



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ
ANABİLİM DALI



**AZERBAIJAN PROPOLİSİNDE FAYDALI
BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP FENOLİK BİLEŞİKLERİN
NİTEL VE NİCEL OLARAK İNCELENMESİ**

Rashad SARIYEV

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2019





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ
ANABİLİM DALI



**AZERBAYCAN PROPOLİSİNDE FAYDALI
BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP FENOLİK BİLEŞİKLERİN
NİTEL VE NİCEL OLARAK İNCELENMESİ**

Rashad SARIYEV

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Songül SONAL

II. DANIŞMAN:

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ

BURSA-2019

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Azerbaycan propolisindè faydalı biyolojik aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin nitel ve nicel olarak incelenmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığımı ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.



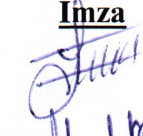
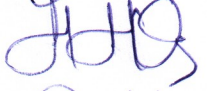

Rashad SARIYEV

02/09/2019

KABUL ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Rashad SARIYEV tarafından hazırlanan "Azerbaycan propolisinde faydalı biyolojik aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin nitel ve nicel olarak incelenmesi" konulu Yüksek Lisans tezi ...02/...09/...2019.günü, 13:00-14:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr Songül Sonal	
Üye	Prof. Dr Hasan Hüseyin Oruç	
Üye	Doç. Dr Dilek Akşit	
Üye		
Üye		

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

02/09/2019

Adı Soyadı: Rashad SARIYEV

Anabilim Dalı: Veteriner-Farmakoloji ve Toksikoloji

Tez Konusu: Azerbaycan Propolisinde Faydalı Biyolojik Aktiviteye Sahip

Fenolik Bileşiklerin Nitel ve Nicel Olarak İncelenmesi

ÖZELLİKLER	UYGUN		AÇIKLAMA
	UYGUNDUR	DEĞİLDİR	
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Songül SONAL

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak

İç Kapak

ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Propolis nedir?	5
2.2. Propolisin tarihteki yeri ve önemi	6
2.3. Propolisin bitkisel kaynağı.....	7
2.4. Propolisin fiziksel özellikleri	8
2.5. Propolisin kalitesi.....	9
2.6. Propolisin içeriğindeki biyoaktif bileşikler	9
2.6.1. Fenolik bileşikler.....	10
2.6.1.1. Basit fenoller	10
2.6.1.2. Polifenoller.....	11
2.6.1.2.1. Tanenler.....	11
2.6.1.2.2. Flavonoidler	11
2.6.1.2.3. Lignanlar	12
2.6.1.2.4. Stilbenler	13
2.6.1.3. Diğer fenolikler	13
2.6.2. Propolisteki diğer bileşikler	14
2.6.2.1. Terpenler ve terpenoidler	14
2.6.2.2. Hidrokarbonlar	15
2.6.2.3. Şekerler	15
2.6.2.4. Uçucu maddeler	16

2.6.2.5. Mineral ve enzimler	16
2.7. Propolis üretimini etkileyen faktörler	16
2.7.1. İklim	17
2.7.2. Arıların ırkları	17
2.7.3. Bitki kaynağı	18
2.8. Propolisin bölgelere göre özellikleri	18
2.9. Propolisin içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin olumlu etkileri.....	18
2.9.1. Antimikrobiyal etki	19
2.9.1.1 Antibakteriyel etki.....	19
2.9.1.2. Antiviral etki	20
2.9.1.3. Antiparaziter etki.....	21
2.9.1.4. Antifungal etki	21
2.9.2. Antiinflamatuvar etki	22
2.9.3. Antioksidan etki	22
2.9.4. İmmunomodülatör etki.....	23
2.9.5. Antitümoral etki	23
2.9.6. Hepatoprotektif etki	24
2.9.7. Nöroprotektif ve şelatör etki	24
2.9.8. Kardioprotektif etki.....	25
2.9.9. Antidiyabetik etki.....	25
2.10. Propoliste bulunan bazı fenolik bileşiklerin gösterdikleri başlıca biyolojik etkiler.....	26
2.11. Propolisin istenmeyen etkileri.....	27
2.12. Propolis içeriğinin belirlenmesinde kullanılan analiz teknikleri.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Numunelerin toplanması	29
3.2. Kimyasal çözeltiler.....	30
3.3. Analizde kullanılan fenolik bileşiklerin standartları, hazırlanması ve metot validasyonu	30
3.3.1. Standartların hazırlanması ve metod validasyonu.....	31
3.4. Analizde kullanılan cihaz ve aparatlar	32
3.5. Propolis numunesin ekstraksiyon yöntemi ve hazırlanması	33
3.6. HPLC-DAD analizi	34
3.7. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Azerbaycan propolisinin özellikleri	35

4.2. HPLC-DAD analiz sonuçları	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR	44
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	58
8. TEŞEKKÜR	62
9. ÖZGEÇMİŞ.....	63

TÜRKÇE ÖZET

AZERBAJYCAN PROPOLİSİNDE FAYDALI BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP FENOLİK BİLEŞİKLERİN NİTEL VE NİCEL OLARAK İNCELENMESİ

Propolis, bal arılarının bitki ve ağaçların sürgün, çatlak gibi kısımlarında bulunan reçine ve salgıları toplayıp oluşturdukları bir arı ürünüdür. Çok eskilerden beri insanlar tarafından bilinen propolisin zengin içeriği ve biyolojik özelliği sebebiyle günümüzde apiterapi, sağlıklı beslenme, gıda ve biyokozmetik alanında kullanımı yaygınlaşmıştır. Fenolik bileşiklerin propolisin ana kimyasal bileşenleri olduğu ve propolise biyolojik özellikler kazandırdığı bilinmektedir. Ayrıca propolisin içeriğindeki fenolik bileşiklerin sayı ve miktarları, toplandıkları bölgelere göre değişim gösterebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı Azerbaycan propolislerinin içerdiği faydalı biyolojik özellikleri bilinen fenolik bileşiklerin sayı ve miktarlarını belirleyerek Azerbaycan propolisinin kalitesi ile ilgili bilgi sahibi olmaktır. Bu amaçla 2018 Eylül ayında Azerbaycan'ın 5 ilinde bulunan 14 farklı arılıktan propolisler kazınarak toplandı. Propolisteki 17 farklı fenolik bileşiğin (gallik asit, epigallokateşin gallat, kafeik asit, ferulik asit, isoferulik asit, metilşiringat, 3,4-dimetoksisinamik asit, kuersetin, sinnamik asit, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosembrin, galangin, kafeik asit fenetil ester ve kalkon) analizi nicel ve nitel olarak HPLC-DAD sistemi kullanılarak yapıldı.

Analiz sonucunda, Azerbaycan propolislerinde toplamda hedeflenen 17 fenolik bileşik ölçülebilir düzeylerde tespit edildi. Tespit edilen toplam 17 farklı fenolik bileşikten epigallokateşin gallat, kafeik asit, ferulik asit ve isoferulik asit 14 numunenin tamamında tespit edildi.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki Azerbaycan propolislerinin fenolik bileşik içeriğinin Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika propolislerinin yapısıyla benzerlik gösterdiği ve miktarları açısından değerlendirildiğinde analizi yapılmış ve belirli bir kaliteye sahip diğer ülkelerin propolisleriyle benzer kaliteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Azerbaycan, propolis, fenolik bileşikler, HPLC-DAD

İNGİLİZCE ÖZET

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPOUNDS WITH BENEFICIAL BIOLOGICAL PROPERTIES IN AZERBAIJAN PROPOLIS

Propolis is a bee product that honey bees collect and form resins and secretions found in the shoots and cracks of plants and trees. Propolis has been known to humans since ancient times, and due to its rich content and biological properties, it has become widespread in apitherapy, healthy nutrition, food and biocosmetics. It is known that phenolic compounds are the main chemical components of propolis and give propolis biological properties. In addition, the number and amount of phenolic compounds in propolis may vary depending on the regions where they are collected.

The aim of this study is to determine the number and amount of phenolic compounds which have beneficial biological properties are known in the content of Azerbaijani propolis and thus to have knowledge about the quality of Azerbaijan propolis. For this purpose, scraped propolis samples collected from 14 different apiaries in 5 provinces in September 2018 of Azerbaijan. 17 different phenolic compounds (gallic acid, epigallocatechin gallate, caffeic acid, ferulic acid, isoferulic acid, methylchiringate, 3,4-dimethoxycinamic acid, quercetin, cinnamic acid, naringenin, apigenin, kaemferol, chrisin, pinosembrin, galangin, caffeic acid phenethyl ester and chalcone) analysis were performed quantitatively and qualitatively using HPLC-DAD system.

As a result of the analysis, a total of 17 targeted phenolic compounds were detected at measurable levels in Azerbaijani propolis. Epigallocatechin gallate, caffeic acid, ferulic acid and isoferulic acid from a total of 17 different phenolic compounds were detected in all 14 samples.

As a result, the phenolic compound content of Azerbaijan propolis in this study is similar to the structure of European, Asian and North American propolis and confirmed has a certain quality when evaluated in terms of their amounts with analyzed results of other countries.

Keywords: Azerbaijan, propolis, phenolic compounds, HPLC-DAD.

1. GİRİŞ

Bal arıları bitkilerden topladıkları maddelerle bal, polen ve propolis gibi çeşitli arı ürünleri üretir (Doğaroğlu, 2015). Bal arılarının ürettiği bu ürünler insanlar tarafından geleneksel tıp, medikal, gıda ve kozmetik alanlarında kullanılmaktadır (Krell, 1996; Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2014; Doğaroğlu, 2015; Gökçe ve Özer, 2015).

İşçi arıların bitki ve ağaçların yaprak, tomurcuk, kabuk, çatlak vb. kısımlarından reçine ve salgıları toplayıp balmumu ve kendi enzimlerini de katarak biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları arı ürününe propolis denir (Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Oruç ve ark., 2014; Silici, 2015). Genel olarak propolis reçine ve bitki balsamları başta olmak üzere balmumu, esansiyel ve aromatik yağlar, polen, bazı organik ve mineral maddeleri içerir (Kuropatnicki ve ark., 2013; Özan ve ark., 2015). Bal arıları propolisi kovadaki çatlak ve yarıkları kapatmada, kovanın iç duvar yüzeyini kaplayarak kovanın dezenfeksiyonunda, kovan içi petek çatlaklarının onarımında, kovanın iç ısısının düzenlenmesinde, kovadaki yavru gözlerinin propolisle kaplanarak yavruların hastalıklardan korunmasında, kovana giren büyük yabancı canlıları öldürdükten sonra propolisle mumyalanmasında, kovan girişini propolisle kaplayarak işçi arıların kovana girerken dezenfeksiyonu ve kış gelmeden önce girişi propolisle kapatarak soğuğun ve yabancı canlıların girişini engellemede kullanılmaktadır. Propolisin kovanda bu kadar farklı amaçlarla kullanılmasının sebebi içeriğinin fenolik bileşiklerle zengin olması ve yapışkanlığı sayesinde. Propolisdeki fenolik bileşikler sayesinde arılar kendilerini genellikle bakteri, mantar ve virüs gibi patojenlerden korurlar (Velikova ve ark., 2000; Bogdanov ve Bankova, 2012; Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Bulut ve Lenger, 2015; Mohdaly ve ark., 2015).

Bu güne kadar propolisin içeriğinde 300'ü aşkın aktif bileşik bulunmuştur. Bu bileşikler propolisin toplandığı yere, mevsime, bitki kaynağına ve arı ırkına göre

farklılık göstermektedir (Sorucu, 2015; Oruç ve ark., 2017b). Propolisde bulunan bu aktif bileşiklerin en önemlileri fenolik bileşiklerdir. Fenolik bileşikler kimyasal yapılarına göre farklı sınıflara ayrılırlar. Bunlar ise basit fenolikler, fenolik asitler, asetofenonlar, fenilasetik asitler, sinamik asitler, flavonoidler, bioflavoniller, bezofenonlar, ksantonlar, stilbenler, kinonlar, betasiyaninler, dimerler, oligomerler ve polimerlerdir (Sorucu, 2015). Propolise biyolojik etkinlik kazandıran en önemli bileşenler flavanoidlerin alt gurubu olan flavonlar, flavonoller, flavononlar ile farklı fenolik maddeler ve aroma verici maddelerdir (Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Miguel, 2013; Oruç ve ark., 2014; Oruç ve ark., 2017b).

Propolisde bulunan bu aktif bileşikler propolise antiviral, antimikrobiyal, antioksidan, antifungal, immunomodülatör, gastroprotektif, antialerjik, antidiyabetik, antiinflamatuvar, antitümör, antiülser, radioprotektif, sedatif, şelatör, antispazmodik ve nöroprotektif etkiler kazandırır. Propolis bu etkilerinden dolayı geleneksel tıp ve beşeri hekimlikte kullanılmaktadır (Krell, 1996; Popova ve ark., 2007; Cardinault ve ark., 2012; Oruç ve ark., 2014; Mohdaly ve ark., 2015; Oses ve ark., 2015; Sorucu, 2015).

Veteriner Hekimliğinde, propolisin hayvanların kilo alımı, gelişmesi ve üretkenliğini arttırdığı gözlemlenmiştir (Krell, 1996). Propolisin tavuklarda kilo alımını ve et kalitesini arttırdığı bildirilmektedir. Propolisin yumurta tavuklarında yumurta üretkenliğini, yumurta kabuğu ağırlığını ve yumurta içi kalite özelliklerini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra tavuklarda kan yapısı ve hemotolojik parametreleri geliştirmek açısından propolis kullanılması önerilmektedir (Abdel-Kareem ve El-Sheikh, 2015; Mahmoud ve ark., 2016). Propolis ilave edilen yemlerle beslenen çoğu hayvanda yem tüketimi, canlı ağırlık ve yemden yararlanma oranının önemli ölçüde artışının propolisin içeriğindeki flavanoidlerin lezzet artırıcı olması ve aynı zamanda antimikrobiyel, antioksidan özelliğinin olumlu etkisi sebebiyle olduğu bildirilmiştir (Şahin ve ark., 2003; Seven ve ark., 2007). Propolisin buzağılarda ishal problemlerine olumlu etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Yucel ve ark., 2015). Sığırların dermatofitozunda ve köpeklerin dermal mikoz, fungal otitis ve dermatofitozunda propolis kullanılarak tedavileri yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Cam ve ark., 2009; Lozina ve ark., 2010; Cruz ve ark., 2014).

Propolisin faydalı etkileri nedeniyle kozmetik amaçlı kullanımı da artmaktadır. Propolis günümüzde kozmetik amaçla, losyon ve kremlerde kullanılmaktadır. Aynı zamanda diş macunu, deodorant, sabun, şampuan, tıraş öncesi ve sonrası için kullanılan ürünlerde, güneş kremlerinde, ağız ve burun spreylerinde kullanılmaktadır. Antibakterial ve antioksidan özelliğinin olması nedeniyle propolis doğal koruyucu olarak gıda edüstrisinde de kullanılabilir (Krell, 1996; Mohdaly ve ark., 2015).

Propolisin geniş bir kullanım alanı olsada, istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. İstenmeyen etki olarak özellikle hassas bireylerde ve fazla miktarda kullanıldığı zaman, kontakt dermatit ve oral mukozit gibi alerjilere sebep olabilir (Miguel, 2013; Silici, 2015).

Propolise ekonomik kar açısından bakıldığında, Brezilya 2004'te yılda toplam 250 ton propolis üretirken, bu miktarı 2009'da 300 ton'a çıkarmıştır. Dünya üzerinde propolisin fiyatını, kaynağı ve kalitesi belirlemektedir. Örneğin, Çin'de üretilen propolis kg başına takriben 25-50 Euro fiyata satılırken, Brezilya'da üretilen propolis Çin propolisine kıyasla daha yüksek fiyata, yaklaşık olarak kg başına 100-150 Euro'a satışa sunulmaktadır (Bogdanov ve Bankova, 2015). Bu nedenle arıcıların propolis üretmesi ekonomik kazançlarına katkıda bulunmalarına yardımcı olur.

Propolis Avrupa'da, özellikle de Güney Amerika ülkesi olan Brezilya'da son zamanlarda yoğun bir şekilde kimyasal içeriği araştırılmış ve biyo-farmasötik özellikleri tesbit edilmiştir. Bu araştırmalar propolisin kalitesi ve etkinliğinin belirlenmesi bakımından çok önemlidir. Çin, Japonya, Tayvan ve Türkiye'de son yıllarda propolisin kalitesiyle ilgili araştırmalara devam etmektedir (Oruç ve ark., 2017b). Bununla beraber, Azerbaycan propolisiyle ilgili araştırmalar azdır ve bu güne kadar yapılmış olan en kapsamlı çalışma Can ve ark. (2015), tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada Azerbaycan'ın 15 farklı bölgesinden elde edilen propolislerin fenolik içeriği açısından analizleri yapılmış ve antioksidan kapasiteleri belirlenmiştir.

Arıcıların propolisten ekonomik kazanç elde edebilmeleri için ürettikleri propolisin kaliteli olması ve doğru farmakolojik etkileri göstermesi gerekir. Propolisin kalitesini belirlemek için faydalı etkileri kanıtlanmış olan fenolik

bileşiklerin bireysel analizi, toplam fenolik bileşik analizi, toplam flavanoid gibi analizlerin yapılması gerekmektedir. Kaliteli propolislerin belirlenmesinde bireysel fenolik bileşik analizi tercih edilen yöntemlerdendir. Azerbaycan'daki propolislerin kalitesi ve fenolik madde içeriği açısından yapılan çalışmalar sayıca çok azdır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, Azerbaycan'nın belirli bölgelerinden toplanmış olan ham propolis nünunelerinin faydalı biyolojik etkileri bilinen 17 farklı fenolik bileşik bakımından nicel ve nitel olarak analizlerinin yapılması ve sonuçlarının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Propolis nedir?

Propolis, bal arılarının, çeşitli bitki ve ağaçların çiçek, yaprak, tomurcuk, çatlak, kabuk kısımlarındaki reçinemsî maddeleri toplayarak, balmumu ve kendi enzimlerini de katarak biyokimyasal değişikliklere uğratıp oluşturdukları arı ürünüdür (Krell, 1996; Burdock, 1998; Hegazi, 1998; Bankova ve ark., 2002; Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Oruç ve ark., 2014; Silici, 2015; Oruç ve ark., 2017a).

İşçi arılar propolisi sıcak günlerde ve günün sıcak olduğu zamanlarda toplamaktadırlar. Bu işi arılar bitkilerin farklı kısımlarında bulunan reçineli, zamksî sızıntıları üst çenelerinin yardımıyla toplayıp ağızlarında salgılanan enzimlerle karıştırıp arka bacaklarındaki polen sepetliklerinde paketleyerek kovana getirmektedir. Kovandaki arılar propolisle dönen arıların polen sepetliklerinde biriktirdikleri propolisi ısırarak küçük parçacıklar şeklinde alarak kovanda kullanacakları yere göre bir miktar balmumu ile karıştırarak kullanmaktadır (Ghisalberti, 1979; Castaldo ve Capasso, 2002; Kumova ve ark., 2002).

Arılar, propolisi kovan içindeki yarık ve çatlakların kapatılmasında, peteklerin onarımında, kovana giren işgalcileri öldürdükten sonra dışarı çıkaramayacak kadar büyük olanların propolis ile mumyalanmasında, kovan giriş deliğini daraltarak işgalcilerin girişini engellemek, kış aylarında soğuk havanın kovana girmesini önlemek ve kovanın iç ısısının düzenlenmesinde kullanmaktadır. Bunlara ilave olarak kovanda propolisin varlığı bazı bakteri ve diğer mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmalarını engellemektedir (Ghisalberti, 1979; Burdock, 1998; Kumova ve Ark., 2002; Simone-Finstrom ve Spivak, 2010; Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Mohdaly ve ark., 2015).

2.2. Propolisin tarihdeki yeri ve önemi

Propolis Yunanca bir kelimedir; “pro” ön, “polis” şehir, “şehirin koruyucusu” anlamındadır. Kışa girerken arılar propolisi kovanın önündeki giriş deliğini ve bazı çatlakları kapatarak kovan içi ısıyı sabit tutmak, kovana girebilecek istilacılardan kovayı korumak ve aynı zamanda oluşabilecek bazı hastalıklardan kovadaki koloniyi korumak için kullanmaktadır (Ghisalberti, 1979; Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013).

Propolisin tedavi edici özelliği eski zamanlardan beri bilinmektedir. Bilinen kayıtlara göre eski Mısırlılar, Persler ve Romalılar tarafından kullanıldığı tespit edilmiştir. Mısırlılar propolisi birçok hastalığın tedavisinde ve ölen insanların mumyalanmasında kullanmışlardır (Kuropatnicki ve ark., 2013). Propolis Yunan ve Romalı doktorlar tarafından da biliniyordu. Propolisin tıbbi yönlerini bilen Aristoteles, Dioscorides, Pliny ve Galen’in propolisi yara tedavisinde ve ağız antiseptiği olarak kullandığı bilinmektedir (Castaldo ve Capasso, 2002). Tıbbın babası olarak bilinen Yunanlı doktor Hipokrat bazı yara ve mide ülserlerinin tedavi edilmesinde propolis kullanmıştır. Persler ise propolisin tedavi edici özelliğini egzama, kas ağrıları ve romatizma gibi hastalıkları tedavi etmek için kullanmıştır. Arapların da propolisi bildikleri düşünülmektedir. İbn-i Sina yazılarında iki farklı mum türünden beyaz ve siyah mumdan bahsetmiştir. Bu iki farklı mum türünün siyah olanının propolis olduğu düşünülmektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013).

Ortaçağda, 1486 yılında bir Gürcistan prensi tarafından hazırlanan Tıbbi Tedavi kitabında propolisin diş çürüklerine karşı iyi geldiğinden bahsedilmektedir. Doğu Avrupa’da propolis “Rus Penisilini” olarak adlandırılmıştır ve “bitkisel” tıpta yaygın bir şekilde kullanılmıştır (Kuropatnicki ve ark., 2013).

Erken Modern Dönemde propolise olan ilgi artmaya başlamış ve Avrupa’da propolisle ilgili bazı eski ve unutulmuş tedavi yöntemleri yeniden kullanılmaya başlanmıştır. 17. yüzyıl İngiltere Farmakopesinde bazı tedavi edici merhemlerin esas bileşeninin propolis olduğundan bahsedilmektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2017a). Ayrıca propolis 17. ve 20. yüzyıllar arasında, Avrupa’da antibakteriyel özelliği nedeniyle de çok popüler hale gelmiştir. Propolis, Stradivari

tarafından İtalya’da keman verniği olarak kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşı döneminde propolis, iyileştirici özellikleri nedeniyle farklı Sovyet kliniklerinde tüberküloz tedavisi, akciğer hastalıklarında ve iştah arttırıcı olarak da kullanılmıştır. Balkan devletlerinde ise yara ve yanık, boğaz ağrısı ve mide ülserinin tedavisinde propolisten faydalanılmıştır (Wagh, 2013).

Propolisin kimyasal içeriğinin belirlenmesine yönelik çalışmalara 20. Yüzyılın başında başlanmıştır. Daha sonralar yapılan çalışmalar sayesinde propolisin içeriğinin sabit olmadığı ve bitki örtüsü, bölge, mevsim, hatta kovandan kovana göre bile farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2017b; Sorucu ve Oruç, 2019).

2.3. Propolisin bitkisel kaynağı

Arıların propolis için uçtukları bitkisel kaynakların bilinmesi propolisin kimyasal standardizasyonunun oluşturulması açısından önem taşımaktadır. Propolisin arılar tarafından hangi bitkilerden toplanabileceğini belirlemek için, arıların uçuş mesafesindeki muhtemel propolis kaynağı olabilecek bitkilerin tomurcuk, sürgün ve salgıları ile karşılaştırılmalı bir şekilde propolis örneklerinin TLC, NMR, HPLC, HPLC- DAD, LC-MS, LC-MS/MS ve ya GC-MS gibi cihazlarla analizi yapılarak muhtemel propolis kaynakları belirlenmiştir (Bankova ve ark., 1992; Bankova ve ark., 1999; Bankova ve ark., 2000; Kumova ve ark., 2002).

Propolisin kaynağı bitki örtüsü, bölge, mevsim ve iklim kuşaklarına göre değişim göstermektedir. Bu farklı şartlarda toplanan propolislerin kimyasal içeriği de farklılık göstermektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013). Propolisin kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri, arıların bulunduğu bölgede propolisin içeriğinde bulunan reçine ve balsamın toplandığı ağaç ve bitki türleridir. Propolisin kaynağını oluşturan başlıca bitkiler kavak (*Populus L.*), söğüt (*Salix L.*), akçaağaç (*Acer L.*), kızılâğaç (*Alnus Miller*), fındık (*Corylus L.*), meşe (*Quercus L.*), erik (*Prunus L.*), karaağaç (*Ulmus L.*), kestane (*Castanea sativa Miller*), atkestanesi (*Aesculus hippocastanus L.*), çam (*Pinus L.*), okaliptüs (*Eucalyptus cameludeniss Dehnh*), huş (*Betula L.*), ıhlamur (*Tilia L.*), dişbudak (*Fraxinus L.*), maki ve narenciye (*Citrus spp*), akasya (*Acacia*

spp) ve reçine içeren farklı kozalaklı ağaçlardır (Marcucci, 1995; Bankova ve ark., 2000; Bankova ve ark., 2006; Toreti ve ark., 2013; Popova ve ark., 2013; Huang ve ark., 2014; Oruç ve ark., 2017b).

Bal arılarının bulunduğu bölgede, yeterli reçineli bitki örtüsünün olmadığı zamanlarda propolis yapmak için en yakın bölgeden boya, asfalt, cam macunu ve mineral yağları toplayabilmektedir. İçeriğinde bu maddeler bulunan propolisin kullanımı sağlık açısından risklidir (Bankova ve ark., 2000; Alqarni ve ark., 2015).

2.4. Propolisin fiziksel özellikleri

Propolisin kaynağı çok değişkendir ve bu değişkenlik propolisin fiziksel özelliklerini de etkilemektedir. Propolisin rengi arılığın bulunduğu ortamdaki bitki örtüsüne, mevsime ve bekleme süresine göre sarıdan koyu kahverengine kadar değişebilmektedir. Ayrıca toplandığı reçine kaynağına göre de propolisin farklı aromatik kokulara sahip olduğu bilinmektedir (Krell, 1996; Oruç ve ar., 2017a).

Sıcaklığın 15°C'nin altına düştüğü ortamlarda propolisin fiziksel yapısı sert ve kırılğan hal almaktadır. Sıcaklık 15-25°C arasında olduğunda propolisin fiziksel yapısı elastik halde olur. Propolis 30-40°C sıcaklığın olduğu ortamlarda yumuşak, sakız gibi yapışkan hale dönüşür. Bu sebeple propolis fiziksel yapısından dolayı "Bee Glue" yani "arı yapıştırıcısı" olarak da adlandırılmaktadır. Propolis daha yüksek sıcaklıklarda yani sıcaklığın 60-100°C olduğu ortamlarda ise erir ve sıvı forma yaklaşır (Cirasino ve ark., 1987; Krell, 1996; Wagh, 2013).

Propolis lipofilik karakterlidir. Bu nedenle propolis etanol, metanol, kloroform, aseton, eter, dimetilsülfoksit (DMSO), diklorometan ve gliserin gibi organik çözücülerde büyük ölçüde, suda ise az çözünür (Schmidt, 1997; Çakıroğlu, 2010; Wagh, 2013).

2.5. Propolisin kalitesi

Bal arıları bitkilerin farklı kısımlarından reçinemsî maddeleri toplayarak hayvanlar ve insanlar için yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan propolisi üretir. Propolisin tüketiciler tarafından kullanıldığı zaman doğru farmakolojik etkileri göstermesi için kaliteli olması gereklidir. Kaliteli bir propolis ilk olarak faydalı biyolojik etkileri kanıtlanmış olan fenolik bileşiklerî yeterli sayıda ve miktarda içermelidir. Kalite ve tüketicilerin sağlığı açısından propolisin içeriğinde arı ilaçları, tarım ilaçları, ağır metaller, asfalt ve cam macunu gibi maddelerin bulunmaması gerekmektedir. Ayrıca kaliteli bir propoliste ahşap, ölü arı ve başka canlı ya da cansız madde içeriği düşük miktarda olmalıdır (Bankova, 2000; Bankova ve Marcucci, 2000; Stan ve ark., 2011; Oruç ve ark., 2017a).

2.6. Propolisin içeriğindeki biyoaktif bileşikler

Propolisin içeriği sabit değildir; farklı bölge, iklim, yükseklik, arı ırkı ve bitki örtüsü gibi farklı sebeplerden dolayı değişebilmektedir (Toreti ve ark., 2013; Sorucu ve Oruç, 2019). Genel olarak propolisin içeriğini %50 reçine, %30 bal mumu, %10 uçucu yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik ve mineral bileşikler oluşturmaktadır (Krell, 1996; Burdock, 1998; Gomez-Caravaca, 2006; Kuropatnicki ve ark., 2013).

Propolisin içeriğindeki bileşiklerî belirlemek için farklı analitik yöntemler kullanılmış ve bugüne kadar 300'den fazla bileşik tespit edilmiştir; bu bileşiklerin en önemlileri fenolik bileşikler olan flavonoidler ve fenolik asitlerdir. Bunun yanı sıra benzoik asit ve türevleri, sinamik asit ve türevleri, terpenoidler, lignanlar, stilbenoidler, alkoller, ketonlar, heteroaromatik bileşikler, steroid hidrokarbonlar, aminoasitler, mineraller ve şekerler bulunur (Walker ve Crane, 1987).

2.6.1. Fenolik bileşikler

Propolisin içeriğinde bulunan ve propolise farklı biyolojik özellikler kazandıran en önemli bileşikler fenolik bileşiklerdir (Oruç ve ark., 2017a).

Fenolik bileşikler bitkiler için karakteristiktir ve bitkilerde değişik görevler üstlenmektedir. Bunlar; bitkileri bazı zararlı böcek ve patojenlere karşı koruma, tozlanmanın sağlanmasına yardımcı olmak, enerji transferi, bitki büyüme hormonun aktive edilmesi, cinsiyetin belirlenmesi, meyve ve sebzelerin lezzet oluşumuna yardımcı olmak ve bitkilerde değişik renklerin oluşmasını sağlamaktır (Iwashina, 2000; Shohaib ve ark., 2011).

Kimyasal yapısına baktığımızda fenolikler bir benzen halkasına bir hidroksil grubunun birleşmesi sonucu oluşan bileşiklerdir. Bu bileşikler sınıfı aynı zamanda fenoller olarak da adlandırılmaktadır. Molekül içinde benzen halkası ve ona bağlanan hidroksil grubunun sayısına bağlı olarak fenolik bileşikler basit fenoller ve polifenoller olarak iki sınıfa ayrılır (Manach ve ark., 2004; Manach ve ark., 2005; Williamson ve Manach, 2005; Vermerris ve Nicholson, 2007; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016).

2.6.1.1. Basit fenoller

Basit fenoller bir benzen (aromatik halka) halkasına bağlanmış bir hidroksil (OH) grubu ve bir radikal gruptan oluşan bileşiklerdir. Benzen halkasına radikal grup 1,2-, 1,3 ve 1,4- pozisyonunda birleşebilmektedir ve radikal grubun benzen halkasına birleşme yerine göre basit fenoller orto, meta ve para olarak isimlendirilir (Vermerris ve Nicholson, 2007; Giada, 2013; Zhang ve Tsao, 2016).

2.6.1.2. Polifenoller

Polifenoller, birden fazla hidroksil (OH) grubu bağlanmış, bir veya daha fazla benzen (aromatik halka) halkasına sahip olan bileşiklerdir. Bitkilerde sekonder metabolitler olarak bunurlar (Giada, 2013; Zhang ve Tsao, 2016).

Tanenler, flavonoidler, lignanlar ve stilbenler polifenollerin alt sınıflarıdır (Zhang ve Tsao, 2016).

2.6.1.2.1. Tanenler

Tanenler tahıl, baklagil, tıbbi bitkiler ve birçok bitkisel gıdalarda bulunan suda çözünebilen polifenollerdir. Tanenler yüksek molekül ağırlığına sahip fenolikler olarak da bilinirler ve yaygın olarak tannik asit olarak adlandırılmaktadırlar (Chung ve ark., 1998; Hagerman ve ark., 1998).

2.6.1.2.2. Flavonoidler

Flavonoid bileşikler bitkilerde yaygın olarak bulunan, farklı biyolojik özelliklere sahip düşük moleküllü polifenollerdir. Bu bileşikler bitkilerde ve doğal ürünlerde en çok bulunan gruplardan olduğu için aynı zamanda biyoflavonoid olarak da adlandırılmaktadırlar. Flavonoid kelimesi bu bileşiklerin sarı renkli olmaları sebebiyle latince de sarı manasına gelen “flavus” sözcüğünden kaynaklanır (Bylaka ve ark., 2004).

Flavonoidler bitkilerde bazı mikroorganizma ve zararlı böceklere karşı korumada önemli role sahiptir. Bunun yanı sıra bu bileşikler bitkilerde fotosentez, enerji transferi, bitki büyüme hormonunun aktive edilmesi, cinsiyetin belirlenmesi, meyve ve sebzelerin kendilerine özgü lezzet ve renk oluşumunun sağlanmasına ve tozlanmada yardımcı olmak gibi özelliklere de sahiptir. İnsanlarda ise flavonoidler kalp hastalıkları, beyinde kan dolaşımını artırıcı ve kardiyovasküler sistemde geniş

yelpazede damar koruyucu, antioksidan, antiaritmik ve antihipertansif özellikleri nedeniyle tedavi edici kapasiteye sahiptirler. Flavonoidlerin antiviral, şeker hastalığı önleyici, antialerjik ve antimikrobiyal özellikleri de mevcuttur (Iwashina, 2000; Shohaib ve ark., 2011; Oses ve ark., 2015).

Bu güne kadar doğada 4000 den fazla flavonoid bileşik bulunmuştur. Flavonlar, flavonolar, flavononlar, flavonollar, flavonolollar, flavan-3-ol'lar, flavanon-3-ol'lar, flavan-3,4-diol'lar, flavanlar, izoflavonlar, antosiyanidin ve proantosiyanidin flavonoidlerin alt sınıflarıdır. Bu alt sınıflardaki grupların bazılarının içeriğindeki biyolojik olarak faydalı maddeler şunlardır. Flavonoller alt sınıfında; galangin, kuersetin, metil kuersetin, rutin, mirisetin, kaemferol ve türevleri bulunmaktadır. Flavononlar alt sınıfında; naringenin, naringin, pinosembrin, hesperidin, sofora flavanon G ve türevleri bulunmaktadır. Flavonlar alt sınıfında; ponsiretin, apigenin, genkvanin, krisin, luteolin, luteolin7-glikosid bulunmaktadır. Flavanoller alt sınıfında; epigallokateşin bulunmaktadır (Iwashina, 2000; Oruç ve ark., 2017a).

2.6.1.2.3. Lignanlar

Lignanlar, farklı bitki türlerinde bulunan doğal bileşiklerdir. Uzun süredir bilinen lignanların bu güne kadar doğada 200'den fazla bileşiği tespit edilmiştir. Pinoresinol, lariciresinol, secoisolariciresinol, matairesinol, syringaresinol, medioresinol, arctigenin, 7-hydroxymatairesinol faydalı biyolojik etkileri bilinen lignanlardan bazılarıdır. Faydalı biyolojik özellikleri sebebiyle lignanlar büyük ilgi görmektedir. Bunlardan en önemlisi antitümör özelliğinin olmasıdır. Yapılan deneysel çalışmalar sonucu lignanların pek çok kanser türünde etkili oldukları gözlemlenmiştir. İçeriğinde lignanlar bulunan sağlıklı diyetlerin uzun vadeli kullanımının insan sağlığına faydalı etkilerinin olacağı düşünülmektedir (MacRae ve Towers, 1984; Adlercreutz, 2007).

2.6.1.2.4. Stilbenler

Bir karbon (C) köprüsü ile bağlanan iki fenol grubundan oluşan bileşiklerdir. Bu bileşikler bitkilerde sekonder metabolitler olarak bulunur. Stilbenlerin bitkilerde çeşitli biyotik ve abiyotik streslere karşı koruyucu etkilerinin olduğu ve bazı bitki türlerinde mantar oluşumunu engelleme (antifungal) özeliği, oksidatif stres ve antioksidan kapasitesinin olduğu bilinmektedir (Rosemann ve ark., 1991; He ve ark., 2008; Chrzascik, 2009; Hammerbacher ve ark., 2011). Astringin, resveratrol, rhaponticin, pinosylvin ve pterostilbene faydalı biyolojik etkileri bilinen stilbenlerden bazılarıdır (Sarıkaya, 2009; Toreti ve ark., 2013; Castellano ve ark., 2014). Stilbenler büyük ölçüde antioksidan özelliğe sahiptir. Stilbenlerin alt grubunda olan resveratrolün cilt ve fungal enfeksiyonlara, kalp ve damar hastalıklarına etkili olduğu bilinmektedir (Sayın ve ark., 2008).

2.6.1.3. Diğer fenolikler

İzoflavonoidler; flavanoidlerin alt sınıfına dahildir. Bitkilerde az bulunmalarına rağmen yapısal anlamda çok çeşitlilik göstermektedirler. İzoflavonoidlerin isoflavan, isoflavone, isoflavanone, isoflav-3-ene, isoflavanol, rotenoid, coumestane, 3-arylcoumarin, coumaronochromene, coumaronochromone ve pterocarpan gibi alt grupları mevcuttur. İzoflavonoidlerin antimikrobiyal, östrojenik ve zararlı böceklere karşı öldürücü etkiye sahip oldukları bilinmektedir (Boland ve Donnelly, 1998; Marais ve ark., 2006).

Neoflavonoidler; biyogenetik ve yapısal açıdan flavonoidler ve izoflavonoidlere benzerlik göstermektedir. Neoflavene, 4-arylcoumarin ve 3,4-dihydro-4-arylcoumarin neoflavonoid bileşiklerden bazılarıdır (Marais ve ark., 2006).

Kalkonlar, flavonoid ve izoflavonoidlerin sentezi için öncü bileşikler olarak kabul edilirler. Kalkonların farklı yenilebilir bitkilerde bulunduğu ve değişik farmakolojik özellikler gösterebildiği gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyal,

antifungal, antiviral, antioksidan, sitotoksik, antikanser ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Marais ve ark., 2006; Nowakowska, 2007).

2.6.2. Propolisteki diğer bileşikler

2.6.2.1. Terpenler ve terpenoidler

Terpenler doğada yaygın bulunan gruplardan biridir. Doğada yaygın bir şekilde bulunmaları bazı terpenlerin büyük miktarlarda bulunmasını ve temin edilebilmesini kolaylaştırmaktadır. Terpenlerin bitkileri bazı otlayıcılara karşı koruma, tozlayıcı canlıları cezbetme ve antifungal özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca terpenlerin memelilerde bazı enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde büyük role sahip oldukları düşünölmektedir (De Carvalho ve Da Fonseca, 2006).

Terpenoidler genel olarak $(C_5H_8)_n$ formölüne sahip olan hidrokarbonlar, onların oksijenleşmiş, hidrojene ve dehidrojene olmuş bitki kökenli olan türevleridir. Terpenoidler yaygın şekilde bitkilerin yaprak, çiçek ve meyvelerinde bulunur. Terpenoidler aynı zamanda çiçeklerde koku oluşumunu sağlayan uçucu bileşiklerdir. Terpenoid bileşikler içeren bazı otlar ve ağaçları, insanlar yüzyıllardır aromatik özellikleri sebebiyle kullanmıştır. Bu güne kadar 22.000 den fazla terpenoid bileşik tespit edilmiştir. Terpenoidlerin $(C_5H_8)_n$ formölündeki n değerine ve içeriğindeki karbon atomlarının sayısına göre monoterpenoidler, diterpenoidler, triterpenoidler ve tetraterpenoidler gibi grupları mevcuttur (De Carvalho ve Da Fonseca, 2006; Yadav ve ark., 2014).

Monoterpenoidler halka sayısına göre asiklik, monosiklik ve bisiklik monoterpenoidler olarak üç alt sınıfa ayrılır. Asiklik monoterpenoidler açık halkaya sahiptir. Geraniyal, mircel ve sitral asiklik monoterpenoid bileşiklerdir. Monosiklik monoterpenoidler bir halkaya sahip olan bileşiklerdir. Limonen, α -terpineol ve menthol monosiklik monoterpenoid bileşiklerdir. Bisiklik monoterpenoidler ise iki

halkaya sahip olan bileşiklerdir. Pinane, thujane ve carane bu bileşiklerden bazılarıdır (Yadav ve ark., 2014).

Diterpenoidler bazı bitkilerin kozalak ve reçinesinde doğal olarak bulunan bileşiklerdir. Forskolin, steviosid, taxol ve abietik asit diterpenoid bileşiklerden bazılarıdır (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

Triterpenoidler doğal bileşiklerdir ve doğada yaygın olarak kara ve deniz flora ve faunasında bulunan sekonder metabolitlerdir. Avenasin, lanotosid, α - β amyrin, β -karoten ve β -sitosterol triterpenoid bileşiklerdir (Mahato ve ark., 1992; Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

Tetraterpenoidler farklı bitki ve ağaçlarda yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Kapsorubin, krosin, likopen ve zeaksantin bazı tetraterpenoid bileşiklerdir (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

2.6.2.2. Hidrokarbonlar

Propolisin içeriğinde bulunan temel bileşenlerden biri de hidrokarbonlardır. Farklı ülkelerden toplanan değişik propolislerde yapılan çalışmalar sonucu monoesterler, diesterler, aromatik esterler, yağ asitleri, steroidler, alkanlar, alkenler ve alkadienler tespit edilmiştir (Hegazi ve El-Hady, 2002; Teixeira ve ark., 2005; Uzel ve ark., 2005; Huang ve ark., 2014).

2.6.2.3. Şekerler

Glikoz, ksiloz, galaktoz, sukuroz, maltoz ve früktoz propolisin içeriğinde tespit edilen şekerlerden bazılarıdır (Walker ve Carne, 1987; Qian ve ark., 2008; Huang ve ark., 2014).

2.6.2.4. Uçucu maddeler

Propolisin içeriğinde düşük yoğunlukta faydalı biyolojik özelliklere sahip uçucu bileşikler tespit edilmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinden toplanan propolislerin uçucu madde içerikleri belirlenmeye çalışılmış ve daha yoğun olarak mono ve sesquiterpenoidler gözlemlenmiştir. Bu uçucu bileşiklerin yanı sıra aromatik alkoller, ketonlar, fenoller, hidrokarbonlar ve esterler tespit edilmiştir (Kumova ve ark., 2002; Bankova ve ark., 2014).

2.6.2.5. Mineral ve enzimler

Farklı coğrafik kökenli propolislerin içeriğinde Na, K, Mg, Ca, Ba, Sr, Zn, Cd, Al, Si, Sn, Pb, Ni, P, Fe, Cr, Mn, Ti, Ag, Cu, Co ve Mo gibi mineraller yapılan analizler sonucu tespit edilmiştir. Aynı zamanda propolisin içeriğinde B1, B2, B6, C ve E vitaminleri; adenzin trifosfataz, süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz ve asit fosfataz enzimleri bulunmuştur (Ghisalberti, 1979; Walker ve Crane, 1987; Marcucci, 1995; Qian ve ark., 2008; Ahuja ve Ahuja, 2010; Cantarelli ve ark., 2011; Huang ve ark., 2014; González-Martín M, 2015).

2.7. Propolisin üretimini etkileyen faktörler

Propolisin arılar tarafından toplanması yoğun ve zor bir çalışma gerektirir. Arılar propolis yapmak için farklı bitkilerdeki reçine ve zamksız sızıntıları toplayarak propolisi üretir ve genellikle ürettikleri propolisi kovanda dip tahtası, uçuş deliğinin arkası ve örtü tahtası boşluğunda biriktirirler. Bu kısımlarda toplanılan propolisler mum kırıntısı ve diğer yabancı cisimlerin varlığı sebebiyle temiz değildir. Bu sebepten arıların büyük miktarlarda temiz ve kaliteli propolis üretmesi zorlu bir iştir ve üretim tekniklerinin bilinçli olarak seçilmesi gerekir (Kumova ve ark., 2002).

Dünyanın farklı ülkelerinde propolis üretimi yapılmaktadır ve Çin propolis üretimine göre ilk sıradadır. Brezilya, Arjantin, Şili, Uruguay, ABD, Kanada, Türkiye, Doğu Avrupa ülkeleri ve bazı Afrika ülkelerinde de propolis üretimi yapılmaktadır. Bölge, bitki kaynağı, iklim koşulları, mevsim, rakım ve arı ırkı propolisin üretimini ve kalitesini etkileyen en önemli faktörlerdir (Kumova ve ark., 2002; Kuropatnicki ve ark., 2013; Toreti ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2017b; Sorucu ve Oruç, 2019).

2.7.1. İklim

Kovadaki hava koşullarının arıların propolis yapımına teşvik edici etkisinin olduğu düşünülmektedir (Krell, 1996). Arılar propolis yapabilmek için doğru çevre koşullarına, yani uygun sıcaklık ve nem ihtiyacı duyarlar. Arılar genellikle sıcak günlerde ve günün sıcak olduğu saatlerde propolis toplama eğilimindedirler (Kumova ve ark., 2002).

2.7.2. Arı ırkları

Arılar zamanla farklı iklim koşullarına adapte olacak şekilde evrimleşmiş ve kutup bölgesi hariç tüm dünyada yayılmışlardır. Arıların değişik iklim koşullarındaki bu adaptasyonu arı ırkları arasında bazı morfolojik, fizyolojik ve davranışsal farklılıklar yaratmıştır. Bu farklılıklar arıların propolis toplama davranışlarına da yansımıştır. Bazı bal arısı ırkları hariç (*Apis florea*, *Apis cerena* ve *Apis dorsata*) diğer tüm bal arısı ırkları propolis toplamaktadır. Propolis toplayan bal arısı ırkları arasında topladıkları propolisin kaynağı, miktarı, kalitesi değişiklik gösterebilmektedir. Propolis toplama eğilimine göre baktığımızda *Apis mellifera caucasica* (Kafkas) arısının propolis toplama davranışı diğer arı ırklarına göre çok fazladır. Kafkas arısı sonbahar zamanı kovanın giriş kısmını arıların geçebileceği şekilde küçük aralık bırakarak, propolis ile tamamen kapatır (Kumova ve ark., 2002; Leonhardt ve ark., 2010; Oruç ve ark., 2017a).

2.7.3. Bitki kaynağı

Bir arılıktaki koloniler aynı mevsim ve zaman aralığında farklı miktarlarda ve kalitede propolis toplayabilmektedir. Bunun esas nedeni arılıktaki kolonilerin propolis yapmak için farklı kaynakları tercih etmeleridir. Arıların genelde tercih ettikleri propolis kaynakları reçineli bitkilerdir. Ancak bazen arıların bulunduğu çevrede yeterli reçineli bitkiler bulunmadığı takdirde arılar başka kaynaklara yönelirler. Bu kaynaklar farklı boya, asfalt ve mineral yağlar da olabilmektedir. Bu maddeleri içeren propolislerin kullanımı sağlık açısından tehdit oluşturabilir (Martos ve ark., 1997; Bankova ve ark., 2000; Kumova ve ark., 2002; Leonhardt ve ark., 2010; Kuropatnicki ve ark., 2013; Toreti ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2017a).

2.8. Propolisin bölgelere göre özellikleri

Bulunduğu bölgeye bağlı olarak bir arı kolonisi yıllık 20-1000 gram arasında propolis yapabilmektedir. Arıların yaptıkları propolisin miktarı ve içeriği buldukları ekolojik bölgelere göre değişim gösterebilmektedir. Bu değişimin temel nedeni farklı bölgelerdeki propolis kaynaklarının da farklı olmasıdır (Bankova ve Marcucci, 2000; Popova ve ark., 2007; Cardinault ve ark., 2012; Miguel, 2013; Oruç ve ark., 2017a).

2.9. Propolisin içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin olumlu etkileri

Doğal bir arı ürünü olan propolis farmakolojik özelliği sebebiyle eski çağlardan beri çeşitli hastalık ve enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise propolis apiterapide, sağlıklı beslenmede, biyokozmetikte, tıpta, veteriner hekimlikte ve daha birçok alanda tamamlayıcı, destekleyici ürün olarak

kullanılmaktadır (Krell, 1996; Banskota ve ark., 2001; Kumova ve ark., 2002; Oruç ve ark., 2017a).

Propolisin içeriğinde bulunan ve ona farklı biyolojik özellikler kazandıran en önemli aktif bileşik grubu fenolik bileşiklerdir. Gallik asit, ferulik asit, kafeik asit, 3-4-dimetoksisinamik asit, *m*-kumarik asit, *p*-kumarik asit, klorojenik asit, naringenin, apigenin, pinosembrin, luteolin, kuersetin, galangin, kaemferol, rutin, kateşin, epigallokateşin, epigallokateşin gallate ve kalkon propolise biyolojik özellikler kazandıran bilinen fenolik bileşiklerden bazılarıdır (Ghisalberti, 1979; Harborne ve Williams, 2000; Banskota, 2001; Janbaz ve ark., 2002; Akao ve ark., 2003; Chung ve ark., 2004; Hirasawa ve Takada, 2004; Kampa ve ark., 2004; Ho ve ark., 2005; Kawai ve ark., 2007; Ito ve ark., 2008; Barros ve ark., 2009; Chao ve ark., 2010; Shohaib ve ark., 2011).

Propolisin antibakteriyel, antifungal, antitümoral, antioksidan, antiinflamatuvar, immunmodulatör, antiviral, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, radioprotektif, antidiyabetik, gastroprotektif, antiülser, şelatör, antimutajenik, anestezik, aneljezik, sedativ, antispazmodik, antidiyaretik ve diğer biyolojik etkileri olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Marcucci, 1995; Krell, 1996; Rice-Evans ve ark., 1997; Banskota, 2001; Quirago ve ark., 2006; Velazquez ve ark., 2007; Zamami ve ark., 2007; Barros ve ark., 2009; Sawicka, 2012; Oruç ve ark., 2014; Mohdaly ve ark., 2015; Popova ve ark., 2007; Cardinault ve ark., 2012; Mohdaly ve ark., 2015; Oses ve ark., 2015).

Propolisin araştırılmış olan başlıca biyolojik etkileri aşağıda verilmiştir.

2.9.1. Antimikrobiyal etki

2.9.1.1. Antibakteriyel etki

Birçok araştırmacı yaptıkları çalışmalar sonucu bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilerde propolisin antibakteriyel etkilerini ortaya koymuşlardır. Propolisin gram pozitif bakteriler üzerinde kuvvetli antibakteriyel etkisi olduğu,

gram negatif bakterilerde ise bu etkinin zayıf olduğu gözlemlenmiştir (De Castro, 2001; Sforcin ve Bankova, 2011). Propolisin içeriğinde bulunan fenolik bileşikler, propolise antibakteriyel özellik kazandırmaktadır (Banskota, 2001; De Castro, 2001; Lotfy, 2006). Propolise antibakteriyel özellik kazandıran başlıca fenolik bileşikler, 3-4-dimetoksisinamik asit, gallik asit, ferulik asit, *p*-kumarik asit, kuersetin, naringenin, pinosembirin, galangin, kaemferol, rutin ve kalkon'dur (Banskota ve ark., 2001; Xu ve Lee, 2001; Cushnie ve Lamb, 2005; Velazquez ve ark., 2007; Calderon-Montano ve ark., 2011; Borges ve ark., 2013; Rasul ve ark., 2013).

Propolisin antimikrobialer ile birlikte sinerjik etki gösterdiği ve antibiyotiklerin etkisini kuvvetlendirdiği tespit edilmiştir (De Castro, 2001; Stepanović, 2003; Lotfy, 2006; Sforcin ve Bankova, 2011; Noori ve ark., 2012; Orsi ve ark., 2012). Propolisin antibakteriyel etki mekanizması ile ilgili bilimsel çalışma sayısının çok fazla olmamasına rağmen bakteriler üzerinde yapılan bazı araştırmalar sonucu propolisin bakterilerde protein sentezini engelleme, bakteri sitoplazma membranının bütünlüğünü ve geçirgenlik özelliğini bozma gibi etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir (De Castro, 2001). İnsanlarda ve hayvanlarda sağlık açısından tehlikeli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve vankomisin direnci olan enterokoklar gibi bazı dirençli bakteriler üzerinde propolisin antibakteriyel etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Noori ve ark., 2012; Silva ve ark., 2012; Astani ve ark., 2013).

2.9.1.2. Antiviral etki

3-4-Dimetoksisinamik asit, rutin, naringenin, kateşin ve kuersetin propolise antiviral özellik kazandıran fenolik bileşiklerden bazılarıdır (Su ve ark., 1994; Banskota ve ark., 2001; Nijveldt, 2001; Cushnie ve Lamb, 2005; Vafeiadou ve ark., 2009; Chao ve ark., 2010). Propolisin antiviral etkisi üzerine yapılmış olan bazı bilimsel çalışmalarda; *Herpes simplex virus tip 1*, *influenza virus A1*, *HIV-1*, *influenza virus A ve B*, *Vaccinia virus*, *Newcastle disease virus*, *Herpes simplex tip 1*, *asikovir dirençli Herpes simplex tip 2*, *Adenovirus tip 2*, *Poliovirus tip 2* ve *Vesicular stomatitis virüs* gibi birçok DNA ve RNA virüsüne karşı propolisin

etkinliğinin olduğu gözlemlenmiştir (Amoros, 1992; Marcucci, 1995; De Castro, 2001; Gekker ve ark., 2005). Yapılan *in vitro* çalışmalarda propolisin poliovirüs ve herpes virüslerine karşı etkili olduğu, adenovirüs ve veziküler stomatit virüsüne ise daha az etkili olduğu görülmüştür (Amoros, 1992).

2.9.1.3. Antiparaziter etki

Son zamanlarda propolisin diğer biyolojik özellikleri yanında antiparaziter etkisi de önem kazanmaya başlamıştır. Gressler ve ark. (2012) *Trypanosoma evansi*'nin sıçanlar üzerinde farklı dozlarda propolis ekstraktı kullanılarak duyarlılığı *in vitro* olarak araştırmıştır. Sonuç olarak *Trypanosoma evansi*'nin *in vitro* olarak propolise duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca propolisin farklı doz ve çözücülerde antiparaziter etkinliği *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria magna*, *Eimeria media*, *Eimeria perforans*, *Chilomonas paramecium*, *Giardia lamblia*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium berghei*, ve *Ascaris suum* gibi parazitlerde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Marcucci, 1995; De Castro, 2001; Gressler ve ark., 2012; Monzote ve ark., 2012).

2.9.1.4. Antifungal etki

Propolisin antifungal etkilerinden sorumlu olan bileşikler bu güne kadar tam olarak belirlenemese de yapılan bazı bilimsel çalışmalar sonucu başta pinosembrin olmak üzere galangin, kateşin, sinnamik asit gibi fenolik bileşiklerin antifungal özelliğinin olduğu bildirilmiştir (Hirasawa ve Takoda, 2004; Cushinie ve Lamb, 2005; Quiroga ve ark., 2006; Buchta ve ark., 2011).

Propolisin antifungal etkisini gözlemek için Ota ve ark. (2001) *in vitro* olarak dört farklı *Candida* maya suşunun propolisin alkolik çözeltilisine olan duyarlılığı test etmişlerdir. Bu deneyde *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* ve *Candida guilliermondii* suşları kullanılmış ve *Candida* maya suşlarının propolisin alkolik çözeltilisine duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmanın yanı sıra, propolisin farklı çözücülerde ve dozlarda *Candida glabrata*,

Candida famata, *Candida kefyr*, *Candida pelliculosa*, *Candida parapsilosis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Pichia ohmeri*, *Rhodotorula spp.*, *Trichosporon spp.*, *Microsporum*, *Fusarium* ve *Dermatophytes* gibi farklı mantar etkenlerine karşı antifungal etkisi olduğu gözlemlenmiştir (De Castro, 2001; Ota ve ark., 2001; Koç ve ark., 2007; Buchta ve ark., 2011; Koç ve ark., 2011). Propolisin antifungal ilaçlarla birlikte kullanıldığı bazı kombinasyon çalışmalarında sinerjik etki oluşturduğu ve ilacın etkisini kuvvetlendirdiği belirtilmiştir (Hoderna ve Kedzia, 1987; Marcucci, 1995; De Castro, 2001).

2.9.2. Antiinflamatuvar etki

Artepilin C, apigenin, kuersetin, pinosembrin, kaemferol ve ferulik asit propolise antiinflamatuvar etki kazandıran fenolik bileşiklerdir (Di Carlo ve ark., 1999; Harborne ve Williams, 2000; Sirinvasan ve ark., 2007; Bankova, 2009; Rasul ve ark., 2013). Propolis antiinflamatuvar etkisini, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve aynı zamanda inflamasyon oluşturan histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi mediatörlerin salınımını engelleyerek gösterir (Dimov ve ark., 1991; Amoros ve ark., 1992; Mirzoeva ve Calder, 1966; Ansorge ve ark., 2003; Orsolice ve Basic, 2005; Sforcin, 2007; Araujo ve ark., 2012; Szliszka ve ark., 2013).

2.9.3. Antioksidan etki

Doğal antioksidanlar genel olarak bitkisel kaynaklıdır ve bu etki bitkilerde bulunan bazı vitaminler (A, C, E) ve fenolik bileşiklerden (fenolik asit ve flavonoidler) kaynaklanmaktadır (Wojdylo ve ark., 2007; Bekar, 2011; Öğüt, 2014). Propolis en iyi doğal antioksidanlardan biridir ve bu özelliği içeriğindeki fenolik bileşikler sayesinde (De Castro, 2001; Cabral ve ark., 2009; Can ve ark., 2015). Yapılmış olan bazı çalışmalarda propolisin içeriğindeki fenolik bileşikler ve miktarlarının toplandıkları bölgelere göre değişiklik gösterdiği ve buna bağlı olarak antioksidan özelliklerinin de farklı olduğu bildirilmiştir (Carbal ve ark., 2009; Choi

ve ark., 2013; Fabris ve ark., 2013; Can ve ark., 2015; Sorucu, 2015). CAPE, kafeik asit, ferulik asit, pinosembrin, kaemferol, kuersetin, luteolin, kateşin, epigallokateşin ve artepilin C gibi propoliste bulunan fenolik bileşikler antioksidan etkileri bilinen maddelerdir (Rice-Evans ve ark., 1997; Harborne ve Williams, 2000; Banskota ve ark., 2001; Nijveldt ve ark., 2001; Kanski ve ark., 2002; Williams ve ark., 2004; Liu ve ark., 2008; Bankova, 2009; Calderon-Montano ve ark., 2011).

2.9.4. İmmunomodülatör etki

Propolisin immün sistem üzerinde uyarıcı etkisinin bulunduğu ve böylece vücudun hastalıkları önlemede önemli etkisi olduğu bildirilmiştir (Kumova ve ark., 2002; Búfalo ve ark., 2014). CAPE ve naringenin, propoliste bulunan ve immunomodülatör etkileri bilinen bileşiklerdir (Ho ve ark., 2005; Du ve ark., 2009; Vafeiadou ve ark., 2009). Propolisin immunomodülatör etkisi genel olarak, vücutta fagositoz, makrofaj, nötrofil ve T lenfositlerinin aktivasyonu ile antikor üretimini uyararak gerçekleşir (Banskota ve ark., 2001; Han ve ark., 2002; Lopes ve ark., 2003; Sforcin, 2007).

2.9.5. Antitümöral etki

Propolisin antitümöral etkisi son yıllarda yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmıştır (Barlak ve ark., 2011; Watanabe ve ark., 2011; Sawicka ve ark., 2012; Chan ve ark., 2013; Choudhari ve ark., 2013; Markiewicz-Zukowska ve ark., 2013; Kuropatnicki ve ark., 2013). Antitümöral özelliğinin yanı sıra propolisin kanser ilaçlarının yan etkilerini azaltmak, kanser hücrelerinin damar ağı oluşumunu ve yayılmasını engellemek gibi etkileri olduğu bildirilmiştir (Kimoto ve ark., 2000; Lahouel ve ark., 2004; Daleprane ve ark., 2009; Daleprane ve ark., 2010; Silva-Carvalho ve ark., 2014). CAPE, propoliste bulunan ve güçlü antitümöral özeliğe sahip fenolik bileşiktir (Huang ve ark., 1966; Grunberger ve ark., 1988; Demestre ve ark., 2009). Sinnamik asit, gallik asit, kafeik asit, ferulik asit, artepilin

C, apigenin, kuersetin, naringenin, pinosembrin, kaemferol, kateşin, epigallokateşin, luteolin ve kalkon CAPE dışında propolise antitümöral özellikler kazandırdığı bilinen fenolik bileşiklerdir (Harborne ve Williams, 2000; Kanski ve ark., 2002; Akao ve ark., 2003; Chung ve ark., 2004; Kampa ve ark., 2004; Shinamura ve ark., 2007; Lin ve ark., 2008; Long ve ark., 2008; Rajmanickam ve ark., 2008; Bankova, 2009; Pandey ve Rizvi, 2009; Calderon-Montano ve ark., 2011; Rasul ve ark., 2013).

2.9.6. Hepatoprotektif etki

Propolisin hepatoprotektif aktivitesini değerlendirmek için bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda alkol, parasetamol, cıva, berilyum ve D-galaktosamid gibi karaciğere toksik etkileri bilinen kimyasallarla deneysel karaciğer hasarı oluşturularak propolisin etkisi gözlemlenmiştir. Sonuç olarak farklı dozlarda kullanılan propolisin, hasarlı karaciğer dokusunu onardığı görülmüştür (Rodriguez ve ark., 1997; Uzbekova ve ark., 2001; Seo ve ark., 2003; Bhadauria ve ark., 2008; Nirala ve ark., 2008; Sathivelu ve ark., 009; Herrera ve ark., 2010; Nakamura ve ark., 2013). Ferulik asit, rutin, artepillin C, kuersetin hepatoprotektif etkileri bilinen ve propoliste bulunan fenolik bileşiklerdir (Di Carlo ve ark., 1999; Janbaz ve ark., 2002; Srinivasan ve ark., 2007; Bankova, 2009).

2.9.7. Nöroprotektif ve şelatör etki

Propolisin içeriğinde bulunan kuersetin, pinosembrin, ferulik asit, epikateşin, epigallokateşin gallat ve rutin gibi bileşiklerin, nöroprotektif ve şelatör etkilerinin olduğu bilinmektedir (Nijveldt ve ark., 2001; Srinivasan ve ark., 2007; Liu ve ark., 2008; Pandey ve Rizvi, 2009; Symonowicz ve Kolanek, 2012).

Serbest radikaller, kurşun ve cıva gibi metaller bazı nörotoksik etkiler oluştururlar. Propoliste bulunan fenolik bileşiklerden büyük oranda flavonoidlerin antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikalleri bağlayarak ve nörotoksik etkili

ağır metallere şelat kompleksi oluşturarak sinir sistemini korumaktadır (Ilhan ve ark., 2004; Lotfy, 2006; Symonowicz ve Kolanek, 2012).

Nörotoksik etkisi bilinen kurşun, çevrede en yaygın olarak bulunan metallere biridir. Bu sebepten El-Masry ve ark. (2011) yetişkin sıçanlarda kurşun kaynaklı oluşturulan nörotoksositeye karşı propolisin koruyucu rolünü araştırmış ve propolis uygulanmış gruplarda nörotoksik etkinin azaldığı görülmüştür.

2.9.8. Kardioprotektif etki

Propoliste bulunan ferulik asit, kaemferol, luteolin, apigenin ve kuersetin gibi bileşikler, propolise kardioprotektif özellik kazandıran fenolik bileşiklerdir (Harborne ve Williams, 2000; Srinivasan ve ark., 2007; Pandey ve Rizvi, 2009; Calderon-Montano, 2011). Propolisin kardioprotektif etkisini görmek için Chopra ve ark. (1995) ratlar üzerinde oluşturdukları doksorubisinle oluşturulan deneysel kardiyotoksosite çalışmasında, propolisin kardiyovasküler sistemi koruyucu etkisinin olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada, hipertansif ratlarda propolis uygulanması sonucu, propolisin asetilkolini uyararak vazodilatasyon yaptığı ve böylece antihipertansif etkisinin olduğu gözlemlenmiştir (Kubota ve ark., 2004).

2.9.9. Antidiyabetik etki

Propolisin antidiyabetik etkisini gözlemek için hayvan modellerinde deneysel olarak oluşturulan, diyabete bağlı yaraların tedavisinde propolisin kullanımının, diyabetli ratlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (McLennans ve ark., 2008). Diğer bir çalışmada Fuliang ve ark. (2005) diyabetli ratlarda su ve etanol ekstraktlı propolis kullanarak, propolisin kan şekeri, total kolesterol ve serbest radikallere etkisi gözlemlenmiştir. Bu çalışma bulgularına göre propolisin kan glikozu, fruktosamid, malonaldehit, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, total kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürerek propolisin kan şekeri ve

kolesterolu düzenlediği, ayrıca serbest radikalleri temizlediği tespit edilmiştir (Fuliang ve ark., 2005).

Kuersetin, kateşin, kaemferol ve ferulik asit propolisin iğeriğinde bulunan ve antidiyabetik etkileri bilinen bileşiklerdir (Di Carlo ve ark., 1999; Srinivasan ve ark., 2007; Pandey ve Rizvi, 2009; Calderon-Montano, 2011).

2.10. Propoliste bulunan bazı fenolik bileşiklerin gösterdikleri başlıca biyolojik etkiler.

Bazı fenolik bileşikler ve gösterdikleri biyolojik etkileri aşağıda belirtildiği gibidir.

Gallik asit: Antibakteriyel ve antitümoral etkilere sahiptir (Rajamanickam ve ark., 2008; Efrain ve ark., 2016).

Epigallokateşin gallat: Nöroprotektif ve şelatör etkilere sahiptir (Pandey ve Rizvi, 2009).

Kafeik asit: Antioksidan, antitümoral, gastroprotektif, ve antiülser etkilere sahiptir (Rice-Evans ve ark., 1997; Kanski ve ark., 2002; De Barros ve ark., 2008).

Ferulik asit: Antitümoral, antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuar, nöroprotektif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, antidiyabetik ve radyoprotektif etkilere sahiptir (Rice-Evans ve ark., 1997; Kampa ve ark., 2004; Srinivasan ve ark., 2007; Efrain ve ark., 2016).

İsoferulik asit: Antidiyabetik etkiye sahiptir (Srinivasan ve ark., 2007).

Kuersetin: Antibakteriyel, antiviral, antitümoral, antioksidan, antidiyabetik, nöroprotektif, antiinflamatuar, antidiyabetik, kardiyoprotektif, antialerjik, şelatör, hepatoprotektif ve antispazmodik etkilere sahiptir (Di Carlo ve ark., 1999; Harborne ve Williams, 2000; Kawai ve ark., 2007; Pandey ve Rizvi, 2009; Symonowicz ve Kolanek, 2012; Efrain ve ark., 2016).

Sinnamik asit: Antitümoral, gastroprotektif ve antiülser etkilere sahiptir (Akao ve ark., 2003; De Barros ve ark., 2008).

Naringenin: Antibakteriyel, antiviral, antitümoral, antidiyaretik, gastroprotektif ve immunomodulatör etkilere sahiptir (Di Carlo ve ark., 1999; Bankova, 2009; De Lira Mota ve ark., 2009; Du ve ark., 2012; Efrain ve ark., 2016).

Apigenin: Antitümoral, antispazmodik, antidiyaretik, kardiyoprotektif, sedatif ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir (Di Carlo ve ark., 1999; Harborne ve Williams, 2000; Long ve ark., 2008; Pandey ve Rizvi, 2009).

Kaemferol: Antibakteriyel, antiviral, antitümoral, antifungal, antioksidan, antidiyaretik, antiinflamatuvar, nöroprotektif, kardiyoprotektif, antispazmodik, antialerjik ve antidiyabetik etkilere sahiptir (Di Carlo ve ark., 1999; De Lira Mota ve ark., 2009; Pandey ve Rizvi, 2009; Calderon-Montano ve ark., 2011; Efrain ve ark., 2016).

Krisin: Antiviral ve antitümoral etkilere sahiptir (Harborne ve Williams, 2000; Efrain ve ark., 2016).

Pinosembrin: Antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antitümoral, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilere sahiptir (Quiroga ve ark., 2006; Liu ve ark., 2008; Rasul ve ark., 2013; Efrain ve ark., 2016).

Galangin: Antibakteriyel ve antifungal etkilere sahiptir (Quiroga ve ark., 2006; Efrain ve ark., 2016).

Kafeik asit fenetil ester: Antibakteriyel, antiviral, antitümoral, immunomodulatör ve antioksidan etkilere sahiptir (Banskota ve ark., 2001; Marquez ve ark., 2004; Ho ve ark., 2005; Efrain ve ark., 2016).

2.11. Propolisin istenmeyen etkileri

Propolisin, faydalı etkileri yanında, zararlı etkileri de görülmektedir. Bu durum propolisin içeriği, kullanan kişinin duyarlılığı ve kullanılan miktara bağlı olarak değişim göstermektedir. Duyarlı kişilerde genellikle alerjik reaksiyonlar sonucu vücudun farklı kısımlarında oluşan egzama ve dermatitler ve ayrıca kısa ve zayıf öksürük gibi istenmeyen etkileri görülmektedir. Kafeik asit fenetil ester içeren

propolisler, tüketim miktarına bağlı olarak östrojenik etki gösterebilmektedir. Bu durum kadınlar için ciddi bir sorun teşkil etmezken erkeklerde yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılması durumunda sakıncalı olabilir (Oruç ve ark., 2017a).

2.12. Propolis içeriğinin belirlenmesinde kullanılan analiz teknikleri

TLC, GC-MS, HPLC ve LC-MS gibi kromatografik sistemler, propolisin yapısındaki aktif bileşiklerin tespit edilmesi için kullanılmaktadır (Bankova ve ark., 2014; Boukraâ ve Sulaiman, 2009). GC-MS ile propolis içeriği, cihazda bulunan farklı bileşiklerin MS kütüphanelerinde taranarak yüzde olasılıkla ve nitel olarak analiz edilir. HPLC-DAD sisteminde ise hem nitel hem de nicel olarak analiz yapılabilmektedir. Bu sistem, analizi yapılacak bileşiklerin önceden standartlarının verilmesi ile mümkündür. LC-MS sistemi ile de propolisin nitel ve nicel olarak ve daha hassas analizi yapılabilmektedir (Sorucu, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2. Numunelerin toplanması

Bu çalışmada, ham propolis örnekleri Azerbaycan'ın Gence (2 adet), Kazah (2 adet), Gedebey (2 adet), Kebele (2 adet) ve Şemkir (6 adet) illerinden, kovanlardan kazınarak, toplamda 14 adet numune toplandı. Şekil 1'de Numunelerin kovandan kazınarak toplanması gösterilmiştir.



Şekil 1. Numunelerin kazınarak toplanması.

3.2. Kimyasal çözeltiler

HPLC kalitesinde metanol ve asetonitril, analiz kalitesinde formik asit (%98-100), analiz kalitesinde etanol (Merck®, Darmstadt, Germany) ve distile su (ELGA® LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK) kullanıldı.

3.3. Analizde kullanılan fenolik bileşiklerin standartları, hazırlanması ve metot validasyonu

Fenolik bileşiklerin standartları ve özellikleri aşağıdaki gibidir:

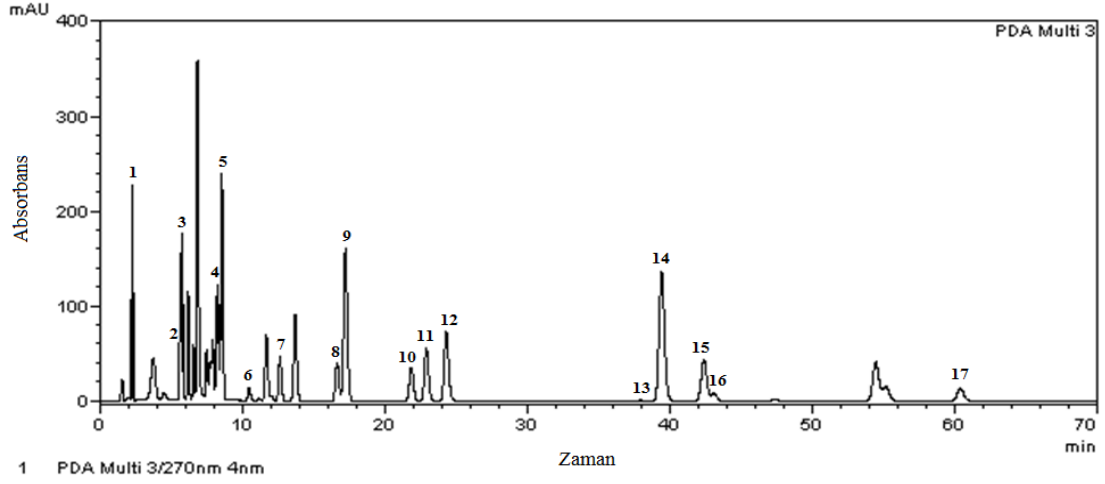
1. Kafeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid, *trans*-3,4-dihydroxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 180,16, CAS no: 331-39-5, Sigma-Aldrich, C0625, %≥98.
2. (-)-Epigallocatechin gallate ((-)-*cis*-2-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-benzopyran-3,5,7-triol 3-gallate, (-)-*cis*-3,3',4',5,5',7-Hexahydroxyflavane-3-gallate, EGCG, Teavigo). Molekül ağırlığı: 458,37; CAS Number: 989-51-5, Santa-cruz, sc-200802, %≥98.
3. *trans*-Isoferulic acid (*trans*-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl) acrylic acid, *trans*-3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 194,1; CAS Number: 25522-33-2; Fluka, 05407, %≥98.
4. Ferulic acid (3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid, caffeic acid 3-methyl ether, coniferic acid). Molekül ağırlığı: 194,18, CAS no: 537-98-4, Fluka, 52229, %99.
5. *trans*-Cinnamic acid (*trans*-3-phenylacrylic acid, *trans*-cinnamate, *trans*-3-phenylacrylate). Molekül ağırlığı: 148,16, CAS no: 140-10-3, Sigma-Aldrich, C80857, %≥99.
6. CAPE (2-phenylethyl caffeate). Molekül ağırlığı: 284,31, CAS no: 104594-70-9, Sigma-Aldrich, C8221, %≥97.
7. Gallic acid (3,4,5-trihydroxybenzoic acid). Molekül ağırlığı: 170,12, CAS no: 149-91-47, Sigma, G7384, %≥97,5.

8. Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone, naringenin chalcone). Molekül ağırlığı: 270,24, CAS no 520-36-5, Fluka, 42251, %≥95.
9. Chrysin (5,7-Dihydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 254,24; CAS Number: 480-40-0, Aldrich, C80105, % 97.
10. Galangin (3.5.7-trihydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 270,24, CAS no: 548-83-4, Sigma-Aldrich, %95, 282200.
11. Quercetin hydrate (3 3' 4' 5 7-pentahydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 302,24, CAS no: 849061-97-8, Sigma-Aldrich, 337951, %≥95.
12. Caempherol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone).Molekül ağırlığı: 286,24, CAS no: 520-18-3, Fluka, 96353, % ≥99.
13. (±)-Naringenin (4',5,7-trihydroxyflavanone). Molekül ağırlığı: 272,25, CAS no: 67604-48-2, Fluka, 52186, %≥95.
14. Pinocembrin (S-5,7-dihydroxyflavanone, dihydrochrysin, galangin flavanone). Molekül ağırlığı: 256,25, CAS no: 480-39-7, Fluka, P5239, %≥95.
15. Methyl syringate (Methyl 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoate). Molekül ağırlığı: 212,2, CAS no: 884-35-5, Santa Cruz Biotechnology.
16. Caffeic acid dimethyl ether (3,4-Dimethoxycinnamic acid). Molekül ağırlığı: 208,21, CAS no: 2316-26-9, Santa Cruz Biotechnology.
17. Chalcone (trans). (Benzylideneacetophenone). Molekül ağırlığı: 208,26, CAS no: 614-47-1, Santa Cruz Biotechnology, ≥97%.

3.3.1. Standartların hazırlanması ve metod validasyonu

Fenolik bileşiklerin stok çözeltileri 1 mg/ml olacak şekilde metanolde hazırlandı. Fenolik bileşiklerin standartlarının HPLC sistemine tek tek ve miks enjeksiyonları yapılarak ana pikler, geliş zamanları ve spektrumları tespit edildi (Şekil 2). Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için stok çözeltiler metanol ile dilüe edilerek 3, 6, 12, 24 ve 48 µg/ml konsantrasyonlarda 5 farklı ara çözelti hazırlandı. Kalibrasyon eğrisinin korelasyon katsayıları (R²), fenolik bileşiğe bağlı olarak 0.967

ile 0.999 aralığında bulundu. Fenolik bileşiklerin kuantifikasyon limitlerinin (LOQ) 2.46 ile 7.56 µg/ml arasında ve deteksiyon limitlerinin (LOD) 0.82 ile 3.36 µg/ml değerleri arasında olduğu tespit edildi.



Şekil 2. 17 fenolik bileşik standartının miks kromotogramı.

1: Gallik asit, **2:** Epigallokateşin gallat, **3:** Kafeik asit, **4:** Ferulik asit, **5:** Isoferulik asit, **6:** Metilşiringat, **7:** 3,4-Dimetoksisinamik asit, **8:** Kuersetin, **9:** Sinnamik asit, **10:** Naringenin, **11:** Apigenin, **12:** Kaemferol, **13:** Krisin, **14:** Pinosembrin, **15:** Galangin, **16:** Kafeik asit fenetil ester, **17:** Kalkon.

3.4. Analizde kullanılan cihaz ve aparatlar

Analizde, HPLC-DAD (Shimadzu Corporation, LC-20 AD/SPD-M20A, Tokyo, Japan), distile su cihazı (ELGA® LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK), öğütücü (Delonghi® Kg49, Treviso, Italy), karıştırıcı (ES-20/60 Orbital Shaker-Incubator, Latvia), Vortex® (V1 Plus, Boeco, Germany), ultrasonik banyo (Bandelin® Sonorex RK100, Berlin, Germany), hassas terazi (Acculab, Vic-123 Sartorius Group, North Calorina, USA) kullanıldı. Sisteme bağlı bilgisayar (HP Compaq dx 2200, Windows® XP profesyonel) ve yazıcı (HP LaserJet, P1102) kullanıldı.

3.5. Propolis numunesinin ekstraksiyon yöntemi ve hazırlanması

Propolis ekstraksiyonunda başlıca Erdoğan ve ark. (2011) ve Trusheva ve ark. (2007) uygulamış oldukları metotlar kullanıldı. Ham propolis numuneleri -20°C 'de en az 24 saat donduruldu, sonrasında ham propolisler (30-50 g) küçük parçalara bölündü ve bir kahve değirmeni ile öğütülerek toz haline getirildi. Her bir propolis numunesinin ekstraksiyonu 1:9 oranında yapıldı. Bu ekstraksiyon için, 2 g propolis 50 ml'lik erlenmayer içerisine alındı ve üzerine %70'lik (etanol/su, v/v) 18 ml etil alkol ilave edildi. Karışım 15 dakika ultrasonik banyoda tutuldu (Bandelin, Sonorex, RK 100); daha sonra kapalı karıştırıcıda 55°C 'de, 3 saat karıştırıldı ve sonra tekrar 15 dakika ultrasonik banyoda karıştırıldı. Karıştırıldıktan sonra, önce adi süzgeç kağıdı ve sonra Watman süzgeç kağıdından (Watman[®] No: 1, Buckinghamshire, UK) süzülerek propolis içerisinde bulunan yabancı cisimler uzaklaştırıldı. Elde edilen filtrat HPLC analizi için polivinil diflorür (PVDF) şırınga filtresinden (Millipore Millex-HV, $0.45\ \mu\text{m}$) geçirilerek 1,5 ml'lik viallere alındı ve otosampler ile 5 μl HPLC-DAD sistemine enjeksiyonu yapıldı. Propolis numunelerinin ekstraksiyon işlemi ve HPLC-DAD analizleri, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Propolis örneklerinin ekstraksiyon ve analiz şeması Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Propolis örneklerinin ekstraksiyon şeması.

3.6. HPLC-DAD analizi

Propolis numunelerinde fenolik bileşiklerin analizi yapılan HPLC sistemi, sıvı kromatografi (LC-20AD), diode array detektör (SPD-M20A), otosampler (SIL-20AC, 20 MPa max. pressure), degaser (DGU-20A5) ve kolon fırını (CTO-10AS VP) bölümlerinden oluşmaktadır. Analizler başlıca Pellati ve ark. (2011) kullandığı metoda göre yapıldı. Kromatografik sistem, 1 ml/dk akış hızında bir Inertsil® ODS-3 (5µm, 4.6x150mm, Tokyo, Japan) kolon kullanıldı. Taşıyıcı solvent olarak mobil faz A (% 0,1 formik asit ve deiyonize su, v/v) ve mobil faz B (asetonitril) kullanıldı. Analiz 30°C kolon ısısında, 5 µl örnek enjeksiyonu ile ve 270 nm dalga boyunda ve gradient sistemle yapıldı. Gradient sistem bilgileri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Mobil faz akış tablosu.

Zaman (dakika)	Mobil faz A (%)	Mobil faz B (%)
0,01	Başlangıç	
0,02	90	10
3	75	25
15	70	30
60	50	50
70	40	60
80	10	90
85	40	60
90	75	25
95	90	10
104	Durdurma	

3.7. İstatistiksel analiz

İstatistik analizlerinde SPSS (IBM SPSS Statistics, 22) program ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Azerbaycan propolisinin özellikleri

Azerbaycan'dan toplanan ham propolislerin yapışkan, değişik aromalara sahip ve koyu kahverenginden, siyaha kadar değişen renk tonlarında olduğu görüldü. Azerbaycan'dan toplanan ham propolis numuneleri Şekil 4' verilmiştir.



Şekil 4. Azerbaycan'dan toplanan ham propolis numuneleri.

4.2. HPLC-DAD analiz sonuçları

Azerbaycan'dan toplanan propolis numunelerinin bireysel analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Analizi yapılan örneklerin fenolik bileşik içerikleri ve miktarları (µg/g).

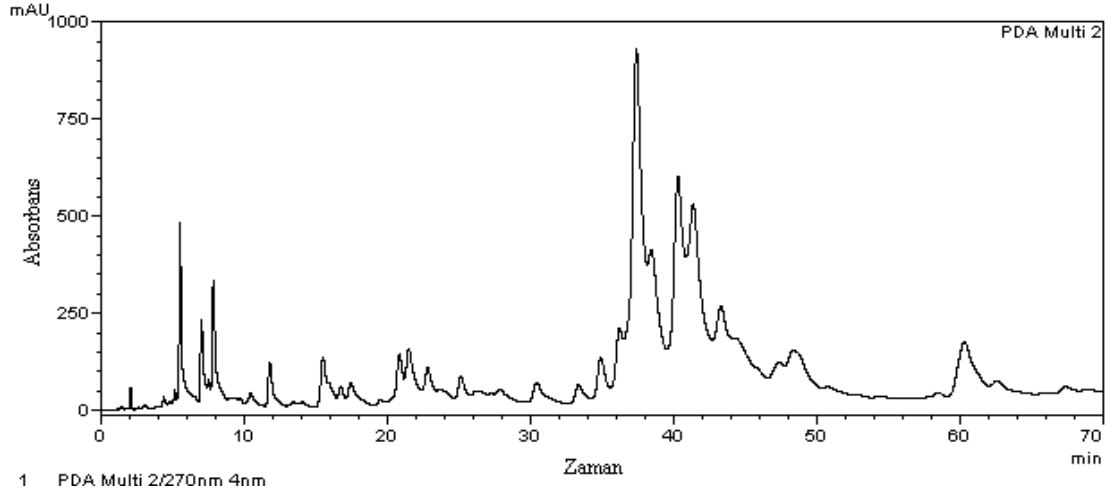
Fenolik Bileşikler	Numuneler														Ort.		
	ŞkI	ŞkII	ŞkIII	ŞkIV	ŞkV	ŞkVI	Gbl	GbII	GnI	GnII	KzI	KzII	KbI	KbII		Min	Max
GAL	141	85	te	60	147	118	709	245	88	131	109	93	10	te	10	709	138±176
EGKG	570	122	19	139	130	110	291	327	50	220	236	122	21	17	17	570	169±151
KA	2862	445	201	461	690	447	1209	1001	960	1155	580	1142	193	49	49	2862	813±703
FR	887	758	14	125	266	157	7933	195	373	443	1409	378	95	27	14	7933	932±2051
İFR	2864	682	19	431	717	346	13869	1004	900	1139	697	1041	140	31	19	13869	1705±3571
MYS	556	te	te	te	83	33	te	te	134	176	te	130	te	te	33	556	79±150
DMCA	1530	205	te	184	254	205	te	791	545	896	286	729	110	23	23	1530	411±439
QE	2162	268	204	359	558	487	te	605	1665	2069	442	979	114	25	25	2162	709±733
SA	509	20	17	te	te	te	te	85	te	240	103	221	33	13	13	509	88±145
NR	3274	558	296	683	1133	572	te	1631	1485	1756	476	1544	96	27	27	3274	966±906
AP	2324	408	195	515	671	338	te	802	993	1206	342	801	77	19	19	2324	620±613
KF	1363	359	160	339	679	381	te	431	715	926	414	583	42	10	10	1363	457±379
CR	5882	993	508	1166	1521	983	te	2048	3644	4584	805	2657	312	67	67	5882	1797±1787
PN	18763	3141	1444	3275	4422	2228	te	4128	13354	10706	2335	6421	746	144	144	18763	5078±5514
GL	13340	2044	857	3295	2906	1507	te	3146	5287	7053	2886	3930	435	85	85	13340	3340±3505
CAPE	34719	7202	2977	8119	9881	5794	te	11765	18110	24562	5305	12817	1263	263	263	34719	10198±9887
KL	6208	540	340	983	1079	558	te	1580	2768	2605	491	1811	278	51	51	6208	1378±1648

GAL: Gallik asit, **EGKG:** Epigallocateşin gallat, **KA:** Kafeik asit, **FR:** Ferulik asit, **İFR:** İsoferulik asit, **MYS:** Metilşiringat, **DMCA:** 3,4-Dimetoksinamik asit, **QE:** Kuerşetin, **SA:** Sınnamik asit, **NR:** Naringenin, **AP:** Apigenin, **KF:** Kaemferol, **CR:** Krisin, **PN:** Pinoşembrin, **GL:** Galangin, **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester, **KL:** Kalkon, **ŞkI:** Şemkir I, **ŞkII:** Şemkir II, **ŞkIII:** Şemkir III, **ŞkIV:** Şemkir IV, **ŞkV:** Şemkir V, **ŞkVI:** Şemkir VI, **Gbl:** Gedebey I, **GbII:** Gedebey II, **GnI:** Gence I, **Gn-II:** Gence II, **KzI:** Kazah I, **KzII:** Kazah II, **KbI:** Kebele I, **KbII:** Kebele II. **te:** tespit edilemedi, min=minimum, max=maksimum, ort=ortalama değerler. ±: Standart sapma. İstatistiksel hesaplamalarda “te” “0” olarak değerlendirilmeye alındı.

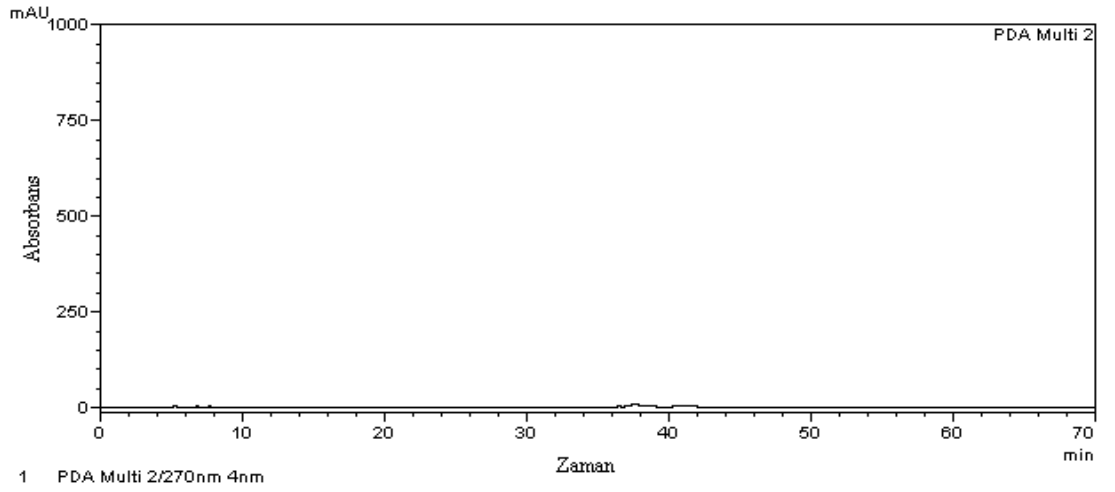
Azerbaycan'dan toplanan ham propolis numunelerinin, HPLC-DAD sisteminde analizi yapılarak, faydalı biyolojik özellikleri bilinen toplam 17 farklı fenolik bileşik tespit edilmiştir. Bu fenolik bileşikler; gallik asit, epigallokateşin gallat (EGKG), kafeik asit, ferulik asit, isoferulik asit, metilşiringat, 3,4-dimetoksisinamik asit (DMCA), kuersetin, sinamik asit, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosebrin, galangin, kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve kalkon'dur. Bu fenolik bileşiklerden, EGKG, kafeik asit, ferulik asit ve isoferulik asit analizi yapılan 14 numunenin tamamında tespit edildi. Bu bileşiklerin yanı sıra tespit edilen diğer fenolik bileşiklerden, kuersetin, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosebrin, galangin, CAPE ve kalkon 13; gallik asit ve DMCA 12; sinamik asit 10 ve metilşiringat 7 numunede tespit edildi.

Tespit edilen 14 farklı fenolik bileşiğin en yüksek düzeyleri, Şemkir (EGKG, kafeik asit, metilşiringat, kuersetin, sinamik asit, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosebrin, galangin, CAPE ve kalkon) ve Gedebe (gallik asit, ferulik asit ve isoferulik asit) bölgelerinden toplanan numunelerde; genellikle en düşük düzeyleri ise Kebele bölgesinden toplanan numunelerde tespit edildi (Tablo 2).

Propolisteki fenolik bileşik sayısı ve miktarı bakımından en yüksek fenolik bileşik içeriğine Şemkir I; en düşük içeriğe ise Kebele II numunesinin sahip olduğu saptandı. Bu durum net olarak numunelere ait HPLC kromatogramlarında da görülmektedir (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5. Şemkir I isimli numunenin HPLC kromotogramı.



Şekil 6. Kebele II isimli numunenin HPLC kromotogramı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Azerbaycan'ın belirli bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde analizi yapılan fenolik bileşiklerin yaygın olduğu; tespit edilen fenolik bileşiklerin sayı ve miktarları bakımından farklılıklar bulunduğu görüldü (Tablo 2). Bu farklılıkların başlıca nedeni, örneklerin toplandığı aralıkların bulunduğu bölgelerde propolis kaynağı olabilecek bitkilerin çeşit ve yoğunluk olarak farklılık göstermesidir. EGKG, kafeik asit, ferulik asit ve isoferulik asit, analizi yapılan 14 propolis numunesinin tamamında (%100); kuersetin, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosembrin, galangin, CAPE ve kalkon 13 (%92,8); gallik asit ve DMCA 12 (%85,7); sinnamik asit 10 (%71,4) ve metilşiringat 7 numunede (%50) tespit edildi. Bu çalışmada kafeik asit, ferulik asit, kuersetin, naringenin, pinosembrin, kaemferol, galangin ve CAPE'nin tespit edilme oranlarına baktığımızda Azerbaycan propolislerinin ana kaynaklarından birinin kavak ağacı olabileceği düşünülmektedir. Çünkü bu fenolik bileşikler Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika propolislerinde de yaygın olarak bulunmakta ve ana kaynak olarak, kavak ağacı gösterilmektedir (Bankova ve ark., 2000; Velazquez ve ark., 2007). Ayrıca Şekil 5 ve 6'da ve Tablo 2'de görüldüğü üzere Şemkir I ve Kebele II gibi numunelerin içerdiği fenolik maddelerin miktarları arasında ve dolayısıyla kaliteleri arasında çok büyük farklar bulunmaktadır. Bu çalışmada, Azerbaycan propolis örneklerinde tespit edilen fenolik bileşikler ve tespit edilme oranları, daha önce Azerbaycan propolislerinde Can ve ark. (2015) ve Türkiye propolislerinde Oruç ve ark. (2017) ile Sorucu ve Oruç'un (2019) yapmış oldukları çalışma bulgularıyla genel olarak uyumludur. Bunun yanı sıra Volpi ve Bergonzini (2006), Azerbaycan'dan temin edilen propolis numunesinde kaemferol ve krisin tespit edilmediğini bildirmelerine rağmen bu çalışmada kaemferol ve krisin 14 numunenin 13'de tespit edilmiştir. Bu durumun temel nedeni Volpi ve Bergonzini'nin (2006), Azerbaycan'dan tek bir numune çalışılmış olmalarından kaynaklanabilir.

Can ve ark. (2015) Azerbaycan'dan temin ettikleri ham propolislerle yaptıkları çalışmayla bu çalışmada ortak olarak tespit edilen fenolik bileşikler (gallik asit, kafeik asit, ferulik asit, kuersetin, apigenin ve kaemferol) ve düzeyleri Tablo 3'te verilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen gallik asit miktarlarının, Can ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada tespit ettikleri gallik asit miktarına yakın bulunmuştur. Ancak Can ve arkadaşlarının 15 numunenin 2'de tespit edebildikleri gallik asit, bu çalışmada 14 numunenin 12'de tespit edilmiştir. Bu çalışmada ve 2015'deki çalışmada Kafeik asidin tüm numunelerde tespit edildiği görülmektedir. Bu çalışmada tespit edilen kafeik asit miktarları, Can ve ark. (2015) yaptığı çalışmada tespit edilen kafeik asit miktarlarından genellikle düşüktür. Ferulik asit benzer şekilde bu ve 2015'deki çalışmada tüm numunelerde tespit edilmiştir. Miktar açısından değerlendirdiğimizde ise yine bu çalışmada tespit edilen ferulik asit miktarları, Azerbaycan'daki çalışmada tespit edilen miktarlardan daha düşük bulunmuştur. Kuersetin her iki çalışmada da birer numune hariç diğer tüm numunelerde tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen kuersetin miktarı, yine 2015'deki çalışmada tespit edilen kuersetin miktarlarından düşüktür. Bu çalışmada 14 numunenin 13'de saptanan miktarları, 2015'deki çalışmada 15 numunenin 13'de tespit edilen apigenin miktarlarından düşük bulunmuştur. Son olarak her iki çalışmada da birer numune hariç diğer tüm numunelerde tespit edilen kaemferol, 2015'de yapılan Azerbaycan propolisindeki miktarların altında kalmaktadır. Her iki çalışmada da ortak olarak bulunan ve yukarıda belirtilen fenolik bileşiklerin tespit edilme miktarları Can ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada genellikle daha yüksektir. Bu durumun nedenleri arasında, ham propolis numunelerinin toplandığı aralıkların kavak gibi propolis kaynaklarına yakın olması, mevsim, numunelerin toplanma şekli, toplanan numunelerin taze olarak soğuk zincirde saklanabilmesi, analiz metotları ve analiz sonuçlarının değerlendirilmesindeki farklılıklar sayılabilir.

Tablo 3. Mevcut çalışma ve Can ve ark. (2015) yapmış oldukları önceki çalışma bulguları ($\mu\text{g/g}$).

Fenolik Bileşikler	Azerbaycan propolisleri	
	*Mevcut Çalışma Minimum-Maksimum düzeyler	Can ve ark. (2015) Minimum-Maksimum düzeyler
GAL	10-709	10-880
EGKG	17-570	-
KA	49-2862	300-53200
FR	14-7933	50-36750
İFR	19-13869	-
MYS	33-556	-
DMCA	23-1530	-
QE	25-2162	1627-69760
SA	13-509	-
NR	27-3274	-
AP	19-2324	1770-17990
KF	10-1363	1240-21590
CR	67-5882	-
PN	144-18763	-
GL	85-13340	-
CAPE	263-34719	-
KL	51-6208	-

GAL: Gallik asit, **EGKG:** Epigallokateşin gallat, **KA:** Kafeik asit, **FR:** Ferulik asit, **İFR:** İsoferulik asit, **MYS:** Metilşiringat, **DMCA:** 3,4-Dimetoksisinamik asit, **QE:** Kuersetin, **SA:** Sinnamik asit, **NR:** Naringenin, **AP:** Apigenin, **KF:** Kaemferol, **CR:** Krisin, **PN:** Pinosebrin, **GL:** Galangin, **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester, **KL:** Kalkon; * mevcut çalışma sonucu ham propolis üzerinden verilmiştir.

Bu çalışmada tespit edilen ortalama sonuçlar, Türkiye (Oruç ve ark., 2017), Arjantin, Çin, Ukrayna, Makedonya ve İtalya'daki (Medana ve ark., 2008) benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılmalı olarak Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Tez Çalışması ve benzer çalışmalarda ortak olarak tespit edilen fenolik bileşikler ve ortalama düzeyleri ($\mu\text{g/g}$).

Fenolik Bileşikler	Azerbaycan (mevcut çalışma) Ortalama Değerler	Türkiye*	Çin	Arjantin	Ukrayna	Makedonya	İtalya
GAL	138	99	-	-	-	-	-
EGKG	169	-	-	-	-	-	-
KA	813	5014	-	-	-	-	-
FR	932	1828	-	-	-	-	-
İFR	1705	-	-	-	-	-	-
MYS	79	-	-	-	-	-	-
DMCA	411	-	-	-	-	-	-
QE	709	2746	70	-	28	118	153
SA	88	1835	-	-	-	-	-
NR	966	995	-	-	-	-	-
AP	620	2326	178	336	177	236	132
KF	457	360	-	-	-	-	-
CR	1797	-	2333	2347	922	1649	781
PN	5078	4674	2087	3362	1196	2112	769
GL	3340	4210	1400	2253	952	903	70
CAPE	10198	2623	2525	1111	1145	1263	1745
KL	1378	-	-	-	-	-	-

GAL: Gallik asit, **EGKG:** Epigallokateşin gallat, **KA:** Kafeik asit, **FR:** Ferulik asit, **İFR:** İsoferulik asit, **MYS:** Metilşiringat, **DMCA:** 3,4-Dimetoksisinamik asit, **QE:** Kuersetin, **SA:** Sinnamik asit, **NR:** Naringenin, **AP:** Apigenin, **KF:** Kaemferol, **CR:** Krisin, **PN:** Pinosembrin, **GL:** Galangin, **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester, **KL:** Kalkon; *: Yaz dönemindeki ortalama değerlerdir.

Tablo 4'ü incelediğimizde bu çalışmadaki ortalama gallik asit düzeyi Türkiye'deki ortalama miktardan yüksek bulunmuştur. Kafeik asit miktarının, Türkiye'de tespit edilen miktardan düşük olduğu görülmüştür. Ferulik asit miktarı Türkiye'deki ortalama değerden düşük bulunmuştur. Kuersetin miktarı Çin, Ukrayna, Makedonya ve İtalya'daki düzeylerden yüksek olmasına rağmen, Türkiye'deki miktardan daha düşük olduğu görülmüştür. Sinnamik asit düzeyinin Türkiye'deki ortalama miktardan düşük olduğu; naringenin düzeyinin ise Türkiye'de bulunan değere yakın olduğu görülmektedir. Apigenin miktarı Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya, İtalya'daki ortalama seviyelerden yüksek olmasına rağmen Türkiye'deki seviyeden düşük olduğu saptanmıştır. Kaemferol miktarının Türkiye'de bulunan miktardan biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Krisin miktarı, Ukrayna

ve İtalya ortalamasından yüksek iken, Makedonya ortalaması ile benzer, Çin ve Arjantin ortalamasından düşük bulunmuştur. Pinosembrin miktarının Türkiye, Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya ve İtalya'da tespit edilen seviyelerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Galangin miktarı Türkiye'de tespit edilen düzeyden düşük olmakla birlikte, Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya ve İtalya'daki seviyelerden yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bulunan ortalama CAPE miktarının Türkiye, Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya, İtalya'daki miktarlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Sonuç olarak, ham propolis analizi yapılan 17 fenolik bileşikten EGKG, kafeik asit, ferulik asit, isoferulik asit, kuersetin, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosembrin, galangin, CAPE, kalkon, gallik asit ve DMCA'nın Azerbaycan propolislerinde bulunma oranları yüksektir. Tespit edilen fenolik bileşikler nedeniyle Azerbaycan propolislerinin ana kaynaklarından birinin kavak ağaçları olma ihtimali yüksektir ve bu nedenle Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika propolislerinin yapısıyla benzerlik göstermektedir. Tespit edilen miktarlar pek çok ülkede tespit edilen miktarlarla genellikle benzer veya daha yüksektir. Analiz sonuçları bu çalışmada ham propolis üzerinden değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları ham propolisin reçinesi üzerinden yapıldığında bu değerler daha da yükselecektir. Ayrıca Şemkir I ve Kebele II numunelerinde olduğu gibi fenolik madde miktarları bakımından numuneler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır.

Bu çalışmada üreticilerle organize bir şekilde propolis tuzaklarının yerleştirilerek propolis toplama olanağı sağlanamadığından araştırma materyali olarak kullanılan propolis kovanlardan kazınarak toplanmıştır. Propolis tuzaklarıyla taze olarak toplandığında propolisin kalitesi daha da artacaktır. Sunulan değerlerle Azerbaycan propolislerinin belirli bir kaliteye sahip olduğu; belirtilen durumlar göz önünde bulundurulduğunda ve uygun toplandığında Şemkir I gibi bölgelerden üretilen propolislerin kalitesinin çok daha iyi olacağı görülmektedir. Bu nedenle Azerbaycanlı arıcı ve bilim insanlarının kaliteli ham propolis üretimi ve kaliteli propolis ürünleri üretimine önem vererek Azerbaycanlı arıcılara propolisin önemi anlatılmalı ve daha fazla ek gelir elde etmeleri sağlanmalıdır.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Kareem AAA, El-Sheikh TM (2015) Impact of supplementing diets with propolis on productive performance, egg quality traits and some haematological variables of laying hens. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* Doi: 10.1111/Jpn.1247.
- Adlercreutz H (2007) Lignans and Human Health. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 44: 483-525. DOI: 10.1080/10408360701612942.
- Ahuja A, Ahuja V (2010) Apitherapy, a sweet approach to dental diseases-part I: honey. *Journal of Advanced Dental Research* I (I): 81-86.
- Akao Y, Maruyama H, Matsumoto K et al (2003) Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 26: 1057-1059.
- Akao Y, Maruyama H, Matsumoto K et al (2003) Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 26: 1057-1059.
- Alqarni AS, Rushdi AI, Oways AA et al (2015) Organic tracers from asphalt in propolis produced by urban honey bees, *Apis mellifera* Linn. *PLoS ONE* 10: e0128311. doi:10.1371/journal.pone.0128311.
- Amoros M, Sauvager F, Girre L et al (1992) In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*, 23: 231-240.
- Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U (2003) Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells. *Zeitschrift Für Naturforschung C* 58: 580-589.
- Araujo MA, Libério SA, Guerra RN et al (2012) Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira De Farmacognosia* 22: 208-219.
- Astani A, Zimmermann S, Hassan E et al (2013) Antimicrobial activity of propolis special extract GH 2002 against multidrug-resistant clinical isolates. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 68: 695-701.
- Bankova V (2000) Determining quality in propolis samples. *The Journal of the American Apitherapy Society* 7: 2-4
- Bankova V (2009) Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of Apiprodukt and Apimedical Sciences* 1: 23-28.

- Bankova V, Boudourova-Krasteva G, Sforcin JM et al (1999) Phytochemical evidence for the plant origin of Brazilian propolis from Sao Paulo State. *Zeitschrift fur Naturforschung-Section C Journal of Biosciences* 54: 401-405.
- Bankova V, Dyulgerov A, Popov S et al (1992) Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: phenolic compounds and plant origin. *Apidologie* 23: 79-85.
- Bankova V, Marcucci MC (2000) Standardization of propolis: present status and perspectives, *Bee World*, 81: 182-188.
- Bankova V, Popova M, Trusheva B (2006) Plant sources of propolis: An update from a chemist's point of view. *Natural Product Communications* 1: 1023-1028.
- Bankova V, Popova M, Trusheva B (2014) Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. *Chemistry Central Journal* 8: 28.
- Bankova VS, De Castro SL, Marcucci MC (2000) Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31: 3-16.
- Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S (2001) Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research* 15: 561-571.
- Barlak Y, Değer O, Çolak M et al (2011) Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome Science* 9: 74.
- Barros MP de, Lemos M, Maistro EL et al (2008) Evaluation helateof antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 120: 372-377.
- Bekar A (2011) Trabzon yöresi propolisinin yüksek performansli sivi kromatografisi ile fenolik bileşiklerinin belirlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin tayini. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya, Yüksek Lisans Tezi.
- Bhadoria M, Shukla S, Mathur R et al (2008) Hepatic endogenous defense potential of propolis after mercury intoxication. *Integrative Zoology* 3: 311-321.
- Bhat SV, Nagasampagi BA, Sivakumar M (2006) *Chemistry Of Natural Products*. 2nd Edition, Narosa Publishing House, India, Pp: 115-205, Pp:585-661.
- Bogdanov S, Bankova V (2012) *The Propolis Book*. *Bee Product Science*, 1: 1-15.
- Bogdanov S, Bankova V (2015) *Propolis: Origin, Production, Composition*. *Propolis Book*, [Www.Bee-Hexagon.Net](http://www.Bee-Hexagon.Net) (21/10/2016).
- Boland GM, Donnelly DMX (1998) Isoflavonoids and related compounds. From the journal: *Natural Product reports* 3.
- Borges A, Ferreira C, Saavedra MJ et al (2013) Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial Drug Resistance* 19: 256-265.
- Boukraâ L, Sulaiman SA (2009) Rediscovering the antibiotics of the hive. *Recent Patents On Anti-Infective Drug Discovery* 4: 206-213.

Buchta V, Černý J, Opletalová V (2011) In vitro antifungal activity of propolis samples of czech and slovak origin. *Open Life Sciences* 6: 160-166.

Búfalo MC, Bordon-Graciani AP, Conti BJ et al (2014) The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 66: 1497-504.

Bulut S, Lenger DS (2015) Antik Dönemde Arı Ürünlerinin kullanımı. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 7-16.

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

Bylka W, Matlawska I, Pilewski N (2004) Natural flavonoids as antimicrobial agents. *Jana* 7: 24-31.

Cabral ISR, Oldoni TLC, Prado A et al (2009) Phenolic composition, antibacterial and antioxidant activities of brazilian red propolis. *Química Nova* 32: 1523-1527.

Calderon-Montano JM, Burgos-Moron E, Perez-Guerrero C (2011) A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 11: 298-344.

Cam Y, Koç AN, Silici S et al (2009) Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and whitfield's ointment. *Veterinary Record* 165: 57-58.

Can Z, Yıldız O, Şahin H et al (2015) Phenolic profile and antioxidant potential of propolis from Azerbaijan. *Mellifera* 15: 16-28.

Cantarelli MA, Caminia JM, Pettenati EM et al (2011) Trace mineral content of Argentinean raw propolis by neutron activation analysis (NAA): Assessment of geographical provenance by chemometrics. *LWT Food Sci. Technol.* 44: 256-260.

Cardinault N, Cayeux MO, Percie Du Sert P (2012) La propolis: origine, composition et propriétés. *Phytotherapie* 10: 298-304.

Castaldo S, Capasso F (2002) Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 73: 1-6.

Castellano G, Lara A, Torrens F (2014) Classification of stilbenoid compounds by entropy of artificial intelligence. *Phytochemistry* 97: 62-69.

Chaillou LL, Nazareno AM (2009) Chemical variability in propolis from Santiago del Estero, Argentina, related to the arboreal environment as the sources of resins. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 89: 978-983.

Chan GC-F, Cheung K-W, Sze DM-Y (2013) The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 44: 262-273.

Chao C-L, Weng C-S, Chang N-C et al (2010) Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase -2 expression in macrophages than in microglia. *Nutrition Research* 30: 858-864.

Choi SJ, Shimomura K, Kumazawa S et al (2013) Antioxidant properties and phenolic composition of propolis from diverse geographic regions in Korea. *Food Science and Technology Research* 19: 211-222.

Chopra S, Pillai K, Husain S et al (1995) Propolis protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Experimental and Molecular Pathology* 62: 190-198.

Choudhari MK, Haghniaz R, Rajwade JM et al (2013) Anticancer activity of indian stingless bee propolis: An in vitro study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013.

Chrzascik I (2009) Analysis of biologically active stilbene derivatives. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 39: 70-80.

Chung KT, Wong TY, Wei CI et al (1998) Tannins and human health: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 38: 421-464.

Chung T-W, Moon S-K, Chang Y-C et al (2004) Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal* 18: 1670-1681.

Cirasino L, Pisati A, Fasani F (1987) Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 16: 110-111.

Cruz STA, Estrada GPA, López ZCI et al (2014) Use of propolis for topical treatment of dermatophytosis in dog. *Open Journal of Veterinary Medicine* 4: 239-245. <http://dx.doi.org/10.4236/ojvm.2014.410028>

Cushnie TT, Lamb AJ (2005) Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents* 26: 343-356.

Çakıroğlu TN (2010) Çeşitli çözücülerde türk propolisinin çözünürlüğünün incelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya, Yüksek Lisans Tezi.

Daleprane JB, Freitas V, Pacheco A et al (2009) Polyphenols from propolis: Potential inhibitors of angiogenesis. In *Annals of Nutrition and Metabolism* 55: 443-443.

Daleprane JB, Ong TP, Ikegaki M et al (2010) Polyphenols from red propolis suppresses angiogenesis through promoting hypoxia-inducible factor-1alpha (hif-1) degradation dependent von hippel-lindau. In *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 3: 77-77.

De Barros MP, Sousa JPB, Bastos JK et al (2007) Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 110: 567-571.

De Carvalho CC, Da Fonseca MM (2006) Biotransformation of terpenes. *Biotechnology Advances* 24: 134-142.

De Castro S (2001) Propolis: Biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *ARBS Annual Review of Biomedical Sciences* 3: 49-83.

- De Lira Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF et al (2009) Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules* 14: 979-1012.
- Demestre M, Messerli S, Celli N et al (2009) CAPE (caffeic acid phenethyl ester)-based propolis extract (Bio 30) suppresses the growth of human neurofibromatosis (NF) tumor xenografts in mice. *Phytotherapy Research* 23: 226-230.
- Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA et al (1999) Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences* 65: 337-353.
- Dimov V, Ivanovska N, Manolova N et al (1991) Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function. *Apidologie* 22: 155-162.
- Doğaroğlu M (2015) Arı Ürünleri ve Sağlık. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 17-23.
- Du G, Jin L, Han X et al (2009) Naringenin: A potential immunomodulator for inhibiting lung fibrosis and metastasis. *Cancer Research* 69: 3205-3212.
- El-Masry TA, Emara AM, El-Shitany NA (2011) Possible protective effect of propolis against lead induced neurotoxicity in animal model. *Journal of Evolutionary Biology Research* 3: 4-11.
- Erdoğan AP, Sezgin C (2015) Propolis ve Antitümör Etkisi. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 132-136.
- Fabris S, Bertelle M, Astafyeva O et al (2013) Antioxidant properties and chemical composition relationship of Europeans and Brazilians propolis. *Pharmacology & Pharmacy* 4: 46-51.
- Fuliang H, Hepburn H, Xuan H et al (2005) Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research* 51: 147-152.
- Gekker G, Hu S, Spivak M, et al (2005) Anti-hiv-1 activity of propolis in cd4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology* 102: 158-163.
- Ghisalberti EL (1979) Propolis: A review. *Bee World* 60: 59-84.
- Giada MDLR (2013). Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources And Their Antioxidant Power. Editör: Morales-Gonzalez, *Oxidative Stress And Chronic Degenerative Diseases - A Role For Antioxidants*, Intech, Doi: 10.5772/45722. (20/04/2017)
- Gomez-Caravaca AM, Gomez-Romero M, Arraez-Roman D et al (2006) Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 41: 1220-1234.
- González-Martín M, Escuredo O, Revilla I et al (2015) Determination of the mineral composition and toxic element contents of propolis by Near Infrared Spectroscopy. *Sensors* 15: 27854-27868.

- Gökçe EH, Özer Ö (2015) Kozmeotolojide Arı Ürünlerimin Kullanımı. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 1997-202.
- Gressler LT, Da Silva AS, Machado G et al (2012) Susceptibility of trypanosoma evansi to propolis extract in vitro and in experimentally infected rats. *Research in Veterinary Science* 93: 1314-1317.
- Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K et al (1988) Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenetyl ester isolated from propolis. *Experientia* 44: 320-232.
- Hagerman AE, Riedl KM, Jones GA et al (1998) High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 46: 1887-1892.
- Hammerbacher A, Ralph SG, Bohlmann J et al (2011) Biosynthesis of the major tetrahydroxystilbenes in spruce, astringin and isorhapontin, proceeds via resveratrol and is enhanced by fungal infection. *Plant Physiology* 157: 876-890.
- Han S, Sung KH, Yim D et al (2002) Activation of murine macrophage cell line raw 264.7 by Korean propolis. *Archives of Pharmacal Research* 25: 895-902
- Harborne JB, Williams CA (2000) Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 55: 481-504.
- Hardman WE (2014) Diet components can suppress inflammation and reduce cancer risk. *Nutrition Research and Practice* 8: 233-240.
- He S, Wu B, Pan Y et al (2008) Chunganenol: An unusual antioxidative resveratrol hexamer from vitis chunganensis. *Journal of Organic Chemistry* 73: 5233– 5241.
- Hegazi AG (2012) Medical importance of bee products. *Uludag Bee Journal* 12: 136-146.
- Hegazi AG, El Hady FKA (2002) Egyptian propolis: 3. Antioxidant, antimicrobial activities and chemical composition of propolis from reclaimed lands. *Zeitschrift Für Naturforschung C* 57: 395-402.
- Herrera CL, Fritz O, Montenegro G et al (2010) Propolis decrease diet-induced hepatic steatosis in mice. *International Journal of Morphology* 28: 75-84.
- Hirasawa M, Takada K (2004) Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53: 225-229.
- Ho C-C, Lin S-S, Chou M-Y et al (2005) Effects of CAPE- like compounds on HIV replication in vitro and modulation of cytokines in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56: 372-372.
- Hoderna E, Kedzia B (1987) Investigation upon the combined action of propolis and antimycotic drugs on *Candida albicans*. *Herba Pol* 33: 145-151.
- Huang M-T, Ma W, Yen P et al (1996) Inhibitory effects of caffeic acid phenetyl ester (CAPE) on 12-O-tetradecanoylporbol-13-acetate-induced tumor promotion in

Mouse skin and the synthesis of DNA, RNA and protein in HeLa cells. *Carcinogenesis* 17: 761-765.

Huang S, Zhang C-P, Wang K et al (2014) Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules* 19: 19610-19632.

Ilhan A, Akyol O, Gurel A et al (2004) Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radical Biology and Medicine* 37: 386-394.

Ito H, Sun X-L, Watanabe M et al (2008) Chlorogenic acid and its metabolite m-coumaric acid evoke neurite outgrowth in hippocampal neuronal cells. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 72: 885-888.

Iwashina T (2000) The structure and distribution of the flavonoids in plants. *Journal of Plant Research* 113: 287-299.

Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH (2002) Protective effect of rutin on paracetamol and CCI 4-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia* 73: 557-563.

Kampa M, Alexaki VI, Notas G et al (2004) Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research* 6: 63-74.

Kanski J, Aksenova M, Stoyanova A et al (2002) Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: Structure-activity studies. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 13: 273-281.

Kawai M, Hirano T, Higa S et al (2007) Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergology International* 56: 113-123

Kimoto T, Aga M, Hino K et al (2000) Apoptosis of human leukemia cells induced by Arteplin C, an active ingredient of Brazilian propolis. *Anticancer Research* 21: 221-228.

Koc AN, Silici S, Mutlu-Sarigüzel F et al (2007) Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. *Food Technology and Biotechnology* 45: 57-61.

Koç AN, Silici S, Kasap F et al (2011) Antifungal activity of the honeybee products against candida spp. and trichosporon spp. *Journal of Medicinal Food* 14: 128-134.

Krell R (1996) Value-Added Products From Beekeeping. FAO, <http://www.fao.org/docrep/w0076e/w0076e14.htm>, (15/11/2016).

Kubota Y, Umegaki K, Kobayashi K et al (2004) Anti-hypertensive effects of brazilian propolis in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 31: 29-30.

Kumova U, Korkmaz A, Avcı B et al (2002) Önemli bir arı ürünü: Propolis. *Uludağ Bee Journal* 2: 10-23.

Kuropatnicki A, Szliszka E, Krol W (2013) Historical aspect of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2013, 11 Pages.

Lahouel M, Boulkour S, Segueni N et al (2004) [The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing liver glutathione concentration]. *Pathologie-Biologie* 52: 314-322.

Leonhardt S, Zeilhofer S, Blüthgen N et al (2010) Stingless bees use terpenes as olfactory cues to find resin sources. *Chemical Senses* 35: 603–611.

Lin Y, Shi R, Wang X et al (2008) Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. *Current Cancer Drug Targets* 8: 634

Liu R, Gao M, Yang Z-H et al (2008) Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia–reperfusion both in vivo and in vitro. *Brain Research* 1216: 104-115.

Long X, Fan M, Bigsby RM et al (2008) Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- α -dependent and estrogen receptor- α -independent mechanisms. *Molecular Cancer Therapeutics* 7: 2096-2108.

Lopes F, Bankova V, Sforcin J (2003) Effect of three vegetal sources of propolis on macrophages activation. *Phytomedicine* 10: 343.

Lotfy M (2006) Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 7: 22-31.

Lozina LA, Peichoto ME, Boehringer SI et al (2010) Efficacy of Argentine propolis formulation for topical treatment of canine otitis extern. *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária E Zootecnia* 62: 1359-66.

MacRae WD, Towers GHN (1984) Biological activities of lignans. *Phytochemistry* 23: 1207-1220.

Mahato SB, Nandy AK, Roy G (1992) Triterpenoids. *Phytochemistry* 31: 2199-2249.

Mahmoud UT, Cheng HW, Applegate TJ (2016) Functions of propolis as a natural feed additive in poultry. *World Poultry Science Journal* 1: 1-12.

Manach C, Scalbert A, Morand C et al (2004) Polyphenols: Food sources and bioavailability. *American Journal of Chemical Nutrition* 79: 727-747.

Manach C, Williamson G, Morand C et al (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *American Journal of Chemical Nutrition* 81: 230-242.

Marcucci MC (1995) Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26: 83-99.

Markiewicz-Żukowska R, Borawska MH, Fiedorowicz A et al (2013) Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in u87mg human glioblastoma cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13: 50.

- Marquez N, Sancho R, Macho A et al (2004) Caffeic acid phenethyl ester inhibits t-cell activation by targeting both nuclear factor of activated t-cells and nf- κ b transcription factors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 308: 993-1001
- Martos I, Cossentini M, Ferreres F et al (1997) Flavonoid composition of tunisian honeys and propolis. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 45: 2824-2829.
- McLennan S, Bonner J, Charlton A et al (2008) Propolis Improves Wound Healing in Experimental Diabetes. In *Wound Repair and Regeneration*, Blackwell Publishing 9600 Garsington Rd, Oxford Ox4 2dq, Oxon, England. Pp A65-A65.
- Medana C, Carbone F, Aigotti R et al (2008) Selective analysis of phenolic compounds in propolis by HPLC- MS/MS. *Phytochemical Analysis* 19: 32-39.
- Miguel MG (2013) Chemical and biological properties of propolis from western countries of the Mediterranean Basin And Portugal. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5: 974-1491.
- Mirzoeva O, Calder P (1996) The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 55: 441-449.
- Mohdaly AA, Mahmoud AA, Roby HH et al (2015) Phenolic extract from propolis and bee pollen: Composition, antioxidant and antibacterial activities. *Journal of Food Biochemistry* 39: 538-547.
- Monzote L, Cuesta-Rubio O, Campo-Fernandez M et al (2012) In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 107: 978-984.
- Nakamura T, Ohta Y, Ohashi K et al (2013) Protective effect of brazilian propolis against liver damage with cholestasis in rats treated with-naphthylisothiocyanate. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013.
- Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE et al (2001) Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74: 418-425.
- Nirala SK, Bhaduria M, Shukla S et al (2008) Pharmacological intervention of tiferron and propolis to alleviate beryllium-induced hepatorenal toxicity. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 22: 403-415.
- Noori A, Al-Ghamdi A, Ansari MJ et al (2012) Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. *International Journal of Medical Sciences* 9: 793.
- Nowakowska Z (2007) a review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42: 125-137.
- Orsi R, Fernandes JRA, Bankova V et al (2012) antibacterial effects of Brazilian and Bulgarian propolis and synergistic effects with antibiotics acting on the bacterial dna and folic acid. *Natural Product Research* 26: 344-349.

Orsolich N, Basic I (2005) Water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds enhance tumoricidal activity of macrophages. *Journal of Ethnopharmacology* 102: 37-45.

Oruç HH, Güneş ME, Aydın L, Girişgin AO (2017a) Arı Ürünleri, Arı Sokması Ve Veteriner Apiterapi. Editör: Doğanay A, Aydın L, Bal Arısı Yetiştiriciliği Ürünleri Hastalıkları, 1. Baskı, Dora Basım-Yayın Dağıtım, S: 20-151.

Oruç HH, Sorucu A, Aydın L (2014) Propolisin sağlık açısından önemi, kalitesinin belirlenmesi ve Türkiye açısından irdelenmesi. *Uludağ Arıcılık Dergisi* 14: 35-43.

Oruç HH, Sorucu A, Ünal HH et al (2017b) Effects of season and altitude on biological active certain phenolic compounds levels and partial standardization of propolis. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 64: 13-20.

Oses SM, Mate AP, Muino MAF et al (2016) Bioactive properties of honey with propolis. *Food Chemistry* 196: 1215-23.

Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu M.T (2001) Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses* 44: 375-378.

Öğüt S (2014) Doğal antioksidanların önemi. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 11: 25-30.

Özan Ü, Özan F, Er K (2015) Oral mikroorganizmalara karşı propolisin antimikrobiyal etkinliği. *Acto Odontologica Turcica, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi resmi yayını* 32: 36-41.

Pandey KB, Rizvi SI (2009) Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2: 270-278.

Popova M, Dimitrova R, Al-Lawati HT et al (2013) Omani propolis: Chemical profiling, antibacterial activity and new propolis plant sources. *Chemistry Central Journal* 7: 158-166.

Popova MP, Bankova VS, Bogdanov S et al (2007) Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographical origin. *Apidologie* 38: 306-311.

Qian WL, Khan Z, Watson DG et al (2008) Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis* 21: 78-83.

Quiroga E, Sampietro D, Soberón J et al (2006) Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles. *Journal of Applied Microbiology* 101: 103-110.

Rajamanickam S, Raina K, Deep G et al (2008) Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in tramp mice. *Cancer Research* 68: 3046-3046.

Rasul A, Millimouno FM, Ali Eltayb W et al (2013) Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International* 2013: 1-9.

- Rice-Evans C, Miller N, Paganga G (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science* 2: 152-159.
- Rodriguez S, Ancheta O, Ramos M et al (1997) Effects of Cuban red propolis on galactosamine-induced hepatitis in rats. *Pharmacological Research* 35: 1-4.
- Rosemann D, Heller W, Sandermann JRH (1991) Biochemical plant responses to ozone. *Plant Physiology* 97: 1280-1286.
- Sarıkaya AO (2009) Kestane Bal Ve Propolisinin Fenolik Asit Kompozisyonu ve Antioksidan Özelliğinin Belirlenmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı.
- Sathivelu J, Senapathy GJ, Devaraj R et al (2009) Hepatoprotective effect of chrysin on prooxidant-antioxidant status during ethanol-induced toxicity in female albino rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61: 809-817.
- Sawicka D, Car H, Borawska MH et al (2012) The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 50: 25-37.
- Sayın O, Arslan N, Güner G (2008) Resveratrol ve kardiyovasküler sistem. *Türk Biyokimya Dergisi* 33: 117-121.
- Schmidt JO (1997) Bee Products Chemical Composition and Application. Editör: Mizrahi A, Lensky Y Bee Products Properties, Applications and Apitherapy. Plenum Pres, New York, Pp. 15-26.
- Seo Kw, Park M, Song YJ et al (2003) The protective effects of propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytotherapy Research* 17: 250-253.
- Seven I, Aksu T, Tatlı Seven P (2007) Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 18: 79-84.
- Sforcin J (2007) Propolis and the immune system: A Review. *Journal of Ethnopharmacology* 113: 1-14.
- Sforcin JM, Bankova V (2011) Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology* 133: 253-260.
- Shimamura T, Zhao WH, Hu ZQ (2007) Mechanism of action and potential for use of tea catechin as an antiinfective agent. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Infective Agents)* 6: 57-62.
- Shohaib T, Shafique M, Dhanya N et al (2011) Importance in flavonoids in therapeutics. *Hygeia: Journal of Drugs and Medicines* 3: 1-18.
- Shohaib T, Shafique M, Dhanya N et al (2011) Importance of flavonoids in therapeutics. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines* 3: 1-18.
- Silici S (2015) Sağlıklı Yaşamada Propolisin yeri. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 125-131.
- Silva JC, Rodrigues S, Feas X et al (2012) Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food and Chemical Toxicology* 50: 1790-1795.

- Silva-Carvalho R, Miranda-Gonçalves V, Ferreira AM et al (2014) Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *Journal of Functional Foods*. 11: 160-171.
- Simone-Finstrom M, Spivak M (2010) Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie* 41: 295-311.
- Sorucu A (2015) Marmara Bölesindeki Propolislerde Biyolojik Etkisi Olan Fenolik Madde Ve Miktarının Mevsim Ve Rakım Farkına Bağlı Olarak Belirlenmesi. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi.
- Sorucu A, Oruç HH (2019) Determination of biologically active phenolic compounds in propolis by LC–MS/MS according to seasons and altitudes. *J Food Meas Charact*. <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00166-9>.
- Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP (2007) Ferulic acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 40: 92.
- Stan L, Marghitaş LA, Dezmirean D (2011) Quality criteria for propolis standardization. *Animal Sciences and Biotechnologies* 44: 137-140.
- Stepanović S, Antić N, Dakić I et al (2003) In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiological Research* 158: 353-357.
- Su ZZ, Lin J, Grunberger D et al (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 Research* 54: 1865-1870.
- Symonowicz M, Kolanek M (2012) Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology and Food Science* 76: 35-41.
- Szliszka E, Kucharska AZ, Sokół-Łętowska A et al (2013) Chemical composition and anti-inflammatory effect of ethanolic extract of Brazilian green propolis on activated j774a. 1 macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013.
- Şahin A, Baylan M, Şahinler N et al (2003) Propolisin Japon bildiricnlarından besi performansı ve etkisi. *Uludağ Bee Journal* 3: 42-44.
- Teixeira ÉW, Negri G, Meira RM et al (2005) Plant origin of green propolis: Bee behavior, plant anatomy and chemistry. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2: 85-92.
- Toreti Cc, Sato HH, Pastore GM et al (2013) Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2013, 13 Pages.
- Uzbekova D, Makarova V, Chugunova L (2001) Protective effects of propolis against hepatotoxicity induced by ccl4 in rats. *Journal of Hepatology* 34: 30.

- Uzel A, Sorkun K, Önçağ Ö et al (2005) Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological Research* 160: 189-195.
- Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY et al (2009) The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 484: 100-109.
- Velazquez C, Navarro M, Acosta A et al (2007) Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology* 103: 1747-1756.
- Velikova M, Bankova V, Marcucci MC, Tsvetkova I, Kujumgiev A (2000) Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. *Zeitschrift Fur Naturforschung C* 55: 785-789.
- Vermerris W, Nicholson RL (2007) Phenolic compound biochemistry. Springer Science & Business Media. USA.
- Volpi N, Bergonzini G (2006) Analysis of flavonoids from propolis by on-line HPLC–electrospray mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 42: 354-361.
- Wagh VD (2013) Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences* Volume 2013, 11 Pages.
- Walker P, Crane E (1987) Constituents of propolis. *Apidologie* 18: 327-334.
- Watanabe MAE, Amarante MK, Conti BJ et al (2011) Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: A Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 63: 1378-1386.
- Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (2004) Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine* 36: 838-849.
- Williamson G, Manach C (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *American Journal of Chemical Nutrition* 81: 243-255.
- Wojdyło A, Oszmiański J, Czemerys R (2007) Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry* 105: 940-949.
- Xu HX, Lee SF (2001) Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. *Phytotherapy Research* 15: 39-43.
- Yadav N, Yadav R, Goyal A (2014) Chemistry of terpenoids. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 27: 272-278.
- Yucel B, Onenc A, Kaya A, Altan O (2015) Effects of Propolis Administration on Growth Performance and Neonatal Diarrhea of Calves. *SOJ Vet. Sci* 1: 1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2907/1/1/00102>.

Zamami Y, Takatori S, Koyama T et al (2007) Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 127: 2065-2073.

Zhang H, Tsao R, (2016) Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and antiinflammatory effects. *Current Opinion in Food Science* 8: 33-42.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

A

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
Ag:	Gümüş
Al:	Alüminyum
AP:	Apigenin

B

Ba:	Baryum
-----	--------

C

Ca:	Kalsiyum
CAPE:	Kafeik asit fenetil ester
Cd:	Kadmiyum
Co:	Kobalt
CR:	Krisin
Cr:	Krom
Cu:	Bakır

D

DMSO:	Dimetilsülfoksit
DNA.:	Deoksiribo Nükleik Asit

E

EGKG:	Epigallokateşin gallat
-------	------------------------

F

Fe:	Demir
FR:	Ferulik asit

G

g:	Gram
GAL:	Gallik asit
GbI:	Gedebey I
GbII:	Gedebey II
GC-MC:	Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi)

GnI: Gence I
GnII: Gence II
GL: Galangin

H

HIV: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü)
HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
HPLC-DAD: High Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detector (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi-Diyot Dizi Dedektörü)
HPLC-MS: High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi - Kütle Spektrometresi)

I

İFR: İsoferulik asit

K

K: Potasyum
KA: Kafeik asit
KbI: Kebele I
KbII: Kebele II
KF: Kaemferol
Kg: Kilogram
KzI: Kazah I
KzII: Kazah II

L

LC-MS: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
LOD: Limit of Detection (Dedeksyon Sınırı)
LOQ: Limit of Quantification (Nicelleştirmenin Sınırı)

M

Mg: Magnezyum
ml: Mililitre
mm: Milimetre
Mn: Mangan
Mo: Molibden

μg :	Mikrogram
μl :	Mikrolitre
<u>N</u>	
Na:	Sodyum
Ni:	Nikel
nm:	Nanometre
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
NO:	Nitrikoksit
No:	Numara
NR:	Naringenin
<u>P</u>	
P:	Fosfor
Pb:	Kurşun
PEE:	Propolis-Etanol Ekstraktı
PN:	Pinosembrin
PVDF:	Polivinil Diflorür
<u>Q</u>	
QE:	Kuersetin
<u>R</u>	
R^2 :	Korelasyon Katsayısı
RNA:	Ribo-Nükleik Asit
<u>S</u>	
SA:	Sinamik asit
Si:	Silisyum
Sn:	Kalay
Sr:	Stronsiyum
<u>Ş</u>	
ŞkI:	Şemkir I
ŞkII:	Şemkir II
ŞkIII:	Şemkir III
ŞkIV:	Şemkir IV
ŞkV:	Şemkir V
ŞkVI:	Şemkir VI
<u>T</u>	

Ti:	Titanyum
TLC:	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
<u>U</u>	
UK:	United Kingdom (Bileşik Krallık)
USA:	United States of America
<u>V</u>	
v:	Volume (Hacim)
Vb:	Ve Benzeri
Zn:	Çinko
%:	Yüzde
°C:	Degree Centigrade (Derece Santigrat)

8. TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrencilik dönemi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda danışman hocam olan Prof. Dr. Songül SONAL'a teşekkürü borç bilir ve şükranlarımı sunarım. Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesini sağlayan, Yüksek Lisans öğrencilik dönemi ve tez sürecinin her aşamasında değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan II. Danışman hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat CENGİZ'e katkıları nedeniyle teşekkürü bir borç bilirim.

Deneyisel çalışmalarında ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana yardımcı olan her türlü desteğini esirgemeyen doktora öğrencisi Meltem ÇAYCI'ya çok teşekkür ederim. Anabilim dalı doktora öğrencisi Gülçe HEPBOSTANCI ve Elif ÜSTÜNLÜOLU'na katkılarından dolayı arıca teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Eğitimi süresince bana hep destek olan değerli arkadaşlarım Ulvi İBRAHİMLİ, Rovshan GURBANLI, Jamil JAMIYEV, Nijat İBRAHİMLİ ve Samig GOYUSHOV'a çok teşekkür ederim.

Son olarak tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman güvenen, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, beni bugünlere getiren, bana moral ve motivasyon sağlayarak eğitimimi tamamlamamı sağlayan aileme; büyükbabam Mastan SARIYEV'e, babam Rasim SARIYEV'e, annem Nushaba GURBANLI'ya, kardeşlerim Rustam SARIYEV ve Aslan SARIYEV'e sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Rashad SARIYEV

9. ÖZGEÇMİŞ

12 Eylül 1993 yılında Azerbaycan'da doğdum. 2011 yılında Azerbaycan Devlet Aqrar Üniversitesi, Veteriner Fakültesinde lisans eğitimime başladım. Üniversitede lisans eğitimimin son senesinde Almanya'da hayvan çiftliğinde 4 aylık staj yaptım. 2016 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimime başladım.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Rashad SARIYEV
Tez Adı	Azerbaycan propolisinde faydalı biyolojik aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin nitel ve nicel olarak incelenmesi
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Veteriner-Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Songül SONAL II. Danışman Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input checked="" type="checkbox"/> Tezimin sadece içindekiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

Hazırlamış olduğum tezimin belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih: 02/09/2019

İmza :

