara karşı koruyucu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. AFB1 maruziyeti plazma malondialdehit (MDA) düzeyinde artışa, toplam antioksidan kapasite (TAK) ve glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinde azalmaya, ayrıca karaciğer dokusunda Nrf2 ve süperoksit dismutaz ekspresyonunun baskılanmasına yol açmıştır. Bunun yanı sıra apoptoz ve inflamasyon belirgin şekilde aktive olmuş, sitokrom c, kaspaz-3, TNF- α , IL-6, iNOS ve NF- κ B/p65 düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Ancak AG uygulaması bu oksidatif hasar, inflamasyon ve apoptotik süreçleri tersine çevirmiştir. Benzer şekilde, Cheng ve ark. (2023a)'nın çalışmasında CGA'nın AFB1'in hepatotoksik etkilerine karşı güçlü bir koruma sağladığını, CGA tedavisinin serum AST aktivitesini, karaciğer MDA düzeylerini ve pro-inflamatuar sitokin düzeylerini azalttığını; buna karşılık glutasyon ve katalaz (CAT) aktivitelerini artırdığını, ayrıca IL-10 mRNA ekspresyonunu yükselttiğini bildirmişlerdir.

Resveratrol ve glikozid türevi polidatin de AFB1'e karşı koruyucu etkilere sahiptir. Bu kapsamda resveratrol ile yürütölen çalışmada, ördek ileumunda Nrf2/Keap1 ve NF- κ B/NLRP3 sinyal yollarının modöasyonu ile AFB1-DNA adökt oluşumu ve oksidatif stresin azaldığı; polidatinin ise farelerde TNF- α , IL-6 ve NF- κ B ekspresyonunu düzenleyerek oksidatif stres ve DNA hasarını hafiflettiği belirlenmiştir (Yang ve ark., 2022; Demirkapi ve ark., 2023). Mostafa ve ark. (2021) ise AFB1'in akciğer dokusunda neden olduğu histopatolojik değişiklikler, proinflamatuar sitokin artışı ve oksidatif stres belirteçlerindeki bozulmanın yeşil çay özütü ile anlamlı şekilde iyileştiğini rapor etmiştir.

Liu ve ark. (2022) çalışmasında melatonin desteği ile AFB1'in indölediği karaciğer hasarının, bağırsak-karaciğer eksenini üzerinden belirgin biçimde hafiflediği, melatoninin, bağırsak epitel bariyer bütönlüğünü sıkı bağlantı proteinleri (zonulin-1, occludin, claudin-1) ekspresyonunu artırarak güçlendirdiği, bağırsak geçirgenliğini azalttığını ve bunun sonucunda bağırsak kaynaklı LPS translokasyonunu sınırladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, melatonin, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda yeniden şekillenmeye yol açmış ve hepatik TLR4/NF- κ B sinyal yolağını baskılayarak karaciğer inflamasyonunu azalttığını, bu koruyucu etkinin bağırsak mikrobiyotası ve intestinal farnesoid X reseptörü (FXR) aktivitesine bağımlı olduğu, antibiyotik tedavisi veya FXR inhibisyonu durumunda etkilerin ortadan kalktığını vurgulanmıştır. Bulgular, AFB1 toksitesine karşı konak savunmasının mikrobiyota-intestinal FXR-hepatik TLR4 sinyal eksenini üzerinden şekillendiğini ortaya koymaktadır.

Bu doğrultuda, farklı doğal biyoaktif bileşiklerin de AFB1'in bağırsak ve karaciğer üzerindeki toksik etkilerini hafifletmede etkili olabileceği çeşitli çalışmaları (Cheng ve ark. 2023b) desteklenmektedir. Nitekim Cheng ve ark. (2023b) tarafından yapılan çalışmada AFB1 maruziyetinin bağırsak epitel hücrelerinde oksidatif stres ve inflamasyona yol açarak ince bağırsakta morfolojik bozulma, sindirim fonksiyonlarında zayıflama ve bariyer bütönlüğünde kayıplara neden olduğu ortaya konmuştur. Araştırmada kullanılan polidatin desteği, AFB1 kaynaklı bu olumsuz etkileri tersine çevirerek bağırsak yapısını ve disakkaridaz aktivitelerini koruduğu, sıkı bağlantı proteinlerinin gen ekspresyonunu artırdığını, oksidatif stres ile inflamasyonu baskıladığı ve immün yanıtı düzenlediği, mitofaji ile ilişkilili gen ekspresyonlarını dengelediği bildirilmiştir. Bu bulgular, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip doğal biyoaktif bileşiklerin AFB1'in bağırsak dokusunda yol açtığı yapısal ve fonksiyonel hasarı önlemede önemli bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, güçlü

fenolik bileşenleri sayesinde oksidatif stresin azaltılması ve bağırsak bariyer fonksiyonunun korunmasında etkili olduğu bilinen propolisin de AFB1 ile ilişkili intestinal hasara karşı benzer koruyucu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada kurkumin, resveratrol veya melatonin gibi farklı doğal antioksidanların AFB1 toksisitesine karşı koruyucu etkiler gösterdiği literatür ile tutarlı olarak tartışılmış olsa da, bu bileşiklerin propolis gibi çok bileşenli, doğal bir polifenol karışımı içermediği unutulmamalıdır. Propolisin çoklu fenolik yapısı sayesinde hem Nrf2/ARE sinyal yolunu aktive ederek oksidatif stresi azaltması hem de NF-κB aktivitesini baskılayarak inflamatuvar yanıtı zayıflatması (Zulhendri ve ark., 2022), onu AFB1'e karşı potansiyel bir ajan hâline getirmektedir. Bu yönüyle propolis, literatürde sıklıkla tek bileşenli ajanlarla yapılan çalışmaların ötesinde, çoklu mekanizma üzerinden etki gösteren özgün bir biyolojik savunma bileşiği olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri olmakla birlikte bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. AFB1'e maruz kalan ratlarda propolis takviyesinin duodenum dokusu üzerindeki etkisinin planlı ve detaylı bir şekilde biyokimyasal olarak araştırılması bu çalışmanın güçlü yönleridir. Bununla birlikte, ileriki çalışmalarda propolis takviyesinin AFB1 kaynaklı duodenum dokusu üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için çalışma süresinin daha uzun soluklu olmasının ve farklı propolis dozlarının denenmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Bilgimiz dâhilinde, bu çalışma propolisin AFB1 maruziyeti ile ilişkili duodenum dokusundaki inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Sunulan çalışmada elde edilen bulgular propolis uygulamasının özellikle IL-6 ve NF-κB düzeylerini düşürerek inflamatuvar yanıtı hafiflettiğini ve bu yönüyle yeşil çay özütü, polidatin ve diğer polifenolik bileşiklerle elde edilen sonuçlarla paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, AFB1'in Nrf2 ve HO-1 düzeylerini baskıladığı, propolisin ise bu parametreleri kontrol değerlerine yakın seviyelere çıkardığı veya koruduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, propolisin AFB1'in neden olduğu bağırsak inflamasyonu ve oksidatif stres üzerinde koruyucu etki gösterebileceği; bu etkinin inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu ve sitoprotektif mekanizmaların aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, AFB1 maruziyeti sonrasında propolisin özellikle duodenum dokusundaki inflamatuvar belirteçler üzerindeki düzenleyici etkilerini ortaya koyması bakımından literatüre özgün ve önemli bir katkı sunmaktadır.



Hakem: Dış, Bağımsız.

Teşekkür:

PYO.SBF.1908.23.017 kodlu proje ile bu çalışmanın yapılmasındaki katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederiz.

Beyanname:

1. Özgünlük Beyanı:

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen PYO.SBF.1908.23.017 kodlu projeden özetlenmiştir. Bu projenin mevcut çalışmada kullanılmayan bazı verileri "Current Issues in Molecular Biology" dergisinde (ISSN: 1467-3037) "Alleviation of Aflatoxin B1-Induced Hepatic Damage by Propolis: Effects on Inflammation, Apoptosis, and Cytochrome P450 Enzyme Expression" başlığı ile makale olarak yayınlanmıştır.

2. Yazar Katkıları:

Fikir: SK,MÜS,NÖ,AK; **Kavramsallaştırma:** SK,MÜS,NÖ,AK; **Literatür Taraması:** SK,MÜS; **Veri Toplama:** SK,AK; **Veri İşleme:** SK; **Analiz:** SK; **Yazma - orijinal taslak:** SK,MÜS,NÖ,AK; **Yazma - inceleme ve düzenleme:** SK,MÜS,NÖ,AK.

3. Etik Kurul İzni:

Bu çalışma için etik kurul izni, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 10.08.2023 tarihli ve 55 numaralı kararı ile alınmıştır.

4. Finansman/Destek:

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

5. Çıkar Çatışması:

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

6. Üretken Yapay Zeka Beyanı:

Çalışmanın hiçbir safhasında yapay zeka araçlarından faydalanılmamıştır.

7. Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları:



KAYNAKÇA

Ahmed N, El-Rayes S, Khalil W, Abdeen A, Abdelkader A, Youssef M, Maher ZM, Ibrahim AN, Abdelrahman SM, Ibrahim SF, Abdelrahman D, Alsieni M, Elserafy OS, Ghamry HI, Emam HT, Shanab O. Arabic gum could alleviate the aflatoxin B1-provoked hepatic injury in rat: The involvement of oxidative stress, inflammatory, and apoptotic pathways. *Toxins (Basel)* 2022; 14: 605.

Albadrani GM, Altyar AE, Kensara OA, Haridy MA, Zaazouee MS, Elshanbary AA, Sayed AA, Abdel-Daim MM. Effects of alfa lipoic acid and coenzyme Q10 treatment on AFB1-induced oxidative, inflammatory, and DNA damages in rats. *Toxicon* 2024; 249:108083.

Al-Salem HS, Al-Yousef HM, Ashour AE, Ahmed AF, Amina M, Issa IS, Bhat RS. Antioxidant and hepatorenal protective effects of bee pollen fractions against propionic acid-induced autistic feature in rats. *Food Sci Nutr* 2020; 8(9):5114-27.

Altyar AE, Kensara OA, Sayed AA, Aleya L, Almutairi MH, Zaazouee MS, Elshanbary AA, El-Demedash FM, Abdel-Daim MM. Acute aflatoxin B1-induced hepatic and cardiac oxidative damage in rats: Ameliorative effects of morin. *Heliyon* 2023; 9(11).

Cao Q-q, Lin L-x, Xu T-t, Lu Y, Zhang C-d, Yue K, Huang S-c, Dong H-j, Jian F-c. Aflatoxin B1 alters meat quality associated with oxidative stress, inflammation, and gut-microbiota in sheep. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021; 225:112754.

Cheng K, Niu J, Song Z, Wang J, Zhang Y. Protective effects of polydatin on ileum injury in mice exposed to aflatoxin B1. *Toxicon* 2023a; 232:107203.

Cheng K, Niu J, Zhang J, Qiao Y, Dong G, Guo R, Zheng X, Song Z, Huang J, Wang J, Zhang Y. Hepatoprotective effects of chlorogenic acid on mice exposed to aflatoxin B1: Modulation of oxidative stress and inflammation. *Toxicon* 2023b; 231:107177.

Cui Y, Sun W, Li Q, Wang K, Wang Y, Lv F, Chen X, Peng X, Wang Y, Li j, Si H. Effects of Caulis spatholobi polysaccharide on immunity, intestinal mucosal barrier function, and intestinal microbiota in cyclophosphamide-induced immunosuppressive chickens. *Front Vet Sci* 2022; 9.

- Das S, Singh VK, Dwivedy AK, Chaudhari AK, Upadhyay N, Singh P, Sharma S, Dubey NK. Encapsulation in chitosan-based nanomatrix as an efficient green technology to boost the antimicrobial, antioxidant and in situ efficacy of *Coriandrum sativum* essential oil. *Int J Biol Macromol* 2019; 133:294-305.
- Demirkapi EN, Ince S, Demirel HH, Arslan-Acaroz D, Acaroz U. Polydatin reduces aflatoxin-B1 induced oxidative stress, DNA damage, and inflammatory cytokine levels in mice. *Environ Sci Pollut R* 2023; 30(27):70842-53.
- Doğanyığıt Z, Yakan B, Okan A, Silici S. Antioxidative role of propolis on LPS induced renal damage. *Eurobiotech J* 2020; 4:156-60.
- Huang MN, Yu W, Teoh WW, Ardin M, Jusakul A, Ng AWT, Boot A, Abedi-Ardekani B, Villar S, Myint SS, Othman R, Poon SL, Heguy A, Olivier M, Hollstein M, Tan P, Teh BT, Sabapathy K, Zavadil J, Rozen SG. Genome-scale mutational signatures of aflatoxin in cells, mice, and human tumors. *Genome Res* 2017; 27(9):1475-86.
- Jin S, Yang H, Jiao Y, Pang Q, Wang Y, Wang M, Feng X. Dietary curcumin alleviated acute ileum damage of ducks (*Anas platyrhynchos*) induced by AFB1 through regulating Nrf2-ARE and NF- κ B signaling pathways. *Foods* 2021; 10(6):1370.
- Kabalı S, Ünlü Söğüt M, Öner N, Kara A. Protective effects of propolis supplementation on aflatoxin B1-induced oxidative stress, antioxidant status, intestinal barrier damage, and gut microbiota in rats. *Mol Nutr Food Res* 2025; e70052.
- Li G, Wang H, Yang J, Qiu Z, Liu Y, Wang X, Yan H, He D. The protective effects of *Lactobacillus* SNK-6 on growth, organ health, and intestinal function in geese exposed to low concentration aflatoxin B1. *Poult Sci* 2024; 103(8):103904.
- Li Q, Zhang M, Sun J, Li Y, Zu S, Xiang Y, Jin X. Porcine β -defensin-2 alleviates aflatoxin B1 induced intestinal mucosal damage via ROS-Erk1/2 signaling pathway. *Sci Total Environ* 2023; 905:167201.
- Li S, Liu R, Xia S, Wei G, Ishfaq M, Zhang Y, Zhang X. Protective role of curcumin on aflatoxin B1-induced TLR4/RIPK pathway mediated-necroptosis and inflammation in chicken liver. *Ecotoxicol Environ Saf* 2022; 233:113319.
- Li C, Liu X, Wu J, Ji X, Xu Q. Research progress in toxicological effects and mechanism of aflatoxin B1 toxin. *PeerJ* 2022; 10: e13850.
- Liew W, Sabran M-R, Than L, Abd-Ghani F. Metagenomic and proteomic approaches in elucidating aflatoxin B 1 detoxification mechanisms of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota towards intestine. *Food Chem Toxicol* 2022; 160:112808.
- Liu B, Xia S, Xiao W, Yu X, Zhang J, Wei X, Long W, Shen B, Lv H. Exposure of pregnant and lactating parental mice to aflatoxin B1 promotes hepatotoxicity in offspring mice. *Arch Toxicol* 2025; 99(4):1517-29.
- Liu S, Kang W, Mao X, Ge L, Du H, Li J, Hou L, Liu D, Yin Y, Liu Y, Huang K. Melatonin mitigates aflatoxin B1-induced liver injury via modulation of gut microbiota/intestinal FXR/liver TLR4 signaling axis in mice. *J Pineal Res* 2022; 73(2):e12812.
- Mostafa HE-S, Allithy ANA, Abdellatif NA, Anani M, Fared SA, El-Shafei DA, El-Din AAA. Amelioration of pulmonary aflatoxicosis by green tea extract: An in vivo study. *Toxicol* 2021; 189:48-55.
- Nazhand A, Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Santini A. Characteristics, occurrence, detection and detoxification of aflatoxins in foods and feeds. *Foods* 2020; 9(5):644.
- Owumi SE, Irozuru CE, Arunsi UO, Oyelere AK. Caffeic acid protects against DNA damage, oxidative and

- inflammatory mediated toxicities, and upregulated caspases activation in the hepatorenal system of rats treated with aflatoxin B1. *Toxicon* 2022; 207:1-12.
- Pan H, Hu T, He Y, Zhong G, Wu S, Jiang X, Rao G, You Y, Ruan Z, Tang Z, Hu L. Curcumin attenuates aflatoxin B1-induced ileum injury in ducks by inhibiting NLRP3 inflammasome and regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Mycotoxin Res* 2024; 40(2):255-68.
- Sahin GA, Karabulut D, Unal G, Sayan M, Sahin H. Effects of probiotic supplementation on very low dose AFB1-induced neurotoxicity in adult male rats. *Life Sci* 2022; 306:120798.
- Tao W, Zhu W, Nabi F, Li Z, Liu J. Penthorum chinense Pursh compound flavonoids supplementation alleviates Aflatoxin B1-induced liver injury via modulation of intestinal barrier and gut microbiota in broiler. *Ecotoxicol Environ Saf* 2023; 255, 114805.
- Wang J, Tang L, Glenn TC, Wang J-S. Aflatoxin B1 induced compositional changes in gut microbial communities of male F344 rats. *Toxicol Sci* 2016; 150(1):54-63.
- Wang K, Jin X, Li Q, Sawaya ACHF, Le Leu RK, Conlon MA, Wu L, Hu F. Propolis from different geographic origins decreases intestinal inflammation and *Bacteroides* spp. populations in a model of DSS-induced colitis. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62(17):1800080.
- Wang Q, Liu T, Koci M, Wang Y, Fu Y, Ma M, Ma Q, Zhao L. Chlorogenic acid alleviated AFB1-induced hepatotoxicity by regulating mitochondrial function, activating Nrf2/HO-1, and inhibiting noncanonical NF- κ B signaling pathway. *Antioxidants* 2023; 12(12):2027.
- Xu P, Dong S, Luo X, Wei B, Zhang C, Ji X, Zhang J, Zhu X, Meng G, Jia B, Zhang J. Humic acids alleviate aflatoxin B1-induced hepatic injury by reprogramming gut microbiota and absorbing toxin. *Ecotoxicol Environ Saf* 2023; 259:115051.
- Xu X, Hu B, Qu X. Effects of propolis intake on endurance exercise and molecular signaling related to inflammation and oxidative stress. *Front Nutr* 2025; 12:1539701.
- Xue M, Liu Y, Xu H, Zhou Z, Ma Y, Sun T, Liu M, Zhang H, Liang H. Propolis modulates the gut microbiota and improves the intestinal mucosal barrier function in diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2019; 118:109393.
- Yang H, Wang Y, Yu C, Jiao Y, Zhang R, Jin S, Feng X. Dietary resveratrol alleviates AFB1-induced ileum damage in ducks via the Nrf2 and NF- κ B/NLRP3 signaling pathways and CYP1A1/2 expressions. *Agriculture* 2022; 12(1):54.
- Zhang L, Gong X, Zhang S, Cui C, Zhang Q, Wang X, Shi W, Bao Y. Danshen polysaccharides alleviate AFB1 induced jejunal injury. *Ecotoxicol Environ Saf* 2024; 285:117115.
- Zhou J, Tang L, Wang J-S. Assessment of the adverse impacts of aflatoxin B1 on gut-microbiota dependent metabolism in F344 rats. *Chemosphere* 2019; 217:618-28.
- Zulhendri F, Lesmana R, Tandean S, Christopher A, Chandrasekaran K, Irsyam I, Suwantika AA, Abdulah R, Wathoni N. Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. *Molecules* 2022; 27(23):8473.

