



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



**FARKLI ÜLKELERDEN SAĞLANAN HAM  
PROPOLİSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP  
FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Ramadhani NYANDWI**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**BURSA-2017**



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



**FARKLI ÜLKELERDEN SAĞLANAN HAM  
PROPOLİSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP  
FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Ramadhani NYANDWI**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:  
Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ**

**BURSA-2017**

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

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Farklı ülkelerden sağlanan ham propolislerin biyolojik aktiviteye sahip fenolik bileşik içeriklerinin karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.



**Ramadhani NYANDWI**

**15/09/2017**

KABUL ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ramadhani Nyandwi tarafından hazırlanan "Farklı ülkelerden sağlanan ham propolislerin biyolojik aktiviteye sahip fenolik bileşik içeriklerinin karşılaştırılması" konulu Yüksek Lisans tezi 15/09/2017 günü, 09:00-10:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Tez Danışmanı.  
Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ



Üye Prof. Dr. Kadir SERVİ



Üye Doç. Dr. Murat CENGİZ



Üye

Üye

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

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER

Enstitü Müdürü

III

## TEZ KONTROL BEYAN FORMU

11/08/2017

**Adı Soyadı:** Ramadhani Nyandwi

**Anabilim Dalı:** Veteriner-Farmakoloji ve Toksikoloji

**Tez Konusu:** Farklı Ülkelerden Sağlanan Ham Propolislerin Biyolojik

**Aktiviteye Sahip Fenolik Bileşik İçeriklerinin Karşılaştırılması**

ÖZELLİKLER	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
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 checked="" 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. Hasan Hüseyin Oruç

İmza:

## İÇİNDEKİLER

**Dış Kapak**

**İç Kapak**

**ETİK BEYANI** .....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**KABUL ONAY** .....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**TEZ KONTROL BEYAN FORMU** .....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**İÇİNDEKİLER**..... **V**

**TÜRKÇE ÖZET**.....**VIII**

**ABSTRACT** .....**IX**

**1. GİRİŞ**..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **7**

2.1. Propolis nedir?..... 7

2.2. Propolisin tarihteki yeri ve önemi ..... 9

2.3. Propolisin bitkisel kaynağı ..... 11

2.4. Propolisin fiziksel özellikleri ..... 12

2.5. Propolisin kalitesi ..... 13

2.6. Propolisin içeriğindeki biyoaktif bileşikler ..... 14

2.6.1. Fenolikler ..... 15

2.6.1.1. Basit fenoller ..... 16

2.6.1.2. Polifenoller ..... 16

2.6.1.2.1. Tanenler ..... 17

2.6.1.2.2. Flavonoidler ..... 17

2.6.1.2.3. Lignanlar ..... 18

2.6.1.2.4. Stilbenler ..... 18

2.6.1.3. Diğer fenolikler ..... 19

2.6.2. Propolisteki diğer bileşikler ..... 19

2.5.2.1. Terpenler ve terpenoidler ..... 19

2.6.2.2. Hidrokarbonlar ..... 20

2.6.2.3. Şekerler ..... 21

2.6.2.4. Uçucu maddeler ..... 21

2.6.2.5. Mineral ve enzimler ..... 21

2.7. Propolis üretimini etkileyen faktörler ..... 21

2.7.1. İklim ..... 22

2.7.2. Arıların ırkları ..... 22

2.7.3. Bitki kaynağı ..... 23

2.8. Propolisin bölgelere göre özellikleri .....	23
2.9. Propolisin içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin olumlu etkileri .....	24
2.9.1. Antimikrobiyal etki .....	26
2.9.1.1 Antibakteriyel etki .....	26
2.9.1.2. Antiviral etki .....	27
2.9.1.3. Antiparaziter etki .....	27
2.9.1.4. Antifungal etki .....	28
2.9.2. Antiinflamatuvar etki .....	28
2.9.3. Antioksidan etki .....	29
2.9.4. Immunomodülatör etki .....	29
2.9.5. Antitümoral etki .....	30
2.9.6. Hepatoprotektif etki .....	30
2.9.7. Nöroprotektif ve şelatör etki .....	31
2.9.8. Kardioprotektif etki .....	31
2.9.9. Antidiyabetik etki .....	32
2.9.10. Gastroprotektif ve antiülser etki .....	32
2.9.11. Analjezik etki .....	33
2.9.12. Anestezik .....	33
2.9.13. Östrojenik etki .....	34
2.9.14. Propolisin diğer biyolojik etkileri .....	34
2.10. Propolisin istenmeyen etkileri .....	35
2.11. Propolisin kullanım alanları .....	36
2.12. Propolis içeriğinin belirlenmesinde kullanılan analiz teknikleri .....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>39</b>
3.1. Numunelerin toplanması .....	39
3.2. Kimyasal çözeltiler ve hazırlanması .....	40
3.3. Analizde kullanılan fenolik bileşiklerin standartları, hazırlanması ve metot validasyonu .....	40
3.4. Analizde kullanılan cihaz ve aparatlar .....	42
3.5. Propolis numunesin ekstraksiyon yöntemi ve hazırlanması .....	42
3.6. HPLC-DAD analizi .....	44
3.7. İstatistiksel analiz .....	45
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>46</b>
4.1. Türkiye’deki farklı şehirlerden temin edilen propolislerin bulguları ..	46
4.2. Çin kökenli olarak temin edilen propolislerin bulguları .....	48
4.3. Brezilya kökeni olarak temin edilen propolislerin bulguları .....	50

4.4. Burundi propolislerinin bulguları.....	52
4.5. Uganda propolisinin bulguları.....	54
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>56</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>71</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>89</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>95</b>
<b>9. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>98</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>99</b>





## TÜRKÇE ÖZET

### FARKLI ÜLKELERDEN SAĞLANAN HAM PROPOLİSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bal arıları bitkilerden ve çiçeklerden bal, polen ve propolis gibi çeşitli arı ürünleri üretir. Propolis, arıların bazı ağaç ve küçük bitkilerin tomurcuk ve çatlaklarından topladıkları reçinemsî bir maddedir. Propolisin içeriğinde biyolojik olarak aktivitesi fazla olan maddeler fenolik bileşiklerdir. Bu aktif bileşikler alternatif ve destekleyici olarak gıda, kozmetik, beşeri hekimlik ve geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır.

Bu çalışma propolisin bölgelere göre kimyasal içeriğinin farklılığı ve çeşitliliğini ortaya koymak için planlandı. Bu amaçla Türkiye, Çin, Brezilya, Burundi ve Uganda gibi farklı ülkelerden temin edilen propolis örneklerinde biyolojik olarak faydalı etkileri bilinen 15 fenolik bileşiğin (kafeik asit, ferulik asit, epigallokateşin gallat, isoferulik asit, sinamik asit, kafeik asit fenetil ester, gallik asit, apigenin, krisin, galangin, kuersetin, kaemferol, rutin, naringenin ve pinosembrin) analizi nicel ve nitel olarak HPLC-DAD sistemi ile yapıldı.

Analiz sonucunda, Türkiye'deki farklı şehirlerden temin edilen propolislerde 15 fenolik bileşikten rutin hariç 14 fenolik bileşiğin varlığı tespit edildi. Çin ve Brezilya'dan temin edilen propolis numunelerinde ise sırasıyla 12 ve 9 fenolik bileşik tespit edildi. Öte yandan, Afrika ülkelerinden Burundi ve Uganda'dan sağlanan propolis numunelerinde 15 fenolik bileşikten sadece gallik asit ölçülebilir düzeyde tespit edilebildi.

Sonuç olarak, analiz yapılan tüm numunelerde fenolik bileşiklerinin varlığı ve miktarı açısından ülkeler arasında önemli derecede farklılıklar tespit edildi. Ancak mevcut olan sonuçlara göre özellikle sahara altı Afrika bölgesinde propolis içeriğinin daha fazla araştırılması ve daha farklı maddeler yönünden araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Ham propolis, fenolik bileşikler, HPLC-DAD

## ABSTRACT

### COMPARISON OF PHENOLIC COMPOUND CONTENTS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY OF RAW PROPOLIS FROM DIFFERENT COUNTRIES

Honey-bees produce various bee products such as honey, pollen and propolis from plants and flowers. Propolis is a resinous material in which bees gather from buds and cracks of some trees and small plants. The substances with the highest biological activity in the propolis content are phenolic compounds. These active compounds are used as alternatives and supplements in food industries, cosmetics, human and traditional medicine.

This study was planned to reveal the difference and diversity of the chemical content of propolis by regions. For this purpose, analysis of 15 phenolic compounds (caffeic acid, ferulic acid, epigallocatechin gallate, isoferulic acid, cinnamic acid, caffeic acid phenethyl ester, gallic acid, apigenin, chrysin, galangin, quercetin, kaempferol, rutin, naringenin and pinosembrin) known to have biologically beneficial effects in propolis samples obtained from different countries such as Turkey, China, Brazil, Burundi and Uganda were quantitatively and qualitatively analyzed by HPLC-DAD system.

As result of the analysis, except for the rutin trihydrate, the presence of 14 out of 15 phenolic compounds has been detected in propolis samples obtained from different cities in Turkey. In propolis samples from China and Brazil, 12 and 9 phenolic compounds were detected respectively. On the other hand, of the 15 phenolic compounds to be found, in the propolis samples from African countries like Burundi and Uganda only gallic acid has been able to be detected at measurable level.

As conclusion, in all propolis samples analyzed significant differences between countries in terms of the presence and amount of phenolic compounds have been detected. However, according to the available results, it was concluded that the content of propolis should be further investigated in terms of substances differences, especially in sub-Saharan Africa.

**Key words:** Raw propolis, phenolic compounds, HPLC-DAD

## 1. GİRİŞ

Bal arıları bitkilerden ve çiçeklerden bal, polen ve propolis gibi çeşitli ürünler üretir (Doğaroğlu, 2015). Bal arılarının ürettiği bu ürünlerin kullanımı ise geleneksel tıp, gıda, medikal ve kozmetik alanlara kadar yayılmıştır (Krell, 1996; Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2014; Doğaroğlu, 2015; Gökçe ve Özer, 2015).

Arıların bitki ve ağaçların yaprak, tomurcuk, kabuk, çatlak vb. kısımlarından topladıkları reçinemi maddelere, balmumu ve kendi enzimlerini de ekleyerek oluşturdukları arı ürününe propolis denir (Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Oruç ve ark., 2014; Silici, 2015). Propolis, başlıca reçine ve bitki balsamları başta olmak üzere balmumu, uçucu yağlar, polen ve arılar tarafından salgılanan maddeler ile bazı organik ve mineral bileşikler içerir (Kuropatnicki ve ark., 2013). Arılar bu maddeyi kovadaki delikleri kapatmak, iç duvarları düzeltmek, kovan duvarlarını yumuşatmak, zararlı tüm dış etkenlere karşı korumak ve kovan içi ısının düzenlenmesinde kullanmaktadır. Ayrıca arılar propolisin koruyucu özelliğinden dolayı, propolisi kovanın içinde girmiş ve öldürülmüş olan hayvanların (fare gibi) parçalanıp kokuşmasını önlemek, oluşabilecek fungal ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı kullanmaktadır (Krell 1996; Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Bulut ve Lenger, 2015; Mohdaly ve ark., 2015).

Toplanma yeri, mevsim, bitki kaynağı ve arı ırkı gibi faktörlere bağlı olarak, propoliste 300'den fazla aktif bileşik tespit edilmiştir (Oruç ve ark., 2017). Fenolik bileşikler en az on farklı kimyasal gruba ayrılırlar. Bunlar ise basit fenolik bileşikler, benzoik asitler, asetofenonlar ve fenilasetik asitler, sinamik asitler, kumarinler, flavonoid bileşikler, izoflavonoidler, neoflavonoidler, kalkonlar, auronlar ve tanenlerdir (Sorucu, 2015).

Flavanoidler; flavonollar, flavononlar, flavonlar, flavanolollar, flavan-3-ol'lar, flavanon-3-ol'lar, isoflavonlar, kalkon gibi alt gruplara fenolik asitlerde benzoik asit ve türevleri (hidroksibenzoik asit), sinamik asit ve türevleri (hidroksi sinamik asit) gibi kimyasal yapılarına göre farklı alt gruplara ayrılır (Narayana ve ark. 2001; Cushnie ve Lamb 2005). Propoliste yer alan farmakolojik aktiviteye sahip en önemli bileşenler flavonlar, flavonoller ve flavononlar ile çeşitli fenolik maddeler ve aroma maddeleridir (Krell, 1996; Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Miguel, 2013; Oruç ve ark., 2014; Oruç ve ark., 2017). Flavonoidler aynı zamanda biyoflavonoidler olarak da bilinirler. Biyoflavonoidler bitkilerde doğal olarak bulunan antioksidandır. Flavonoidler, meyve ve sebzelerle tüketildiğinde toksik olmadığı gibi potansiyel olarak insan vücuduna faydalı bileşiklerdir. Ayrıca bitkileri mikrop ve böcek saldırılarından korumada rol oynarlar. Flavonoidler doğal ürünlerin en çok çeşitlilik gösteren ve yaygın olan gruplarından biridir (Oses ve ark., 2015).

Bu aktif bileşiklerin sahip olduğu antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antiviral, gastroprotektif, antiülser, antidiyareik, nöroprotektif, antispasmodik, şelatör, antialerjik, sedatif, hepatoprotektif, antidiyabetik, analjezik, anti-ageing, radioprotektif ve antitümör etkileri nedeniyle alternatif ve destekleyici olarak beşeri hekimlik ve geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır (Krell, 1996; Popova ve ark., 2007; Cardinault ve ark., 2012; Oruç ve ark., 2014; Akçiçek ve Yücel, 2015; Mohdaly ve ark., 2015; Oses ve ark., 2015; ve ark., 2015; Sorucu, 2015). Propolis ayrıca antimalaryal, immünomodülasyon, antioksidan ve kalp hastalıklarının önlenmesi gibi diğer yararlı etkilere de sahiptir (Popova ve ark., 2007; Adel ve ark., 2015; Oses ve ark., 2015; Sorucu, 2015 ).

Veteriner Hekimliğinde, propolis kullanımı çoğunlukla antimikrobiyal özelliklerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, propolis kullanımı, farklı hayvanlarda kilo alımını, gelişme oranını ve üretkenliği artırır (Krell, 1996). Propolis kilo alımını arttırdığı dolayısıyla gelişme ve

verimlilik artışına neden olduğunu böylece tavuklarda et kalitesini artırdığını bildirilmektedir. Propolis yumurta tavuklarında yumurtlama oranlarını da artırmaktadır (Abdel-Kareem ve El-Sheikh, 2015; Mahmoud ve ark., 2016). Ayrıca yem katkı maddesi olarak kullanılan propolis, yem tüketimi, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Propolis yapısındaki flavanoid içeriği, yemde lezzet artırıcı özelliği, antioksidan ve antimikrobiyel gibi birçok faydalı özelliği bulunan bir üründür (Şahin ark., 2003; Seven ve ark., 2007). Üstelik veteriner hekimliğinde köpeklerde fungal otitis ve dermal mikoz enfeksiyonlarında, sığırlarda dermatofitozlarda kullanılabilir (Cam ve ark., 2009; Lozina ve ark., 2010).

Propolis kozmetik amaçlı hazırlanan krem veya losyonlar içine de katılmaktadır. Şampuanlar ve saç losyonları, akne önleyici ve tıraş sonrası ürünler, temizleyici kremler ve losyonlar, deodorant ve ter önleyiciler, kepek öncesi ve sebum dengeleyici ajan olarak da kullanılmaktadır (Krell,1996; Mohdaly ve ark., 2015).

Potansiyel farmasötik kullanımının yanı sıra gıda endüstrisinde propolis gıdalarda doğal antioksidan ve antibakteriyel etkisi nedeniyle koruyucu olarak kullanılabilir (Krell, 1996; Mohdaly ve ark., 2015).

Bu uygulama alanlarında yararlanılan özelliklerine rağmen, propolisin istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. Özellikle hassas kişilerde ve yüksek dozlarda kullanıldığında, kontakt dermatit veya oral mukozit gibi insanlarda alerjilere neden olabilmektedir (Miguel, 2013; Silici, 2015).

Birçok ülke kendi propolislerinin kimyasal bileşimini araştırmış ve biyo-farmasötik etkilerini tespit etmiştir. Örneğin, Avrupa ve Güney Amerika'da (özellikle Brezilya'da) propolis son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmiştir. Asya'da ise (Çin, Japonya, Tayvan, Türkiye, vb.) son zamanlarda detaylı çalışmalara devam edilmektedir (Oruç ve ark., 2017).

Bununla birlikte, Afrika propolisıyla ilgili araştırmalar azdır ve Fas, Cezayir ve Mısır gibi Kuzey Afrika ülkeleriyle sınırlıdır (Petrova ve ark., 2010).

Türk propolisinin Avrupa propolisi gibi yüksek flavonoid içeriğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Celemlı ve ark., 2013; Oruç ve ark., 2017). Bu propolis tipik olarak kavak ağacının bileşenlerini içerir bu nedenle “kavak tipi propolis” olarak tanımlanmıştır. İçeriğindeki önemli bileşikler flavonoidler (flavononlar, flavonlar ve flavonoller), fenolik asitler (kafeik, ferulik, izoferulik ve *p*-kumarik asit) ve esterlerdir (Bankova ve Trusheva, 2013). Türkiye propolisinde en çok bulunan etkin maddelerin başında pinosembrin, galangin, kafeik asit fenetil ester (CAPE), kafeik asit, kuersetin, kuersetrin, sinamik asit, kalkon, kaemferol, apigenin, naringenin ve krisin bulunmaktadır (Oruç ve ark., 2017).

Brezilya propolisi dünyanın en fazla incelenmiş olan propolislerinden biridir. Brezilya propolisinin kimyasal bileşiminin yanı sıra, bitkisel kökenleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Marcucci ve ark. (1998) Brezilya propolisini, Sao Paulo Eyaleti’nden toplanan numuneleri kullanarak kimyasal kompozisyonunu incelemiştir. Park ve ark. (2002) ve Selanino ve ark. (2005) eşitli analitik teknikleri kullanarak Brezilya propolisinin botanik kökeni ve kimyasal kompozisyonu araştırmıştır. Serra Bonvehi ve Ventura Coll (2000) propolislerin kalitesinin araştırılması üzerinde olan çalışmada Çin ve Uruguay'daki toplam 15 numune (Çin'den 9 ve Uruguay'dan 6) kullanılarak kafeik asit, vanilin, ferulik asit, sinapik asit, *m*-kumar asit, naringin, rutin, 4-hidroksibenzoik asit, 0-sinamik asit, kuersetin, hesperitin, pinobanksin, kaemferol, apigenin, isorhamnetin, galangin, krisin, acasetin, pinosembrin, pinostrobin, tektokrisin ve rhamnetin tespit etmiştir.

Afrika'nın Sahara bölgesi altındaki bitki örtüsü arıcılık için uygundur ve Afrika propolisi üretimi için bu bölge uygun olabilir. Ancak bazı bölgelerde Afrika propolisinin kimyasal içeriyle ilgili bilgi bulunmamaktadır. Hatta propolisin ne olduğunu ve yararları konusunda arılar bilgi sahibi

değildir. Afrika'nın sahra altı bölgesinde propolisin kimyasal bileşimi hakkında veri azdır ve bazı bölgelerde ise hiç bulunmamaktadır. Kenya, Nijerya, Etiyopya ve Güney Afrika'dan gelen propolislerin son zamanlarda kimyasal bileşimi incelenmiştir. Ancak Burundi'deki propolis çalışmaları hakkında hiç veri yoktur. Bazı Afrika ülkelerinde propolisin aktif bileşiklerinin araştırılmasına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak Suleman ve ark. (2015), Güney Afrika propolisinin antimikrobiyal aktivitesi ve kemometrik modellenmesi için Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) yöntemini kullanarak Güney Afrika'dan 39 numune ve Brezilya'dan 3 numunenin incelemesini yapmışlardır; Papakroni ve ark. (2014), UV-VIS (UltraViolet-Visible) spektrometresi kullanarak Kamerun ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nden (DRC) seçilmiş olan Afrika propolisi örneklerinin fitokimyasal ve biyolojik değerlendirmesini yapmıştır. Petrova ve ark. (2010), Nuclear Magnetic Resonance (NMR) analiz yöntemini kullanarak Kenya propolislerinin bilinen biyolojik açıdan aktif bileşiklerin yanı sıra 2 yeni aktif bileşen daha tespit etmişlerdir. Ayrıca Ukulo ve ark. (2013), propolis ekstraktlarının gıda modellerinde antioksidatif ve radikal temizleme aktivitelerini incelemesi amacıyla Kenya'daki propolis örneklerini kullanmıştır. Zhang ve ark. (2014), Afrika propolisinin kimyasal karakterlerini tanımlamak için Uganda, Tanzania, Malavi, Zambiya, Güney Afrika, Kamerun, Nijerya ve Gambiya'dan toplam 22 örnek LC-UV, Evaporative Light Scattering Detection (ELSD), Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) ve Liquid Chromatography Diode Array Detector-High Resolution Mass Spectrometry (LC DAD-HRMS) gibi çeşitli analitik teknikleri kullanılarak analiz etmiştir. Kardar ve ark. (2014) aynı yılda bu çalışmanın benzerini Kamerun propolisini kullanarak yapmışlardır. Rushdi ve ark. (2014), Etiyopya'daki propolisin özelliklerini ve kimyasal kompozisyonunu belirlemek için GC-MS yöntemi kullanmıştır. Bu araştırma sonuçlarına göre genel olarak  $\alpha$ -amirin,  $\beta$ -amirin,  $\alpha$ -amiril asetatlar,  $\beta$ -amiril asetatlar, n-alkanlar, n-alkenler, metil n-alkanoatlar ve uzun zincirli balmumu esterleri maddeler tespit edilmiştir.

Propolisin ekonomik önemine baktığımızda, 2004'te Brezilya yılda 250 ton propolis üretirken, 2009'da üretimi yılda 300 tondur. Dünyada propolis fiyatı kaynağına ve kalitesine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, Çin propolisi kg başına yaklaşık 25-50 Euro fiyatla satışa sunulurken, Brezilya propolisi ise daha yüksek fiyatlara (kg başına 100-150 Euro) satışa sunulmaktadır (Bogdanov ve Bankova, 2015). Bu nedenle propolis üretimi, arıların ekonomik kazançların artmasına yardımcı olabilir.

Propolisin ekonomik kazanç dönüşebilmesi için kaliteli olması ve istenen farmakolojik etkilerini göstermesi gerekir. Bunun için de propolislerin içinde faydalı etkileri kanıtlanmış bireysel fenolik bileşiklerin analizi, toptan fenolik bileşik analizi veya antioksidan kapasite gibi analizlerin yapılması gerekir. Faydalı etkileri bilinen fenolik bileşiklerin bireysel analizi kaliteli propolislerin belirlenmesinde tercih edilen yöntemlerden biridir. Propolisin fenolik madde içerikleri ve kalitesi konusunda Afrika ülkelerinde yapılan çalışma sayısı da çok yetersizdir. Bu nedenlerle, bu araştırmanın amacı, Burundi, Uganda, Türkiye, Brezilya ve Çin'den sağlanan ham propolislerin içeriklerinin faydalı etkileri bilinen 15 fenolik bileşik bakımından nicel ve nitel olarak analizinin yapılması, sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Propolis nedir?

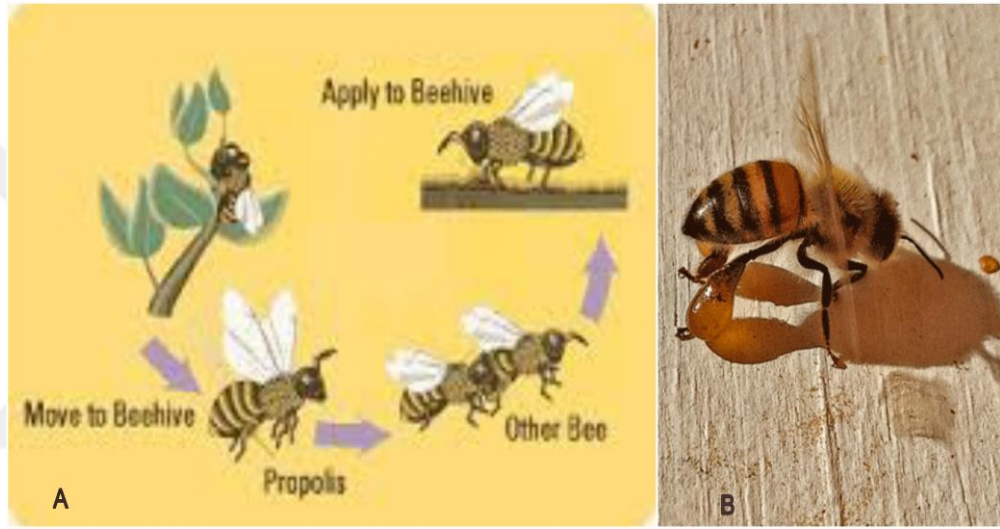
Bal arıları, ağaçlardan, bitkilerin ve çiçeklerin nektar ve polenlerini toplayarak arı ürünleri üretir. Bitki ve ağaçların yaprak, tomurcuk, kabuk, çatlak vb. kısımlardan arılar tarafından toplanan reçinemi maddelere, balmumu ve kendi enzimlerini de ekleyerek oluşturdukları arı ürününe propolis denir (Krell,1996; Hegazi, 1998; Bankova ve Ark., 2002; Kumova ve ark., 2002; Seven ve ark., 2007; Hegazi, 2012; Oruç ve ark., 2014; Erdoğan ve ark., 2015; Oruç ve Güneş, 2017). Şekil 1’ de arıların propolis toplaması gösterilmektedir.



**Şekil 1.** Arıların bitkilerden propolis toplaması. A: Bitki salgısından (<http://www.biovontade.com/en/products/categories/beeproducts/liste-7>); B: Tomurcuktan (<http://ujubee.com/?m=201508>).

Propolis yalnızca sıcak günlerde ve günün sıcak saatlerinde toplanılmaktadır. Arılar, bitkilerin tomurcuk ve çatlaklarında bulunan reçineli, zamksı sızıntıyı arka ayakları ve üst çenelerini kullanarak almakta,

ağzlarında nemlendirerek yumuşatmaktadır. İşçi arılar tarafından kovana getirilen propolis kovanda çalışan diğer işçi arılara aktarılır. Kovan içerisinde bulunan bu işçi arılar propolisi ağzlarında çeşitli enzimler, polen ve bir miktar bal mumu ile birleştirir ve propolisin son şeklini verir (Şekil 2). Bu sırada, arılar kovandaki propolisin kullanılacakları yere özenle bastırarak yapıştırırlar (Castaldo ve Capasso, 2002; Kumova ve ark., 2002; Patricio ve ark., 2002; Teixeira ve ark., 2005). Şekil 2’de propolisin toplanması ve kovana getirilmesi gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Propolisin toplanması ve kovana getirilmesi. **A:** Arılar tarafından propolisin toplanması ve kovana taşınması (<http://www.fhshh.com/propolis-a-powerful-natural-antibiotic.html>); **B:** Bal arısının arka ayaklarında propolis (<https://honeybeesuite.com/packin-propolis/>) .

Arılar, propolisi kovana sağlığının korunması için kullanmaktadır (Şekil 3). Arılar bu maddeyi kovandaki delikleri kapatmak, iç duvarları düzeltmek, kovana duvarlarını yumuşatmak, zararlı tüm dış etkenlere karşı korumak ve kovana içi ısının düzenlenmesinde kullanmaktadır. Arılar propolisin koruyucu özelliğinden dolayı kovanda ölmüş olan hayvanların parçalanıp kokuşmasını önlemek, oluşabilecek fungal ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı kullanmaktadır (Şekil 3, A) (Ghisalberti, 1979; Burdock,

1998; Kumova ve Ark., 2002; Simone-Finstrom ve Spivak, 2010; Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Mohdaly ve ark., 2015).



**Şekil 3.** Arılar tarafından propolisin kullanımı. **A:** Kovanda propolisle mumyalanmış bir fare (<http://www.propolis.fr/en,introduction-and-general-points-propolis.html>); **B:** Kovanda çitaların arası ve üzerine yerleştirilmiş propolis (Asıl fotoğraf); **C:** Kovan girişinin daraltılması (<http://www.propolis.fr/en,introduction-and-general-points-propolis.html>).

## 2.2. Propolisin tarihteki yeri ve önemi

Bilinen insanlık tarihinin her kesitinde arı ve arı ürünlerine ait bulgular mevcuttur (Doğanay ve Girişgin, 2017). İnsanoğlu yaşamı boyunca sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmek amacıyla başta bal olmak üzere arı ürünleri, eski çağlardan günümüze kadar halk arasında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Apiterapi kısaca arı ürünlerinin bazı hastalıkların tedavisinde kullanılması demektir. Apiterapi’de genel olarak arı ürünleri (bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehiri, arı ekmeği, bal mumu ve apilarnil) hastalıkların iyileştirilmesi ya da önlenmesi gibi tıbbi amaçlarla kullanılmıştır (Phillipson, 2001; Hellner ve ark., 2008; Bradbear, 2009; Ji ve ark., 2009; Ahuja ve Ahuja, 2010; Cragg ve Newman, 2013; Gupta ve Ark., 2014; Bulut ve Lenger, 2015; Doğanay ve Girişgin, 2017; Oruç ve Güneş, 2017).

Propolisin eski çalardan beri Mısırlılar, Yunanlar, Persler, Araplar ve Romalılar tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca çoğu dini kitaplar

propolisten bahsetmektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve Güneş, 2017). Örneğin, Kur'an-ı Kerim'de "bal arısı" manasına gelen "Nahl" başlıklı bir sure (16. Sure'nin 68-69. Ayetinde) bulunmaktadır.

Propolis (bee glue) kelimesi Yunanca'dan gelmektedir; "pro" ön, "polis" şehir, "Şehrin koruyucusu, korunması" anlamındadır. Propolis arılar tarafından genellikle kışa girerken kovana önündeki giriş deliğini daraltmak ve dolayısıyla kovana soğuktan, yabancı canlıların girişini engellemek ve kovana giren arıların temizlenerek girmesini sağlamak, dolayısıyla kovana korumak için kullanılır. Propolis arı kovanındaki koloniyi koruyucu rol üstlenmektedir. Yunanca da "propolisso" sözcüğü ayrıca tutkal anlamına gelir ve propolisin tutkal özelliği ile arı kovasının açıklıklarını sağlamlaştırmak için kullanılır. Propolisin antimikrobiyal ve antiseptik özellikleri, Aristoteles, Dioscorides, Pliny ve Galen gibi Yunan ve Romalı hekimler tarafından biliniyordu; propolis kutanöz ve mukozal yaraların topikal tedavisinde antiseptik ve iyileştirici bir ürün olarak kullanılıyordu (Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Oruç ve Güneş, 2017). Ayrıca Yunanlılar aromatik bitkilerle birlikte propolisi parfüm olarak, Hipokrat ise propolisi yara ve mide ülserlerinin tedavisinde kullanmıştır (Oruç ve Güneş, 2017).

Romalı bilim adamı Plinius (MS 23-79) "Şu anda hekimler ilaç olarak propolis kullanıyor, çünkü arı sokmalarında iğnedeki zehirli maddeler propolis yardımıyla vücuttan uzaklaştırılır, oluşan şişkinliği azaltır, dokudaki sertliği (endürasyonu) yumuşatır, sinir ağrılarını azaltır ve bunun gibi zor olan yaraları iyileştirir" demektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013).

Propolisin eski çağlarda Mısır'da yapıştırıcı olarak kullanılmış olduğu tahmin edilmektedir. Mısırlılar, arıların kovana giren yabancı cisimleri propolisle mumyalamalarını örnek alarak onlarda ölülerini kokuşmasını önlemek için mumyalamışlardır (Kuropatnicki ve ark., 2013; Miguel, 2013; Oruç ve Güneş, 2017).

Araplar da propolis hakkında bilgiye sahiptirler. Hekim İbn-i Sina beyaz ve siyah renkli iki farklı mum türünden bahsetmektedir. Siyah renkli mumun propolis olduğu düşünülmektedir. Hekim İbn-i Sina'nın belirttiğine göre siyah renkli mumun güçlü kokusu ve hapşürtücü özelliği bulunmaktadır (Kuropatnicki ve ark., 2013). Persliler ise propolisi egzema, kas ağrıları ve romatizma tedavisinde kullanmıştır (Oruç ve Güneş, 2017).

Propolis, Doğu Avrupa'da uzun yıllar halk tarafından geleneksel tıpta kullanılmıştır ve Rusya penisilini olarak adlandırılmaktadır (Oruç ve Güneş, 2017). Avrupa'da 17. Yüzyıl İngiltere Farmakopesi'nde ve Nicholas Culpepper'in bitkisel literatür alanındaki ünlü Komple Bitkisel (1653) adlı kitabında "Kavak Ağacı" başlığı altında; propolis adı verilen merhem vücutun birçok bölgesinde tüm ateş ve yangılı durumlara iyi geldiğinden, yaralı bölgede oluşan ateşi düşürdüğünden bahsetmektedir (Kuropatnicki ve ark., 2013; Oruç ve Güneş, 2017).

### **2.3. Propolisin bitkisel kaynağı**

Propolisin toplanabileceği bitki kaynaklarının bilinmesi ve bilimsel yönü yanında kimyasal standardizasyonun oluşturulması açısından önem taşımaktadır. Propolis örnekleri TLC, NMR, HPLC, LC-MS/MS veya GC-MS gibi çeşitli analitik yöntemleriyle bitki kaynakları karşılaştırmalı bir şekilde kolaylıkla karakterize edilebilmektedir. Bu yöntemler, bitki kaynağında bulunan bitki salgılarının nicel ve nitel olarak içeriklerini ortaya çıkarmaktadır (Kumova ve ark., 2002)

Propolisin içeriği, bitkisel kaynağının bulunduğu bölgenin bitki örtüsü, mevsim ve iklim kuşaklarına göre değişmektedir. Bu farklılıklar propolisin kimyasal içeriğini de etkilemektedir (Sorucu, 2015). Propolis içeriğinde biyolojik olarak aktivitesi en fazla olan maddeler fenolik bileşiklerdir. Aynı zamanda terpenler de propolis içeriğinde bulunan diğer biyolojik aktif maddelerdir. Propolisin kalitesini etkileyen önemli

faktörlerden biri de propolisin bileşiminde bulunan reçine ve balsamın toplandığı ağaç ve bitki türleridir. Propolisin kaynağını oluşturan başlıca bitkiler ise kavak (*Populus L.*) Söğüt (*Salix L.*), Akçaağaç (*Acer L.*), Kızılağaç (*Alnus Miller*), Fındık (*Corylus L.*), Meşe (*Quercus L.*), Erik (*Prunus L.*), Karaağaç (*Ulmus L.*), Kestane (*Castanea sativa Miller*), At kestane (*Aesculus hippocastanus L.*), Çam (*Pinus L.*), Ökalyptus (*Eucalyptus cameludensis Dehnh*), Huş (*Betula L.*), Ilhamur (*Tilia L.*), Dişbudak (*Fraxinus L.*), Maki ve Narenciye (*Citrus spp*), Akasya (*Acacia spp.*), *Xanthorrhoea*, *Dalbergia ecastophyllum*, *Baccharis dracunculifolia*, *Macaranga spp*, *Clusia spp.*, *Plumeria acuminata*, *P. acutifolia*, *Myroxylon balsamum*, *Azadirachta indica*, *Ambrosia deltoidea* ve çeşitli reçine içeren kozaklı ağaçlardır (Marcucci, 1995; Bankova ve ark., 2000; Bankova ve ark., 2005; Bankova ve ark., 2006; Çelemlı ve Sorkun, 2012; Toretı ve ark., 2013; Popova ve ark., 2013; Huang ve ark., 2014; Oruç ve ark, 2017 kitap).

#### **2.4. Propolisin fiziksel özellikleri**

Propolis kaynağına ve bekleme süresine bağlı olarak parlak, mat ve lifli bir görünüme sahiptir. Propolisin rengi bitki kaynağına bağlı olarak kırmızı, sarı, yeşil ve koyu kahve renge kadar değişim gösterir (Şekil 4). Ayrıca propolis farklı aromatik kokulara sahiptir (Krell 1996; kumova ve ark.,2002; Oruç ve Güneş, 2017). Propolis 15-25°C arasında mum kıvamında elastik bir yapı göstermektedir. Propolis soğukta (15°C'nin altında) katı kırılğan bir yapıya dönüşmektedir. Propolis yüksek sıcaklıklarda ise 30-40°C arasında yumuşak, esnek, sakız gibi çok yapışkan halde bulunur. Bu yüzden propolise “Bee glue” yani “arı yapıştırıcısı” da denmektedir. Fakat 60-100°C arasında erimektedir (Cirasino ve ark., 1987; Krell, 1996; ve ark., 2000; Wagh, 2013).



**Şekil 4.** Propolis tuzaklarındaki farklı renk ve görünümü (Sorucu, 2015).

Propolis, eter, kloroform, dimetilsülfoksit (DMSO), gliserin, aseton ve diğer organik çözücülerde %95'lik alkolde büyük ölçüde çözünmektedir. Fakat propolis suda çok az çözünür ve bazı durumlarda hiç çözünme göstermez. Propolis, tıbbi alanda %70'lik alkolde çözelti olarak kullanılır (Schmidt, 1997; Çakıroğlu, 2010).

## **2.5. Propolis kalitesi**

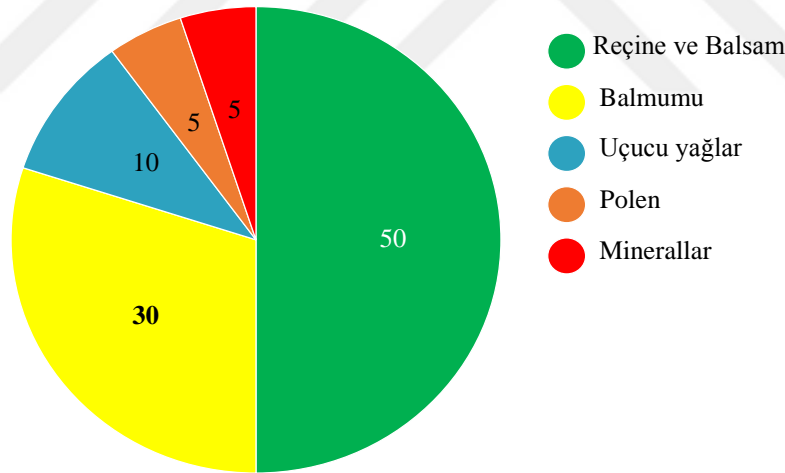
Propolis, insan ve hayvan sağlığı için yüksek biyolojik aktiviteye sahip, bitkilerdeki reçinemsin maddelerden bal arıları tarafından üretilen bir arı ürünüdür. Tüketicilerin sağlığı açısından propolislerin belirli bir kaliteye sahip olması gerekir. Kaliteli bir propolis aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

1. Biyolojik etkileri bakımından yararlı fenolik bileşikler yeterli sayı ve miktarda içermelidir.
2. Sanayiden ve tarımsal faaliyetlerden kaynaklanan ağır metal, tarım ilaçları, asfalt ve cam macunu gibi maddelerin propolislere bulaşması engellenmelidir.
3. Propolisteki canlı ya da cansız madde (ahşap, ölü arı, vb.) içeriği düşük olmalıdır.

Tüketicilerin sağlığı katkıda bulunmak amacıyla kullanılan propolisin belirtilen şekilde ve özellikle biyolojik etkinliğe sahip fenolik bileşik içeriğinin nitel ve nicel olarak yüksek olması önemlidir (Bankova, 2000; Bankova ve Marcucci, 2000; Stan ve ark., 2011).

## 2.6. Propolisin içeriğindeki biyoaktif bileşikler

Propolis genel olarak %50 reçineler ve bitki balsamları, %30 bal mumu, %10 uçucu yağ, %5 polen ve %5 diğer organik ve mineral bileşiklerden oluşmaktadır (Krell, 1996; Burdock, 1998; Gomez-Caravaca, 2006; Kuropatnicki ve ark., 2013). Fakat iklim kuşağı, mevsim ve arı türü gibi faktörler propolisin kimyasal yapısında değişikliklere neden olur (Toreti ve ark., 2013; Sorucu, 2015). Şekil 5'te propolisin içeriğindeki tespit edilmiş olan bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 5. Propolisin içeriğindeki genel olarak tespit edilmiş bileşikler.

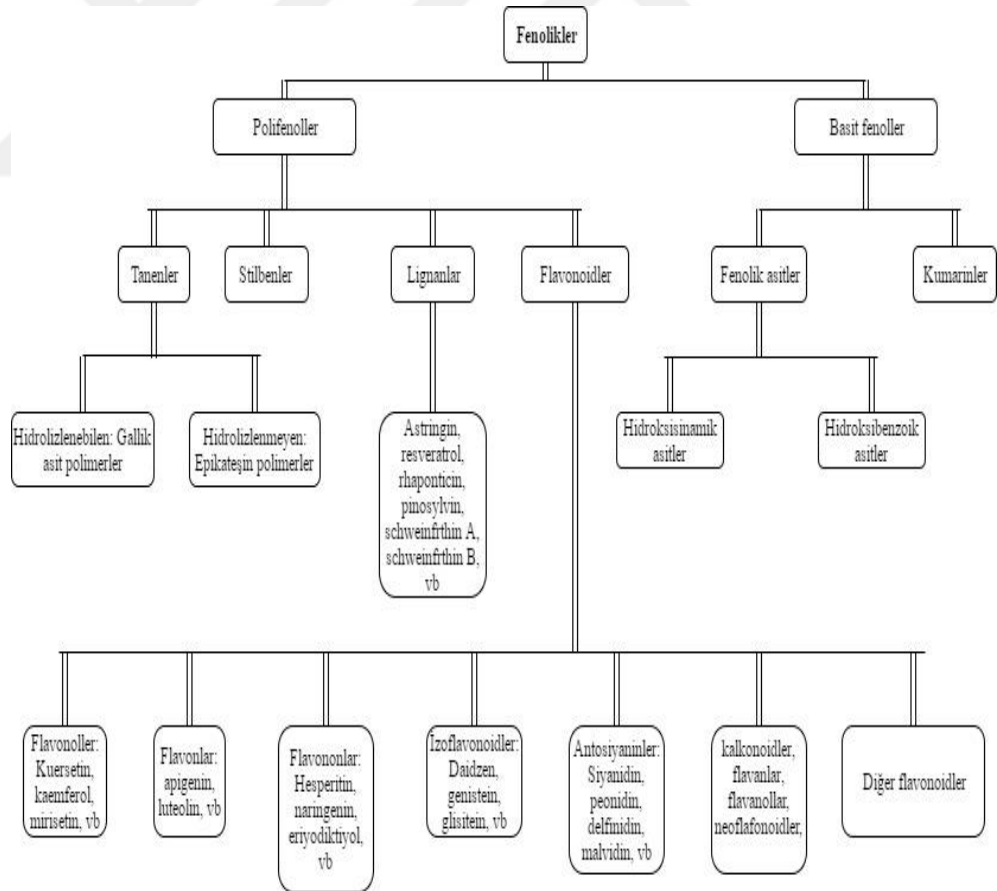
Propolisin yapısında 300'den fazla bileşik bulunur. Bu bileşiklerin başlıcaları fenolikler ve türevleri, terpenoidler, lignanlar, stilbenoidler ile alkol ve benzaldehit türevleri, diğer fenolik asit ve türevleri, alkoller, ketonlar, heteroaromatik bileşikler, mineraller ve aminoasitlerdir. Propoliste lipidlerden en fazla yağ asitleri bulunur. Bunların yanında steroller, hirdokarbonlar ve uzun zincirli alkoller gibi sabunlaşmayan maddeler de



bulunur. Ayrıca stearik asit, palmitik asit, nervolik asit, ekosapentanoik asit, araşidonik asit, oleik, linoleik ve linolenik asit propolisten izole edilmiştir (Walker ve Crane, 1987).

### 2.6.1. Fenolikler

Propolisteki biyoaktif bileşikler, doğrudan aromatik bir hidrokarbon grubuna bağlı bir hidroksil grubundan (-OH) oluşan bir kimyasal bileşik sınıfı olan “fenolik” olarak adlandırılan fenollerdir. Fenolik bileşikler, molekül içindeki fenol halkası sayısına bağlı olarak basit fenoller veya polifenoller olarak sınıflandırılır (Şekil 6) (Manach ve Ark., 2004; Manach ve Ark., 2005; Williamson ve Manach, 2005; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016). Şekil 6’da fenollerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

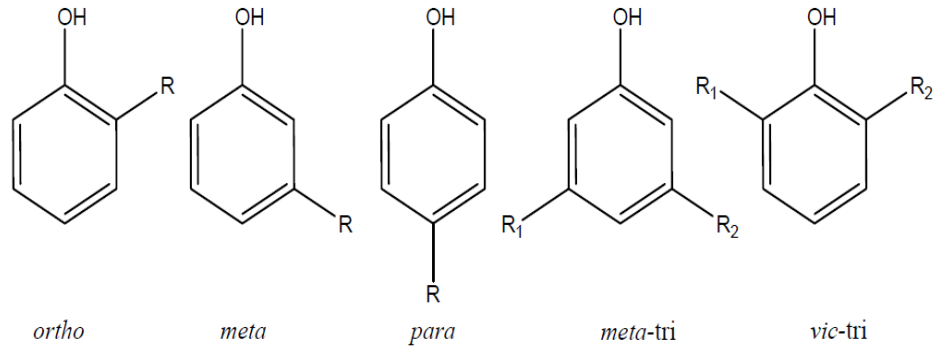


Şekil 6. Fenolik maddelerin sınıflandırılması.

### 2.6.1.1. Basit fenoller

Benzen halkasında 1,2-, 1,3- ve 1,4- pozisyonlarında bir radikal grup bir (OH) grubu taşıyan para, meta ve orto olarak isimlendirilen fenollerdir (Vermerris ve Nicholson, 2007; Giada, 2013). Basit fenoller ve yapıları Şekil 7’de gösterilmiştir (Vermerris ve Nicholson, 2007; Giada, 2013; Zhang ve Tsao, 2016).

Basit fenollerin, hidroksibenzoik asitler (protokateuik asit, gallik asit, p-hidroksibenzoik asit, vb.), hidroksisinamik asitler (kafeik asit, klorogenik asit, ferulik asit, isoferulik asit, sinapik asit, sinamik asit, p-kumarik asit, 5-hidroksiferulik asit, vb.) ve kumarinler alt sınıflarıdır (Manach ve ark., 2004; Manach ve ark., 2005; Williamson ve Manach, 2005; Vermerris ve Nicholson, 2007; Giada, 2013; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016).



Şekil 7. Basit fenoller ve yapıları.

### 2.6.1.2. Polifenoller

Polifenoller, bitkilerde sekonder olarak bulunan doğal metabolitlerdir. “Poli” çok manasındadır, temel fenol halkalarının çok geniş sayıda gruplaşmaları anlamını taşır. Polifenoldeki tanenler, stibenler ve flavonoidler üç gruba ayrılmıştır (Şekil 6).

### **2.6.1.2.1. Tanenler**

Tanenlerin, hidrolizlenebilir olan gallik asit polimerleri ve hidrolizlenmeyen kateşin, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat, epigallokateşin gallat bu grubun alt sınıflarıdır (Manach ve ark., 2004; Manach ve ark., 2005; Williamson ve Manach, 2005; Vermerris ve Nicholson, 2007; Giada, 2013; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016)

### **2.6.1.2.2. Flavonoidler**

Flavonoidlerin ise flavonoller (kuersetin, kaemferol, mirisetin vb), flavonlar (apigenin, luteolin vb), flavononlar (hesperetin, naringenin, eriyodiktiyol vb), izoflavonoidler (daidzen, genistein, glisitein vb), antosiyaninler (siyanidin, peonidin, delfinidin, malvidin vb), kalkonoidler, flavonoid glikozitler, flavanlar, flavanollar, neoflavonoidler ve diğer flavonoidler gibi alt sınıflara ayrılırlar (Manach ve ark., 2004; Manach ve ark., 2005; Williamson ve Manach, 2005; Vermerris ve Nicholson, 2007; Shohaib ve ark., 2011; Giada, 2013; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016).

Bitkilerde en yaygın olarak bulunan polifenoller flavonoidlerdir. Flavonoidler aynı zamanda biyoflavonoidler olarak da bilinirler. Biyoflavonoidler bitkilerde doğal olarak bulunan antioksidandır. Çoğul flavonoidler, meyve ve sebzelerle tüketildiğinde toksik olmadığı gibi insan vücuduna faydalı bir bileşiklerdir. Ayrıca bitkileri mikrop ve böcek saldırılarından korumada rol oynarlar. Flavonoidler doğal ürünlerde en çok bulunan ve yaygınlık gösteren gruplarından biridir (Oses ve ark., 2015).

Flavonoidler bitkilerde fotosentez, enerji transferi, bitki büyüme hormonunun aktive edilmesi ve düzenlenmesi, yapı ve cinsiyetin belirlenmesi gibi birçok fonksiyonlara sahiptir (Shohaib ve ark., 2011). İnsan vücudunda ise antioksidan, enflamasyon önleyici, antialerjik, antitümoral, antiviral, şeker hastalığını önleyici, damar koruyucu, antimikrobiyal ve enzim inhibe edici

olarak işlev gören maddelerdir (Oses ve ark., 2015). Flavonoidler ağaçlar ve bitkilerin meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövdeler gibi tüm kısımlarında bulunur (Vemerris ve Nicolson, 2007; Shohaib ve ark., 2011). Meyve ve sebzelerde ise sarı, sarı-esmer, kırmızı-mavi gibi renklerin oluşmasını sağlamaktadır (Iwashima, 2000).

#### **2.6.1.2.3. Lignanlar**

Lignanlar (Secoisolariciresinol vb) yapısal ve işlevsel olarak çeşitli bitki türlerinde biyosentezlenen fitokimyasallardır. Tümör tedavisinde önde gelen bileşikler olarak büyük ilgi çekmişlerdir ve sağlıklı diyetlerde yaşam tarzıyla ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıkların riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Çeşitli sekonder metabolitlerin sınıfları bitkiler tarafından sentezlenir ve bu metabolitler arasında lignanlar geniş bir spektrumda önemli biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünler sınıfı olarak bilinirler (Wilson ve ark., 2012; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016).

#### **2.6.1.2.4. Stilbenler**

Stilbenler, bir C2 köprüsü ile bağlanmış iki fenol parçasından oluşan bitkilerdeki sekonder metabolitlerdir. Temel stilben yapısı bitkilerde yaygındır ve stilbenler çeşitli biyotik ve abiyotik streslere karşı koruyucular olarak işlev görmektedir. Stilben bileşiminin değerlendirilmesi şunları göstermiştir; stilbenler ekosistemde önemli bir antioksidan kapasitesine sahiptirler ve biyolojik olarak aktif maddelerdir (Rosemann ve ark., 1991; He ve ark., 2008; Chrzascik, 2009; Hammerbacher ve ark., 2011; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016).

Stilbenlerden, astringin, resveratrol, rhaponticin, pinosylvin, pterostilbene, schweinfurthin A, schweinfurthin B vb biyolojik etkiye sahiptir (Velikova ve ark., 2000; Sarıkaya, 2009; Toreti ve ark., 2013; Castellano ve

ark., 2014). Resveratrolun kanseri inhibe edici etkisi ortaya konmuştur (Jang ve ark., 1997; Frémont, 2000; Matsuda ve ark., 2001; Hardman, 2014; Zhang ve Tsao, 2016;). Stilbenler antibakteriyel ve fungistatik etkileri ile kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkiler de göstermektedir (Chrzascik, 2009).

### **2.6.1.3. Diğer fenolikler**

Neoflavonoidler; yapısal ve biyogenetik olarak flavonoidler ve izoflavonoidlere benzerler. Yapısal olarak B halkası C halkasında 4. pozisyonda yer alır (Marais ve ark., 2006).

Kalkonlar; flavonoidlerin sentezi için öncü bileşiklerdendir. C3 düz zinciri kalkonlar ve dihidrokalkonlar olarak iki gruba ayrılırlar (Marais ve ark.,2006). Auronlar; Kalkonların 1. ve 2. pozisyondan halkalı yapıya dönüşmesi ile oluşmaktadır. Aynı zamanda auronlar çiçeklerde sarı rengin oluşumunu sağlarlar (Marais ve ark., 2006).

### **2.6.2. Propolisteki diğer bileşikler**

#### **2.5.2.1. Terpenler ve terpenoidler**

“Terpen” terimi, çam ağaçlarından izole edilen uçucu bir sıvıdır ve terpantin'den izole edilen bileşiklere verilen bir addır. Terpen terimi başlangıçta bitki ve ağaçlardan elde edilen uçucu yağlarda C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> moleküler formülüne sahip izomerik hidrokarbonların bir karışımını tanımlaması için kullanılmıştır. Modern tanım gereğinde; “Terpenoidler” (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub> genel formülüne sahip bitki kökenli hidrokarbonlar ve bunların oksijenlenmiş, hidrojene edilmiş ve dehidrojene edilmiş türevlerdir (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

Terpenoidlerin aromatik özellikleri tedavilerde yaygın olarak kullanılır. Geleneksel bitkisel ilaçlarda aktif olarak rol oynarlar ve antibakteriyel, antineoplastikler ve diğer farmasötik işlevlerinin araştırmaları yapılmaktadır (Yadav ve ark., 2014).

Terpenoidler; bitkiler, ağaçlar, deniz organizmaları ve mantarlar tarafından sentezlenen sekonder metabolitlerdir (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014). Doğada monoterpenoidler (mirsen, geraniyal, sitral,  $\alpha$ -pinen, komphor, mantol, karvon, limonen, linalol, timol, ekaliptol vb) ve seskiterpenoidler (farnesol, zengiberen,  $\beta$ -kariofilen, kardinen, edesmol, retinol,  $\alpha$ - $\beta$  kuparenon, longifolen, kopaen, kustunolid, santonin vb) genellikle uçucu yağlar içeren bitki ve ağaçlarda bulunurlar (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

Diterpenoidler (abietik asit, taxol, forskolin, steviosid, salvinorin vb) genellikle *Euphorbiaceae*, *Lamiaceae*, *Cistaceae*, *Leguminoaseae* ve *Burseraceae* familyalarının kozalak ve ağaçlarının reçinelerinde bulunur (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

Sesterpenoidler doğada oldukça nadirdir. Genellikle fitotoksik etkiye sahip olan, böceklerin ve mantarların koruyucu mumlarında bulunmaktadır. Triterpenoidler ( $\alpha$ - $\beta$  amyirin,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -sitosterol, lanotosid, avenasin vb) ve tetraterpenoidler (likopen, zeaksantin, kapsorubin, krosin vb), bitkilerde ve ağaçlarda yani *Legumoseae*, *Cucurbitaceae*, *Betulaceae*, *Meliaceae*, *Rhamnaceae*, *Rutaceae*, *Cactaceae*, *Moraceae*, *Ericaceae* ve *Lecithidaceae* familyalarında yaygın olarak bulunurlar (Bhat ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2014).

#### **2.6.2.2. Hidrokarbonlar**

Hidrokarbonlar, propolisin diğer temel bileşenlerindedir. Son yıllarda Mısır, Brezilya ve Anadolu propolisleri gibi değişik propolis türlerinde

alkanlar, alkenler, alkadienler, monoesterler, diesterler, aromatik esterler, yağ asitleri ve steroidler tespit edilmiştir (Hegazi ve El-Hady, 2002; Teixeira ve ark., 2005; Uzel ve ark., 2005; Huang ve ark., 2014)

### **2.6.2.3. Şekerler**

Propolisin içerisinde şekerlerden sukroz, glikoz, ksiloz, galaktoz, maltoz, rhamnoz, furuktoz, ksilitol, taloz ve ribofuranoz tespit edilmiştir (Walker ve Crane, 1987; Qian ve ark., 2008).

### **2.6.2.4. Uçucu maddeler**

Propoliste düşük yoğunlukta önemli biyolojik aktiviteye sahip ve aromada uçucu bileşikler bulunmuştur. Propolisin asıl uçucu bileşenleri olarak mono ve sesquiterpenoidler olarak tanımlanmıştır. Brezilya'dan elde edilen propolis örneklerinde bulunan uçucularda diğer aromatik bileşiklerle birlikte prenilated asetofenonlar bulunmuştur (Kumova ve ark., 2002; Bankova ve ark., 2014).

### **2.6.2.5. Mineral ve enzimler**

Propolisin içerisinde minerallerden Na, K, Mg, Ca, Ba, Sr, Zn, Cd, Al, Si, Sn, Pb, Fe, Ni, Cr, Mn, Ti, Ag, Cu, Co ve Mo; vitaminlerden B1, B2, B6, C ve E; ve enzimlerden süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenozin trifosfataz ve asit fosfataz tespit edilmiştir (Ghisalberti, 1979; Walker ve Crane, 1987; Marcucci, 1995; Qian ve ark., 2008; Ahuja ve Ahuja, 2011; Cantarelli ve ark., 2011; Huang ve ark., 2014).

## **2.7. Propolis üretimini etkileyen faktörler**

Arılar çeşitli bitkilerin tomurcuk ve sürgünlerinden reçineli ve mum kıvamında topladıkları propolisi kovanda genellikle dip tahtasına, uçuş

deliğinin arkasına ve örtü tahtası arasında biriktirmektedir (Kumova ve ark., 2002).

Propolis Çin basta olmak üzere Arjantin, Uruguay, Şili, Brezilya, Kanada, ABD, bazı Afrika ülkeleri, Türkiye ve Doğu Avrupa ülkeleri gibi farklı ülkelerde üretilmektedir (Kumova ve ark., 2002). Fakat iklim koşulları, arı türü ve ırkı, bitki kaynağı gibi faktörlere göre propolisin üretimi ve içeriği değişiklik gösterir.

### 2.7.1. İklim

Arıların propolisi yumuşatıp, koparması ve kovana taşınması için dış çevre koşullarının propolis toplamak için uygun sıcaklık ve nemde olması gerekir. Propolis yalnızca sıcak günlerde ve günün sıcak saatlerinde toplanılmaktadır (Kumova ve ark., 2002).

### 2.7.2. Arıların ırkları

Arıların türleri, alttürleri ve çeşitleri, propolisin kimyasal bileşenleri ve kalitesi üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bal arısı türlerinden *Apis florea*, *Apis cerena* ve *Apis dorsata* arıları propolis toplamazlar. Bal arısı ırklarından *A.mellifera carnica* (Karniyol) arısı petek gözlerinin sterilize edilmesinde çok az propolis kullandığı ve bu durumda peteklerin daha temiz ve beyaz renkte kaldığı belirlenmiştir. *A. mellifera caucasica* (Kafkas) arısının propolis toplama eğilimi oldukça fazla olup, sonbahar mevsiminde kovan girişini, arıların geçebileceği ölçüde küçük bir aralık bırakılarak, tamamen propolis ile kapatılmaktadırlar (Kumova ve ark., 2002; Simone-Finstrom ve Spivak, 2010; Gupta, 2014; Oruç ve Güneş, 2017). Bu nedenle, arıların türü ve çeşitlerine ek olarak, propolisin kimyasal bileşiminin çeşitliliği arıların botanik kaynak tercihlerine bağlıdır (Leonhardt ve ark., 2010).



### **2.7.3. Bitki kaynağı**

Bitkilerin genellikle tomurcuklarını korumak için salgıladığı yapışkan, reçineli maddeler ile bitkilerdeki hasarlı bölgeleri kaplayan reçinemi maddeleri toplayan arılar çok farklı bitki türünden salgılanan propolisi toplamaktadır (Kumova ve ark., 2002). Propolisin kaynağı bulunduğu bölgenin bitki örtüsüne göre değişim göstermektedir. Bu farklılıklar propolisin kimyasal içeriğini de etkilemektedir (Sorucu, 2015).

Arılar çevreden bitki, ağaç ve çiçek gibi propolis kaynağı mevcut değilken çeşitli boya, asfalt ve mineral yağları içeren maddeleri propolis kaynağı olarak kullanmak ve toplamak zorunda kalırlar (Martos ve ark., 1997; Kumova ve ark., 2002). Bu gibi durumlarda propolislerin farmakolojik kullanımı sağlık açısından tehdit oluşturmaktadır (Martos ve ark., 1997; Bankova ve ark., 2000; Toreti ve ark., 2013).

### **2.8. Propolisin bölgelere göre özellikleri**

Arılar propolisi botanik kökeni farklı bitkilerin farklı kısımlarından salgılanan maddelerle üretmektedir. Propolisin içeriğinde, bitki salgıları ve bitki yaralarından çıkan maddeler, yaprak tomurcukları ve yapraklardaki lipofilik maddeler (müsilajlar, yapışkanlar, reçineler vb) bulunmaktadır (Kumova ve ark., 2002). Dünyanın farklı ekolojik bölgelerinde propolisin kaynağının farklılığına göre içeriği de değişiklik gösterir (Bankova ve Marcucci, 2000; Bankova, 2005; Bankova ve ark., 2006; Popova ve ark., 2007; Bankova, 2009; Cardinault ve ark., 2012; Miguel, 2013; Graikou ve ark., 2016). Farklı coğrafik bölge propolislerinin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Farklı coğrafik bölge propolislerinin karakteristik özellikleri.

Propolis tipi	Coğrafik bölge	Bitki türü	Ana bileşikler
Kavak propolisi	Avrupa, Kuzey Amerika, Asya (tropik olmayan), Avustralya ve Yeni Zelanda	<i>Populus spp.</i> , <i>P. nigra L.</i>	Flavonlar, flavononlar, sinamik asit ve esterleri
Huş propolisi	Rusya ve kutup bölgesi	<i>Betula verrucosa</i>	Flavonlar ve flavonollar
Yeşil propolisi	Brezilya	<i>Baccharis spp.</i> , <i>B. dracunculifolia</i>	Prenilatlı <i>p</i> -kumarik asit ve diterpenik asit
Kırmızı propolisi	Küba, Brezilya ve Meksika	<i>Dalbergia spp.</i>	İzoflavonoidler (izoflavonlar, pterokarpanlar)
Akdeniz propolisi	Sicilya, Malta, Yunanistan ve Girit	<i>Cupressaceae</i>	Labdane tip diterpenler
Clusia propolisi	Küba, Venezüella	<i>Clusia spp.</i>	Poliprenilatlı benzofenonlar
Pasifik propolisi	Pasifik Okyanusu Bölgesi (Tayvan, Endonezya) ve Okinawa adalar	<i>Macaranga tanarius</i>	C- prenil- flavonlar

## 2.9. Propolisin içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin olumlu etkileri

Propolisin düzenli ve sürekli alınması durumunda sindirim, solunum ve dolaşım sisteminde ve tüm vücuttaki hastalık etmenlerine karşı (patojenlere) etkin bir savunma gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Uzun süre propolis kullanımı sentetik antibiyotiklerin aksine zararlı bakterilerde direnç oluşturmamakta, yararlı bakterileri de olumsuz etkilememektedir (Kumova ve ark., 2002).

Propolis, içerisinde bulunan aktif bileşikler nedeniyle birçok biyolojik aktiviteye sahiptir ve her geçen gün kullanım alanı genişlemektedir (Banskota ve ark., 2001; Kumova ve ark., 2002). Propolis eski çağdan beri birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmıştır (Banskota ve ark., 2001).

Propolisin ana kimyasal bileşimini oluşturan fenolik bileşikler ve diğer bileşikler ülkelere göre farklılık gösterir. Örneğin, sıcak iklim bölgelerindeki propolisler terpenler açısından zengindir (Miguel, 2013; Kardar ve ark., 2014; Papachroni ve ark., 2014; Rushdi ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar ile propolisin antibakteriyel, antioksidan, antitümoral, immunmodulatör, antifungal, antiviral, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, radyoprotektif, antidiyabetik, gastroprotektif, renalprotektif, antiülser, şelatör, antimutajenik, anestezi, aneljezik, peridontitis, gingivitis, osteoarthritis, mastitis, otorinolaringojenik, alerji, rinitis, astım, üreme sistemi ve göz üzerinde birçok biyolojik etkisi araştırılmış ve tespit edilen bu etkileri tamamlayıcı ve destekleyici olarak beşeri hekimlik ve geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır (Amoros ve ark., 1992; Marcucci, 1995; Kujumgiev ve ark., 1999; Jeng ve ark., 2000; Banskota ve ark., 2001; De Castro, 2001; Fu ve ark., 2004; Lotfy, 2006; Popova ve ark., 2007; Zamami ve ark., 2007; Benković ve ark., 2009; Buchta ve ark., 2011; El-Ghazaly ve ark., 2011; Sforcin ve Bankova, 2011; Cardinault ve ark., 2012; Sawicka ve ark., 2012; Oruç ve ark., 2014; Adel ve ark., 2015; Mohdaly ve ark., 2015; Oses ve ark., 2015; Silici, 2015). Her propolis tüm bu etkileri göstermez fakat propolisin fenolik bileşikler açısından nitel ve nicel olarak yeterli içeriğe sahip olmasına göre biyolojik aktiviteleri de değişir (Toreti, 2013; Sorucu, 2015).

Propolisin içeriği kaynağına, mevsime ve iklim kuşağına bağlı olarak değişmesinden dolayı son zamanlarda bulunduğu bölgeye bağlı olarak propolisin biyolojik aktiviteleri incelenmeye başlanmıştır (Isla ve ark., 2012; Loureiro ve Galbiati, 2013; Toreti, 2013; Sorucu, 2015). Propolisin belirlenen başlıca biyolojik etkileri aşağıda belirtilmiştir.

## 2.9.1. Antimikrobiyal etki

### 2.9.1.1 Antibakteriyel etki

Birçok araştırmacı propolisin farklı çözücüler ve farklı teknikler ile gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine etkisini araştırmış ve antibakteriyel etkinliğini ortaya koymuştur (De Castro, 2001). Başta CAPE (Velazquez ve ark., 2007; Efrain ve ark., 2016), gallik asit (Borges ve ark., 2013; Efrain ve ark., 2016), ferulik asit (Borges ve ark., 2013; Efrain ve ark., 2016), kuersetin (Xu ve Lee, 2001; Efrain ve ark., 2016), pinosembrin (Cushinie ve Lamb, 2005; Velazquez ve ark., 2007; Rasul ve ark., 2013; Efrain ve ark., 2016), galangin (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016), kaemferol (Xu ve Lee, 2001; Calderon-Montano ve ark., 2011; Efrain ve ark., 2016), rutin (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016), naringenin (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016), kalkon (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016) ve *p*-kumarik asit (Banskota ve ark., 2001; Efrain ve ark., 2016) olmak üzere propolis içeriğinde antibakteriyel etki gösterir.

Propolisin gram pozitif bakteriler üzerinde kuvvetli, gram negatif bakteriler üzerinde ise düşük düzeyde antibakteriyel etkisinin olduğu belirlenmiştir (De Castro, 2001; Sforcin ve Bankova, 2011). Propolisin antibakteriyel etkinliğinin büyük oranda fenolik bileşiklerden kaynaklandığı belirlenmiştir (De Castro, 2001; Lotfy, 2006; Sforcin ve Bankova, 2011). Propolis preparatlarının *Bacillus subtilis*, *Bacillus alvei*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* ve *Bacillus larvae* gibi bakteriler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle propolis geniş spektrumlu antibiyotik gibi etki gösterebilmektedir (Kumova ve ark., 2002; Efrain ve ark., 2016). Propolisteki CAPE ve galangin gibi bileşikler, *Vibrio cholerae* suşlarına karşı etkili bir inhibisyona sahiptir (Efrain ve ark., 2016). Propolisin antibiyotikler ile yapılan kombinasyon çalışmalarında sinerjik etki oluşturduğu ve antibiyotiklerin etkisini arttırdığı

tespit edilmiştir (De Castro, 2001; Stepanovic ve ark., 2003; Lotfy 2006; Sforcin ve Bankova, 2011; Orsi ve ark., 2012). Propolis antibakteriyel etkisini özellikle gram pozitif bakteriler üzerinde gösterir. Bu etkisini bakterinin protein sentezini engelleyerek ve sitoplazma mambran geçirgenliğini bozarak göstermektedir (De Castro, 2001).

### **2.9.1.2. Antiviral etki**

Propoliste bulunan CAPE (Su ve ark., 1994; Banskota ve ark., 2001; Efrain ve ark., 2016), rutin (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016), kateşin (Cushinie ve Lamb, 2005; Efrain ve ark., 2016), naringenin (Vafeladou ve ark., 2009; Chao ve ark., 2010; Efrain ve ark., 2016) ve kuersetin (Nijeveldt ve ark., 2001; Efrain ve ark., 2016) gibi aktif bileşenler antiviral etkiye sahiptir. Propolis in vitro antiviral çalışmalarında; *Herpes simplex virus tip 1*, *influenza virus A1*, *HIV-1*, *influenza virus A ve B*, *Vaccinia virus*, *Newcastle disease virus*, *Herpes simplex type 1*, *asikovir dirençli Herpes simplex tip 2*, *Adenovirus tip 2*, *Poliovirus* ve *Vesicular stomatitis virus* gibi birçok DNA ve RNA virüsüne karşı etkinliğinin olduğu belirlenmiştir (Amoros ve ark., 1992; Marcucci, 1995; De Castro, 2001; Gekker ve ark., 2005; Efrain ve ark., 2016).

### **2.9.1.3. Antiparaziter etki**

Avrupa, Amerika ve bazı Afrika ülkelerinde propolisin trikomonyazis, toksoplazmozis, giardiazis, leişmanyazis, chagas ve malarya gibi hastalıkların etkeni olan insan ve hayvan protozonlarına karşı etkinlikleri incelenmiştir. Propolisin farklı çözücülerde antiparaziter etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda *Trypanosoma cruzi*, *T. evansi*, *Eimeria magna*, *E. media*, *E. perforans*, *Chilomonas paramecium*, *Giardia lamblia*, *Leişmanya donovani*, *Plasmodium berghei* ve *Askaris suum* gibi parazit etkenlerine karşı etkinliği ortaya konmuştur (Marcucci, 1995; Krell, 1996; De Castro, 2001; Gressler ve ark., 2012; Monzotel ve ark., 2012; Efrain ve ark., 2016).

#### **2.9.1.4. Antifungal etki**

Propoliste başta pinosembrin (Quiroga ve ark.,2006), galangin (Cushinie ve Lamb 2005; Quiroga ve ark., 2006) ve kateşin (Hirasawa ve Takoda, 2006) olmak üzere antifungal etkiye sahiptir. Propolisin antifungal etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. pelliculosa*, *C. parapsilosis*, *Trichosporon spp.*, *Pichia ohmeri*, *Rhodotorula spp.*, *Microsporium*, *Fusarium* ve *Dermatophytes* gibi birçok mantar etkenine karşı antifungal özelliği araştırılmıştır (De Castro, 2001; Koç ve ark., 2007; Buchta ve ark., 2011; Koç ve ark., 2011; Salwani ve ark., 2015; Efrain ve ark., 2016). Propolisin antifungal ilaçlar ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturduğu da belirtilmiştir (Marcucci 1995; De Castro, 2001).

#### **2.9.2. Antiinflamatuvar etki**

Propolis, inflamasyondan sorumlu sitokinler üzerinde düzenleyici rol oynar ve aynı zamanda inflamasyon oluşturan nitrik oksit (NO), histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi mediatörlerin salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (Amoros ve ark., 1992; Mirzoeva ve Calder, 1996; Ansorge ve ark., 2003; Sforcim, 2007; Araujo ve ark., 2012; Szliszk ve ark., 2013). Propolislerde bulunan ferulik asit (Srinivasan ve ark., 2007), pinosembrin (Rasul ve ark., 2013), artepillin C (Bankova, 2009), apigenin (Di Carlo ve ark., 1999; Harborne ve Williams, 2000), kuersetin (Harborne ve Williams, 2000) ve kaemferol (Di Carlo ve ark., 1999; M Calderon-Montano ve ark., 2011) antiinflamatuvar etkiye sahiptir.

Ayrıca dış kulak yolu inflamasyonu, rinitis, laringitis, laringofaringitis, rinolaringofaringitis, kronik kulak zarı inflamasyonu ve kronik bronşit olgularında propolis kullanımının olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir (Marcucci, 1996; Jain ve ark., 2014; Aral, 2015). Ayrıca

propolis diş eti inflamasyonunu, diş çürüğünü, ağız içindeki yara ve ülserler ile oral kandidiasisi iyileştirebilmekte ve bu özelliklerinden dolayı propolisin iyi bir ağız antiseptiği olabileceği vurgulanmaktadır (Marcucci, 1996; Santos, 2002; Parolia ve ark., 2010; Jain ve ark., 2014; Aral, 2015).

### **2.9.3. Antioksidan etki**

Doğal antioksidanların çoğu bitkisel kaynaklıdır. Bitkilerde bulunan antioksidan bileşikler; vitaminler (A, C, E), fenolik asitler veya flavonoidler halinde bulunurlar (Bekar, 2011; Wojdylo ve ark., 2007). Propoliste antioksidan etkiye sahip olan maddeler CAPE (Bankosta ve ark., 2001), kafeik asit (Rice-Evans ve ark., 1997), ferulik asit (Rice-Evans ve ark., 1997; Kanski ve ark., 2002), pinosembrin (Liu ve ark., 2008), artepillin C (Bankova, 2009), kaemferol (M Calderon-Montano ve ark., 2011), kuersetin (Harborne ve Williams, 2000), luteolin (Nijveldt ve ark., 2001), kateşin (Rice-Evans ve ark., 1997; Williams ve ark., 2004) ve epigallokateşin (Rice-Evans ve ark., 1997; Williams ve ark., 2004) gibi fenolik bileşiklerdir.

Propolis yapısında bulunan fenolik bileşiklerden dolayı bilinen en iyi doğal antioksidanlardan biridir (De Castro, 2001, Cobral ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda her bölgenin propolisinin içeriğinde bulunan fenolik bileşik miktarı ve çeşitinin farklı olduğu ve buna bağlı olarak antioksidan etkinliğinin de farklı olduğu belirlenmiştir (Cobral ve ark., 2009; Choi ve ark. 2013; Sorucu, 2015).

### **2.9.4. Immunomodülatör etki**

Propolisin bağışıklık sistemini önemli derecede uyardığı, vücudun antikor üretimini salgılayarak ilaçların etkilerini arttırdığı ve hastalıkları önlemede önemli bir role sahip olduğu belirlenmiştir (Kumova ve Ark., 2002). Propoliste bulunan CAPE (Ho ve ark., 2005) ve naringenin (Vafeiadou ve ark., 2007; Du ve ark., 2012) immunomodülatör aktiviteye sahiptir.

Propolisin immunmodulator aktivitesi, genellikle makrofaj, nötrofil ve T lenfositlerin aktivasyonu ile fagositoz aktivitesinin artması ve antikor üretiminin uyarılması ile gerçekleşmektedir (Bankosta ve ark. 2001; Han ve ark., 2002; Lopes ve ark., 2003; Sforcin, 2007).

### **2.9.5. Antitümoral etki**

Kanser hücresi, normal hücrelerimizin kontrolsüz şekilde üremesi veya planlanmış bir hücre ölümü olan apoptoza (programlanmış hücre ölümü) gitmemesi durumudur. Bir kanser tedavisinden beklenen kanser hücrelerinin apoptoza gitmesinin sağlanmasıdır (Hickman, 1992; Erdoğan ve ark., 2015).

Propolis son yıllarda *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar ile antitümoral etkinliği belirlenen doğal ürünlerden biridir (Barlak ve ark., 2011; Wantanabe ve ark., 2011; Sawicka ve ark., 2012; Chan ve ark., 2013; Choudhari ve ark. 2013; Markiewicz-Zukowska ve ark., 2013). Araştırmacılar, başta Brezilya olmak üzere farklı bölge propolislerini birçok kanser hücreleri üzerinde etkisini inceleyerek antitümoral özelliğini ortaya koymuşlardır. CAPE (Su ark., 1994; Chung ve ark., 2004; Marquez ve ark., 2004), kafeik asit (Kanski ve ark., 2002; Chung ve ark., 2004), sinamik asit (Akoy ve ark., 2003), gallik asit (Rajamanickam ve ark., 2008), ferulik asit (Kampo ve ark., 2004), artepillin C (Bankova, 2009), kuersetin (Pandey ve Rizvi, 2009), naringenin (Bankova, 2009), pinosembrin (Rasul ve ark., 2013), kaemferol (M-Calderon-Montano ve ark.,2011), kateşin (Shinamura ve ark., 2007), epigallokateşin (Shinamura ve ark., 2007), apigenin (Long ve ark., 2008), luteolin (Lin ve ark., 2008) ve kalkon (Harborne ve Williams, 2000) propolislerde bulunan ve antitümoral etkinliğe sahip fenolik bileşimlerdir.

### **2.9.6. Hepatoprotektif etki**

Hepatoprotektif etkiye sahip olan fenolik maddeler ferulik asit (Srinivasan ve ark. 2007), rutin (Janbaz ve ark., 2002), artepillin C (Bankova,



2009) ve kuersetindir (Di Carlo ve ark., 1999). Propolisin karaciğer koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmalarda karaciğerde toksik etkileri olan alkol, parasetamol, asetaminofen,  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate, berilyum, civa ve D-galaktosamid gibi kimyasallar ile deneysel karaciğer hasarı oluşturarak propolisin etkileri incelenmiştir. Propolisin karaciğeri koruduğu, serumda artmış olan alanin aminotransferaz ve malondialdehit konsantrasyonunu düşürdüğü görülmüştür (Rodriguez ve ark. 1997; Uzbekova ve ark., 2001; Seo ve ark., 2003; Bhadauria ve ark., 2008; Nirola ve ark., 2008; Sothiavelu ve ark., 2009; Herrera ve ark., 2010; Nakamura ve ark., 2013).

### **2.9.7. Nöroprotektif ve şelatör etki**

Propolislerde bulunan nöroprotektif ve şelatör aktiviteye sahip olan bileşikler ferulik asit (Srinivasan ve ark. 2007), pinosembrin (Liu ve ark., 2008), epigallokateşin gallate (Pandey ve Rizvi, 2009), kuersetin (Nijveldt ve ark., 2001; Symonowicz ve Kolanek, 2012), rutin (Symonowicz ve Kolanek, 2012) ve epikateşindir (Symonowicz ve Kolanek, 2012).

Serbest radikaller, kurşun civa vb toksik metaller nörotoksik etkiler oluşturur. Propolis içerisinde bulunan fenolik bileşikler antioksidan aktiviteleri ile serbest radikalleri bağlayarak veya toksik metaller ile şelasyon yaparak sinir sistemini korur (Lotfy, 2006; İlhan ve ark., 2004). Kurşuna bağlı sinirsel hasar oluşturulan modellerde propolis koruyucu amaçlı olarak uygulanmış ve propolis uygulan grupta nörotoksik etkilerin azaldığı tespit edilmiştir (El-Masry ve ark., 2011).

### **2.9.8. Kardioprotektif etki**

Propolis antioksidan aktivitesinde ferulik asit (Srinivasan ve ark., 2007), luteolin (Harborne ve Williams, 2000), kaemferol (M calderon-Montano, 2011), apigenin (Harborne ve Williams, 2000) ve kuersetin (Pandey ve Rizvi, 2009) gibi bileşikler serbest radikalleri bağlamakta ve kan

kolesterol düzeyini düşürmektedir. Kalp üzerine toksik etkisi olan doksorubisin gibi maddeler ile oluşturulan deneysel çalışmalarda kardiyovasküler sistemi koruyucu etkinliği bildirilmiştir (Chopra ve ark., 1995; Fuliang ve ark., 2005). Ayrıca, yüksek tansiyonlu hastalarda propolis uygulaması sonucunda propolisin asetilkolini uyararak vasodilatasyon yaptığı ve bu yol ile antihipertansif etki gösterdiği belirlenmiştir (Kubota ve ark., 2004).

### **2.9.9. Antidiyabetik etki**

Ratlarda diyabete bağlı ayak ülserlerinin tedavisi için propolis kullanılmış; propolis hem antidiyabetik etki hem de antiinflamatuvar etki göstererek bu yaraların iyileşmesini hızlandırmıştır (McLennans ve ark., 2008). Diyabetli ratlarda propolis su ve etanol ekstraktı kan glikoz, fruktosamid, malonaldehit, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, total kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Böylece propolisin kan şekerinin ve kolesterolünün düzenlenmesinde etkili rol oynadığı tespit edilmiştir (Fuliang ve ark., 2005). Diyabetli ratlarda propolisin kan glikoz ve kolesterol seviyesini değiştirmeden kan insülin değeri ve vücut ağırlığını azaltarak antidiyabetik etkinliğe neden olduğu belirlenmiştir (Zamami ve ark., 2007).

Propolisteki antidiyabetik etkiye sahip olan maddeler şunlardır; kateşin (Pandey ve Rizvi, 2009), kuersetin (Di Carlo ve ark., 1999; Pandey ve Rizvi, 2009), kaemferol (M Calderon-Montano ve ark., 2011) ve ferulik asittir (Srinivasan ve ark., 2007).

### **2.9.10. Gastroprotektif ve antiülser etki**

Propolisteki başta gastroprotektif ve antiülser etkiye sahip olan maddeler şunlardır; kafeik asit (De Barros ve ark., 2008), sinamik asit (De Barros ve ark., 2008), *p*-kumarik asit (De Barros ve ark., 2008), kaemferol

(Di Carlo ve ark., 1999; Harborne ve Williams, 2000; De Lira Mota ve ark., 2009), kuersetin (Di Carlo ve ark., 1999; De Lira Mota ve ark., 2009), kalkon (De Lira Mota ve ark., 2009), kateşin (Shohaib ve ark. 2011), rutin (Di Carlo ve ark., 1999) ve naringenindir (De Lira Mota ve ark., 2009).

Propolis sindirim sisteminde akut ve kronik kolitis, akut gastrik ülser, akut duodenal ülser, oluşumundan sorumlu *Campylobacter spp*, *Helicobacter pylori* ve ishale neden olan giargiasis üzerinde etkinliği araştırılmış ve propolisin sindirim sistemini koruyucu ve ülserleri iyileştirici etkinliği belirlenmiştir (Marcucci, 1996; Boyanova ve ark., 2005; Lotfy, 2006; De Barros ve ark., 2007; David ve ark., 2012).

Propolisin genital sistemde; vajina ve uterusda meydana gelen *S. pyogenes* enfeksiyonlarında, genital sistem mantar ve protozoonlarında, uterus yangı ve ülserlerinde iyileştirici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Marcucci, 1996; İlhan ve ark., 2004).

#### **2.9.11. Analjezik etki**

Propolisteki analjezik etkiye sahip olan epikateşin ve rutin (Harborne ve Williams, 2000), nitrik oksit sentetaz (NO) ve ağrı oluşturan inflamatuvar mediatörlerin salınımının inhibisyonu ve opioid sistemin uyarılması ile ağrı kesici etkinliği neden olur (De Campos ve ark., 1998; Akoy ve ark., 2003; Junior ve ark., 2004; Paulino ve ark., 2006; Kamburoğlu ve Özen, 2011).

#### **2.9.12. Anestezik**

Propolis içerisinde bulunan pinosembrin ve kafeik asitin lidokain ile benzer bir şekilde lokal anestezik etki oluşturduğu belirlenmiştir (Paintz ve Metzner, 1979).

### 2.9.13. Östrojenik etki

İzoflavonlar (genistein ve daidzein) ve CAPE postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojenik etkiye sahiptir (Williamson ve Manach, 2005; Wahle ve ark., 2010).

### 2.9.14. Propolisin diğer biyolojik etkileri

Propolislerde antidiyaretik aktiviteye sahibi olan kuersetin, apigenin, kaemferol ve naringenin (Di Carlo ve ark. 1999); antispazmodik etkiye sahip kateşin (Di Carlo ve ark. 1999; Pandey ve Rizvi, 2009), kuersetin (Di Carlo ve ark. 1999), kaemferol (M Calderon-Montano ve ark., 2011) ve apigenin (Di Carlo ve ark. 1999); antialerjik etkiye sahip luteolin (Kawai ve ark., 2007), kuersetin (Di Carlo ve ark. 1999; Kawai ve ark., 2007) ve kaemferol (Kawai ve ark., 2007; M Calderon-Montano ve ark., 2011); nörotropik etkiye sahip *m*-kumarik asit, kateşin ve klorojenik asit (İto ve ark., 2008); sedatif etkiye sahip apigenin (Harborne ve Williams, 2000); anti-ageing etkiye sahip (yaşlanma önleyici) ferulik asit (Srinivasan ve ark., 2007) ve radioprotektif etkiye sahip ferulik asit (Srinivasan ve ark., 2007) gibi bileşikler bulunmaktadır.

Ayrıca, Propolisin dış minesinde, kırık ve kemik dokuda rejenerasyon etkisi bulunmaktadır (Marcucci, 1996). Deri üzerinde trikofiton lezyonları bulunan 110 hastanın kullanıldığı bir klinik çalışmada 97 hastada başarılı sonuç elde edilmiş ve propolisin deri lezyonlarında antiseptik, antimikotik, antibakteriyel ve antiviral olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Marcucci, 1996). Aynı zamanda propolisin deri lezyonlarında; yara iyileşmesi, yanık iyileşmesi, nörodermatit, mikrobiyal egzama, dermatofit ve ayak ülserleri gibi birçok dokuda rejeneratif etkisi belirlenmiştir (Marcucci, 1996). İkinci dereceden yanık oluşturulan ratlarda tedavi amaçlı propolis uygulanmış ve propolisin epitelizasyonu uyararak yanık iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Pessolato ve ark., 2011).

Astımı olan 46 gönüllü hastanın kullanıldığı bir klinik çalışmada 2 ay boyunca her gün propolis kullanılmış ve hastaların astım semptomlarının azaldığı bildirilmiştir. Bu etki pro-inflamatuar TNF $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 sitokinlerin ve yangı mediatörü olan prostaglandin ve lökotrienlerin baskılanmasıyla sağlanmıştır (Khayyal ve ark., 2003).

Propolisin oral hastalıklara karşı aktivitesi, birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (Santos, 2002; Jain ve ark., 2014). Jaco ve ark. (2015), Malezya ve Brezilya'da kırmızı propolisinin, yara iyileşmesinin proliferatif fazı, özellikle fibroblast hücrelerinin migrasyonu ve çoğalması üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kılıçoğlu ve ark. (2008) fibroblast proliferasyon, aktivasyon ve sentez yeteneklerinin propolis varlığında yokluğundan daha iyi olduğunu gözlemlemiştir. Oliveira ve ark. (2013), propolisin sadece anti-inflamatuar etki yoluyla değil, aynı zamanda fibroblast çoğalması üzerine olan direkt etkisiyle iyileştirme sürecini hızlandırdığına benzer bir görüş bildirmiştir. Günay ve ark. (2014) diş çıkarma sonrası yaralarda fibroplazi ve epitelizasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek için, flavonoidler ve CAPE içeren propolis jeli kullanılmıştır ve fibroblast büyümesinde önemli bir etkiye sahip olmamasına rağmen, epitelizasyonunu arttırdığını gözlemlemiştirlerdir.

## **2.10. Propolisin istenmeyen etkileri**

Propolisin uygulama alanlarında yararlanılan özelliklerine rağmen, propolisin istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. Özellikle hassas kişilerde ve yüksek dozlarda kullanıldığında, egzama, öksürük, kontakt dermatit veya oral mukozit gibi insanlarda alerjilere neden olabilmektedir (Marcucci, 1995; Burdock, 1998; Banskota ve ark., 2001; Miguel, 2013).

## 2.11. Propolisin kullanım alanları

Propolis kullanımını MÖ 300 gibi çok eski çağlardan beri ve dünyanın birçok bölgesinde hem internal hem de eksternal olarak halk tıbbında ve modern tıpta ilaç olarak kullanılmaktadır (Castaldo ve Capasso, 2002).

Propolisin birçok olumlu etkilerinin ortaya konulması sonucu günümüzde propolis, dünya ticaretinde düzenli olarak alınıp satılan bir ürün haline gelmiştir. Propolis çok geniş kullanım alanına sahip olan ve her geçen gün önemi daha da artan bir üründür (Kumova ve ark., 2002; Krol ve ark., 2013). Propolis tabletler, kapsüller, diş macunu, ağız gargarası, yüz kremleri, merhemler, losyonlar ve solüsyonlar gibi çeşitli şekillerde piyasaya sunulmaktadır. Propolisin medikal uygulamaları kaynağının yanı sıra, kimyasal bileşimine duyulan ilginin artmasına yol açmaktadır (Vatansever, ve ark., 2010; Krol ve ark., 2013; Gökçe ve Özer, 2015; Silici, 2015; Bankova ve ark., 2016).

Propolisin geleneksel kullanımını 12. yüzyılın kayıtlarında, propolis ile tıbbi preparatlar, çenelerin yanı sıra ağız ve boğazdaki enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmıştır. Ayrıca propolis, ahşap koruyucular veya verniklerde yaygın olarak kullanılmıştır (Krell, 1996).

Sahara altı Afrika bölgesinde propolisin, bitkisel ilaçlarda, ahşap ve çeşitli malzemelerde yapıştırılmasında, su yalıtımında, kavanozlardaki deliklerin kapatılmasında, davul ayarlamada ve diğer birçok alanda geçmişten günümüze kadar halen devam eden uygulamaları bulunmaktadır (Krell, 1996).

Veteriner Hekimliğinde, propolisin kullanımı çoğunlukla antimikrobiyal özelliklerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, propolis kullanımı, farklı hayvanlarda kilo alımını, gelişme oranını ve üretkenliğini artırır. Propolisin kilo alımını arttırdığı dolayısıyla gelişme ve verimlilik

artışına neden olduğunu böylece tavuklarda et kalitesini artırdığını bildirilmektedir. Propolis yumurta tavuklarında yumurtlama oranlarını da arttırmaktadır (Abdel-Kareem ve El-Sheikh, 2015; Mahmoud ve ark., 2016). Ayrıca yem katkı maddesi olarak kullanılan propolis, yem tüketimi, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Propolis yapısındaki flavanoid içeriği ile yemde lezzet artırıcı özelliği olan, antioksidan ve antimikrobiyel gibi birçok faydalı özelliğe sahip bir üründür (Şahin ve ark., 2003; Seven ve ark., 2007). Üstelik veteriner hekimliğinde köpeklerde fungal otitis ve dermal mikoz enfeksiyonlarında, sığırlarda dermatofitozlarda kullanılabilir (Cam ve ark., 2009; Lozina ve ark., 2010).

Propolis kozmetik amaçlı hazırlanan krem veya losyonlar içine de katılmaktadır. Şampuanlar ve saç losyonları, akne önleyici ve tıraş sonrası ürünler, temizleyici kremler ve losyonlar, deodorant ve ter önleyiciler, kepek önleyici ve sebum dengeleyici ajan olarak da kullanılmaktadır (Mohdaly ve ark., 2015; Gökçe ve Özer, 2015).

Propolisin antioksidan, antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri, gıda teknolojisi uygulamaları için olanak sağlamaktadır. Bir diğer avantajı, bazı konvansiyonel koruyucuların aksine, propolis kalıntılarının insan sağlığı üzerinde genel olarak faydalı bir etkisi olduğu görülmektedir (Krell, 1996). Potansiyel farmasötik kullanımının yanı sıra gıda endüstrisinde propolis gıdalarda doğal antioksidan ve antibakteriyel etkisi nedeniyle koruyucu olarak kullanılabilir (Mohdaly ve ark., 2015).

## **2.12. Propolis içeriğinin belirlenmesinde kullanılan analiz teknikleri**

Propolisin yapısında bulunan aktif bileşenlerin belirlenmesi için TLC, GC-MS, HPLC ve HPLC-MS gibi kromatografik sistemler kullanılmaktadır (Bankova ve ark., 2014; Boukraâ ve Sulaiman, 2009). GC-MS ile propolis içeriği analizin kütüphanesine bağlı olarak bulunabilecek fenolik maddeleri

ve özellikle uçucu yapıda olanları yüzde olasılıkla daha çok nitel olarak analiz edilmektedir. Fenolik bileşiklerinin standartları verilerek hem kontrol hem de nicel analizlerinde yapılabilmektedir. HPLC-DAD sisteminde fenolik bileşiklerinin standartlarıyla birlikte verilerek hem nitel hem de nicel analizler yapılabilmektedir. Ancak bir birine yakın piklerin ayrılmasında biraz sorun yaşanabilmektedir. LC-MS sisteminde ise hem nitel hem de nicel olarak fenolik bileşikler daha hassas olarak analiz edilebilmektedir.





### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Numunelerin toplanması

Propolis numuneleri Türkiye’den (14), Burundi’den (6), Çin’den (3), Brezilya’dan (2) ve Uganda’dan (1) temin edildi. Propolis numuneleri Burundi’de bulunan Rumonge, Buyengero, Cibitoki ve Ruyigi illerinden toplandı. Belirtilenen her ilde en az 4 propolis tuzağı kovana yerleştirilerek toplam 6 propolis numunesi toplandı (Şekil 8). Şekil 9’de Burundi’den gelen numuneler gösterilmektedir. Türkiye’den de Eskişehir, Isparta, Bursa, Konya, Muğla, Artvin, Çanakkale, Adana, Kırıkkale, Mersin, Rize ve Sivas illerinden toplanmıştır.



**Şekil 8.** Kovan üzerine propolis tuzaklarının yerleştirilmesi.



Şekil 9. Toplanan ham propolis numuneleri.

### 3.2. Kimyasal çözeltiler ve hazırlanması

HPLC kalitesinde metanol (Merck<sup>®</sup>, Darmstadt, Germany) ve asetonitril (Merck<sup>®</sup>, Darmstadt, Germany), analiz kalitesinde formik asit (%98-100, Merck<sup>®</sup>, Darmstadt, Germany), analiz kalitesinde etanol (Merck, Darmstadt, Germany) ve distile su (ELGA<sup>®</sup> LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK) kullanıldı. Analizde %70'lik etanol çözgen olarak kullanıldı.

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

Analizde kullanılan fenolik bileşiklerin standartları ve özellikleri şunlardır:

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'-Hexahydroxy-flavane-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: 149-91-7, 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. Caempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone). Molekül ağırlığı: 286.24, CAS no: 520-18-3, Fluka, 96353, % ≥99.
13. Rutin trihydrate (quercetin-3-rutinoside trihydrate, vitamin P trihydrate). Molekül ağırlığı: 664.56, CAS no: 250249-75-3, Fluka, 78095, %≥95.
14. (±)-Naringenin (4',5,7-trihydroxyflavanone). Molekül ağırlığı: 272.25, CAS no: 67604-48-2, Fluka, 52186, %≥95.
15. Pinocembrin (S-5,7-dihydroxyflavanone, dihydrochrysin, galangin flavanone). Molekül ağırlığı: 256.25, CAS no: 480-39-7, Fluka, P5239, %≥95.

Fenolik bileşik standartları metanolde çözdürülerek 1 µg/ml olacak şekilde stok çözeltileri hazırlandı. Her fenolik bileşik standartları HPLC sistemine tek tek enjeksiyon yapılarak ana pikler, geliş zamanları ve spektrumları belirlendi. Fenolik bileşik çözeltilerinin son konsantrasyonları 48 µg/mL olacak şekilde karıştırılarak miks fenolik çözeltisi hazırlandı. Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için bu miks fenolik bileşik çözeltisi metanol ile dilüe edilerek 3, 6, 12, 24 ve 48 µg/mL konsantrasyonlarda 5 farklı ara çözelti hazırlandı. Kalibrasyon eğrisinin korelasyon katsayıları ( $R^2$ ), fenolik bileşiğe bağlı olarak 0,967 ile 0,999 arasında değişmektedir. Fenolik bileşiklerin LOQ (Limit of Quantification) değeri 2,46 ile 7,56 µg/mL arasında ve LOD (Limit of Detection) değeri 0,82 ile 3,36 µg/mL arasında fenolik bileşiğe göre değişiklik göstermektedir.

### **3.4. Analizde kullanılan cihaz ve aparatlar**

Analizde HPLC-DAD (Shimadzu Cooperation, LC-20 AD/SPD-M20A, Tokyo, Japan), distile su cihazı (ELGA® LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK ), öğütücü (Delonghi® Kg49, Treviso, Italy), yatay karıştırıcı (Nüve® SL-350, Germany), Vortex® (V1 Plus, Boeco, Germany), ultrasonik banyo (Bandelin® Sonorex RK100, Berlin, Germany), vakumlu santrifüj uçurma sistemi (Jouan®, RC 10-10) ve hassas terazi (Acculab, Vic-123 Sartorius Group, North Carolina, USA) kullanıldı. Ayrıca bilgisayar (HP Compaq dx 2200, Windows® XP profesyonel) ve yazıcı (HP LaserJet, P1102) kullanıldı.

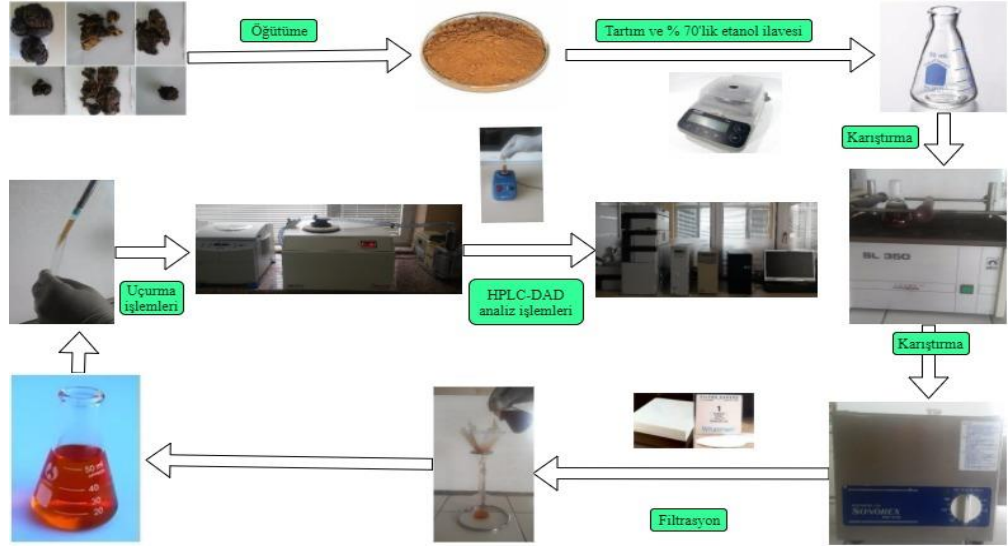
### **3.5. Propolis numunesin ekstraksiyon yöntemi ve hazırlanması**

Propolis ekstraksiyonu başlıca Oruç ve ark. (2017) uyguladıkları metod kullanıldı. Ham propolis numuneleri önce -20 °C'de 30 dakika donduruldu, sonrasında öğütücü ile öğütülerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen propolis numuneleri iyice karıştırıldıktan sonra 2 g ekstraksiyon için tartıldı. Öğütülen propolis numuneleri propolis-etanol ekstraktı (PEE) elde

etmek için %70'lik yerli etanol ilave edilerek karıştırıldı (Şekil 10). Her propolis numunesi 1:9 oranında dilüe edildi. 1:9 oranında dilüsyon için, 2 g propolis 50 ml'lik erlenmayer içerisine alındı üzerine %70 lik (etanol/su, v/v) 18 ml etil alkol ilave edildi; ilk olarak 1 saat yatay karıştırıcı ile karıştırıldı, devamında 15 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Bu işlem iki (2) defa tekrar edildi. Karıştırıldıktan sonra, önce adi süzgeç kağıdı ve sonra Watman süzgeç kağıdından (Watman® No: 1, Buckinghamshire, UK) süzülerek propolis içerisinde bulunan yabancı cisimler ve mum uzaklaştırıldı. Elde edilen PEE önceden tüp darası alınıp cam tüplere alınarak vakumlu santrifüj uçurma sisteminde çözücü olarak kullanılan %70 etanol uçuruldu. Uçurma işleminden sonra tüpler tekrar tartılarak daraları düşüldü her tüpteki PEE kuru miktarı kaydedilerek HPLC-DAD analizi aşamasına kadar -20°C'de saklandı. Elde edilen kuru propolis-etanol ekstraktı (KPEE) miktarı, HPLC kalitesinde metanol ile 1:10 oranında dilüe edilerek HPLC-DAD sistemine enjeksiyon yapıldı. KPEE değerden darayı çıkartarak net kuru ağırlığı hesaplandı ve 9 katı metanol (HPLC kalitesi) eklendi. Örneğin, net ağırlık 0,30 g x 9 = 2700 µl MeOH. Yine de, bu metanol miktarı ekleyerek ultrasonik banyo ve vortex ile karıştırarak çözünmesi sağlandı. Propolis numunelerinin ekstraksiyonu ve HPLC-DAD okutma işlemleri, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Şekil 11'te Propolis ekstraksiyon ve analiz şeması göstermiştir.



Şekil 10. Propolis-etanol ekstraktı (PEE).



Şekil 11. Propolis ekstraksiyon ve analiz şeması.

### 3.6. HPLC-DAD analizi

HPLC sistemi Communication Bus Module (CBM-20A), Prominence degaser (DGU-20A5), Liquid Chromatograph (LC-20AD), Diode Array Detector (SPD-M20A), Auto-Sampler (SIL-20AC, 20 MPa max. pressure) ve Column Oven (CTO-10AS VP) bölümlerinden oluşmaktadır. Propolis numunelerinin HPLC-DAD analizlerinde temel olarak Pellati ve ark. (2011) bildirdiği metot kullanıldı. Tüplerde hazırlanan PEE propolis numuneleri 0,45 µm polivinil diflorür (PVDF, Millipore Millex-HV, 0,45 µm) şırınga filtrelerden geçirilerek viallere alındı ve otomatik bir şekilde HPLC-DAD sistemine 5 µL enjeksiyon yapıldı. Analizlerde analitik kolon olarak 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 (HPLC kalitesinde asetonitril ve % 0,1 formik asit, v/v) kullanıldı. Ayrıca, mobil fazlar 1 ml/dk toplam akış hızında, pompa A basıncısı 80-90 bar arasında, pompa A degasser -92 Kpa, sistem enjeksiyon hacmi 5 µl ve oda sıcaklığı 25-33°C arasında analizler gerçekleştirildi. Analizler süresince kolon sıcaklığı 30°C'de tutuldu. Propolisin içeriklerinin dedeksiyonu ise 270 nm'de dalga boyunda ile gerçekleştirildi ve bileşiklerin tanımlanması, kalıcılık

zamamı değerleri ve standartlarıyla karşılaştırılarak elde edildi. Numuneler aşağıdaki gradient akışla analiz edilmiş ve detaylar Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Mobil faz akış tablosu

Zaman (dakika)	Mobil faz A (%)	Mobil faz B (%)
0,01	Başlangıç	
0,02	90	10
3,00	75	25
15,00	70	30
60,00	50	50
70,00	40	60
80,00	10	90
85,00	40	60
90,00	75	25
95,00	90	10
10 4,00	Durdurma	

### 3.7. İstatistiksel analiz

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

## 4. BULGULAR

Türkiye, Çin, Brezilya, Burundi ve Uganda gibi farklı ülkelerden temin edilen propolis numuneleri HPLC-DAD sistemi ile analiz edildi. Analiz yapılan numunelerde 15 fenolik bilelikten kafeik asit, ferulik asit, epigallokateşin gallat, isoferulik asit, sinamik asit, kafeik asit fenetil ester, gallik asit, apigenin, krisin, galangin, kuersetin, kaemferol, rutin, naringenin ve pinosembrinin varlığı ve miktarları belirlendi. KPEE'nin içerisindeki fenolik bileşiklerin miktarları mikrogram/gram ( $\mu\text{g/g}$ ) olarak hesaplandı.

### 4.1. Türkiye'deki farklı şehirlerden temin edilen propolislerin bulguları

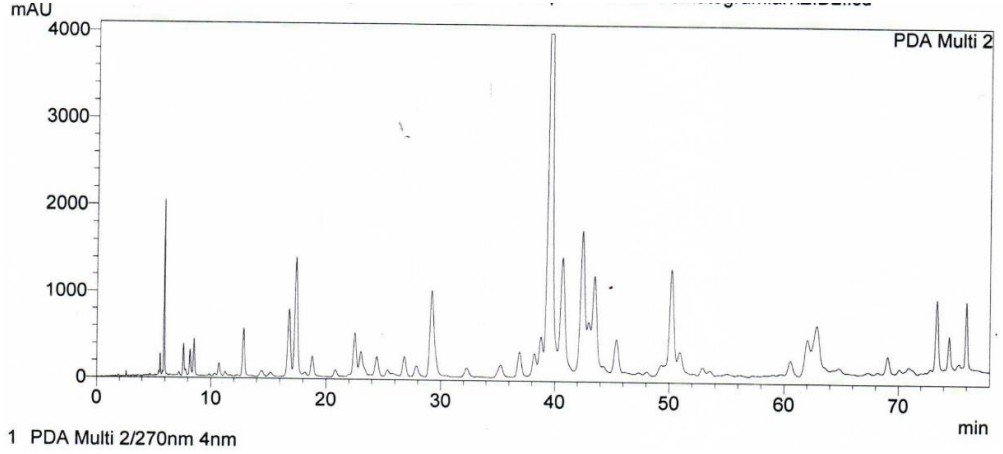
Türkiye'deki farklı şehirlerden taplanan tüm numunelerde analizi yapılan 15 farklı fenolik bileşikden rutine hiç bir numunede rastlamazken naringenin ve kaemferol ise tüm numunelerde tespit edildi. Türkiye'de bulunan illerin propolislerinin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ) Tablo 3'de gösterilmektedir. Analizi yapılan 15 fenolik bileşikden 13'ü Bursa, Muğla, Adana ve Konya'dan temin edilen propolis numunelerinde bulundu. Muğla'dan temin edilen ve analizi yapılan propolis numunesi 15 fenolik bileşiği nitel ve nicel olarak yeterince içermektedir. Bu nedenle kaliteli diyebileceğimiz bir propolis numunesidir ve HPLC kromatogramı Şekil 12'de gösterilmiştir. Fakat Çanakkale'den temin edilen propoliste 15 fenolik bileşikden sadece 5 tanesi ancak ölçülebilmiş ve bunların da miktarları çok düşüktür (Tablo 3). Bu nedenle kalitesi çok düşük diyebileceğimiz bir propolistir (Şekil 13).



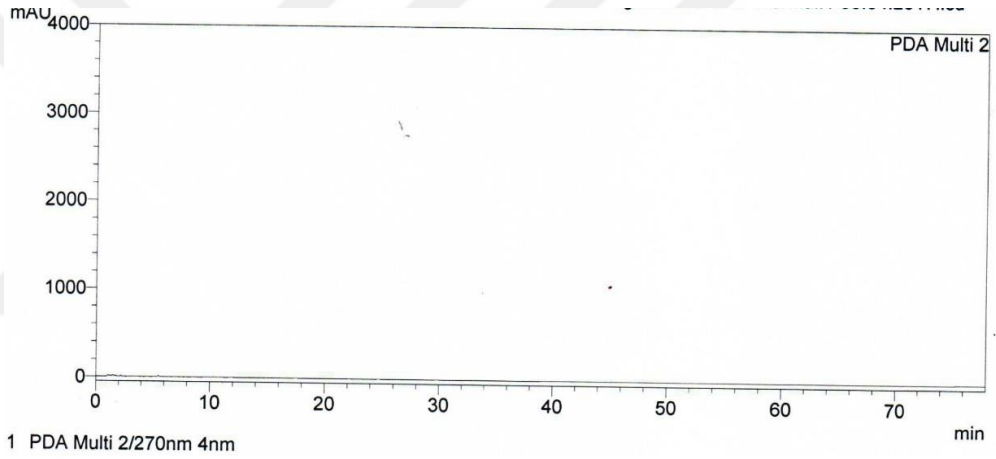
**Tablo 3.** Türkiye’den temin edilen propolislerin sonuçları (µg/g).

	EŞ	RZ	AV-1	AV-2	İP	KK	BR	CK	SV	ML	MR	AD	KN	KR
<b>GAL</b>	213	-	583	1469	-	-	-	29	-	-	-	105	159	12
<b>EGKG</b>	1825	-	-	-	92	493	1554	-	-	1699	60	124	285	-
<b>KA</b>	14730	600	-	-	525	2268	8256	33	2434	8956	528	2066	902	742
<b>FR</b>	-	-	-	-	-	-	2756	-	-	1131	-	-	-	-
<b>İFR</b>	-	254	-	4875	589	428	4973	-	-	2965	-	531	147	409
<b>QE</b>	3083	1195	-	-	190	2427	10962	-	-	10471	374	2822	119	-
<b>SA</b>	813	518	-	189	14	1712	3399	3	-	5090	-	1044	318	-
<b>NR</b>	5388	622	917	1741	376	1570	6946	18	1926	7809	677	1463	1196	525
<b>AP</b>	4231	169	40	489	202	724	963	-	950	3934	534	371	281	245
<b>KF</b>	4509	362	94	410	122	502	2032	5	442	1727	422	378	500	100
<b>CR</b>	7910	1709	63	1225	697	5507	20799	-	3662	18984	1089	7246	883	635
<b>PN</b>	13320	1498	94	7230	420	3603	15762	-	2137	8843	867	2660	1843	2048
<b>GL</b>	35142	2253	721	1353	1218	5999	30982	-	5324	22222	2228	8791	3672	1611
<b>CAPE</b>	102382	4090	174	7625	2490	12053	23667	-	11766	45130	5147	24096	11937	1360
<b>RT</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**EŞ:** Eskişehir; **RZ:** Rize; **AV-1:** Artvin-1; **AV-2:** Artvin-2; **İP:** Isparta; **KK:** Kırıklareli; **BR:** Bursa; **CK:** Çanakkale; **SV:** Sivas; **Muğla:** Muğla; **MR:** Mersin; **AD:** Adana; **KN:** Konya; **KR:** Kırıkkale. **GAL:** Galik asit; **EGKG:** Epigallokateşin gallat; **KA:** Kafeik asit; **FR:** trans-Ferulik asit; **İFR:** İsoferulik asit; **QE:** Kuersetin; **SA:** Sinamik asit; **NR:** Naringenin; **AP:** Apigenin; **KF:** Kaemferol; **CR:** Krisin; **PN:** Pinosembrin; **GL:** Galangin; **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester; **RT:** Rutin trihidrat.



**Şekil 12.** Muğla'dan temin edilen propolis numunesinin HPLC kromatogramı.



**Şekil 13.** Çanakkale'den temin edilen propolis numunesinin HPLC kromatogramı.

#### 4.2. Çin kökenli olarak temin edilen propolislerin bulguları

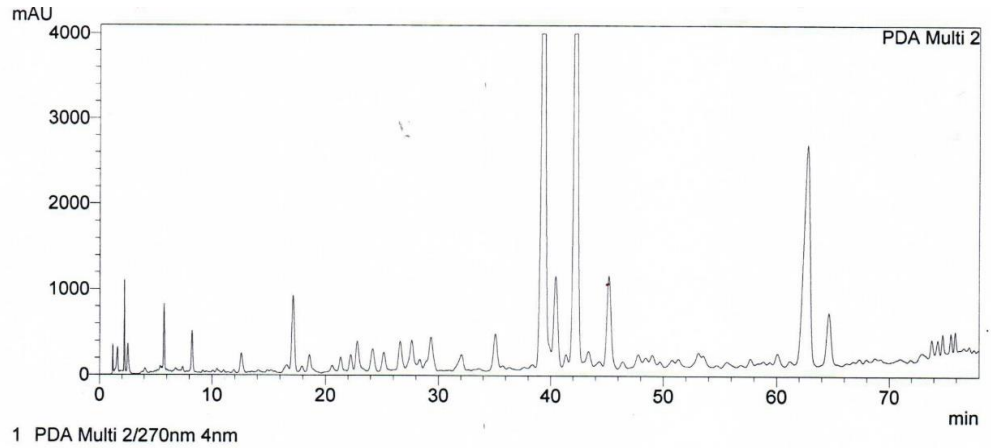
Çin'den temin edilen numunelerde analizi yapılan 15 farklı fenolik bileşikten epigallokateşin gallat, ferulik asit ve rutine hiç bir numunede rastlamazken krisin, pinosembrin, galangin ve CAPE ise tüm numunelerde tespit edildi. Çin'den gelen propolislerinin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ) Tablo 4'te sunulmuştur. Ayrıca numuneler arasında analizi yapılan 15 fenolik bileşikten 13'ünü ve yüksek miktarlarda içeren Çin-1 kodlu propolis numunesinin kalitesinin yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4 ve Şekil 14). Fakat Çin-2

kodlu propolisin fenolik bileşik içeriği nitel ve nicel olarak çok düşük olarak tespit edilmiştir (Tablo 4 ve Şekil 15).

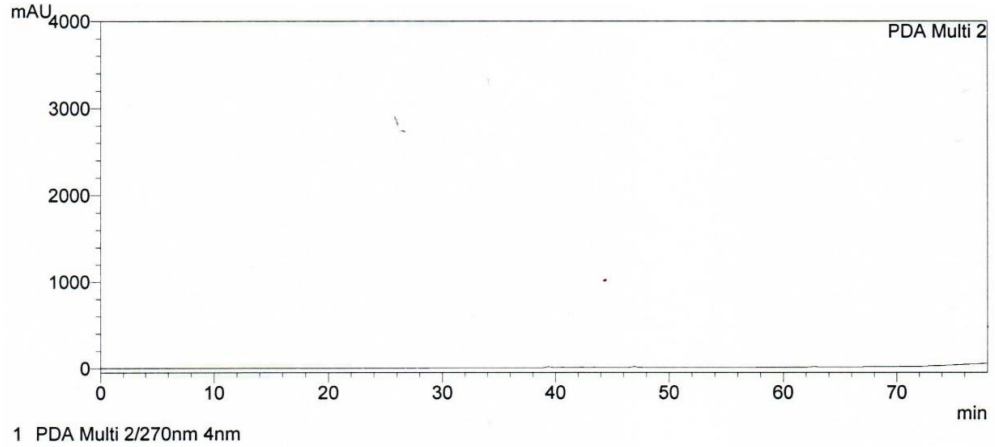
**Tablo 4.** Çin'den temin edilen propolislerin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ).

	Çin-1	Çin-2	Çin-3
<b>GAL</b>	3510,6	0,0	0,0
<b>EGKG</b>	0,0	0,0	0,0
<b>KA</b>	4750,2	0,0	8,8
<b>FR</b>	0,0	0,0	0,0
<b>İFR</b>	3590,7	0,0	0,0
<b>QE</b>	1949,2	0,0	0,0
<b>SA</b>	3249,3	0,0	45,2
<b>NR</b>	2745,0	0,0	0,0
<b>AP</b>	3475,9	0,0	0,0
<b>KF</b>	2525,5	0,0	0,0
<b>CR</b>	22292,7	69,3	49,5
<b>PN</b>	9650,0	23,7	30,5
<b>GL</b>	67193,4	42,7	27,5
<b>CAPE</b>	6854,4	55,7	39,1
<b>RT</b>	0,0	0,0	0,0

**GAL:** Galik asit; **EGKG:** Epigallokateşin gallat; **KA:** Kafeik asit; **FR:** trans-Ferulik asit; **İFR:** İsoferulik asit; **QE:** Kuersetin; **SA:** Sinamik asit; **NR:** Naringenin; **AP:** Apigenin; **KF:** Kaemferol; **CR:** Krisin; **PN:** Pinosembrin; **GL:** Galangin; **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester; **RT:** Rutin trihidrat.



**Şekil 14.** Çin-1 kodlu olan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.



**Şekil 15.** Çin-2 kodlu olan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.

### 4.3. Brezilya kökeni olarak temin edilen propolislerin bulguları

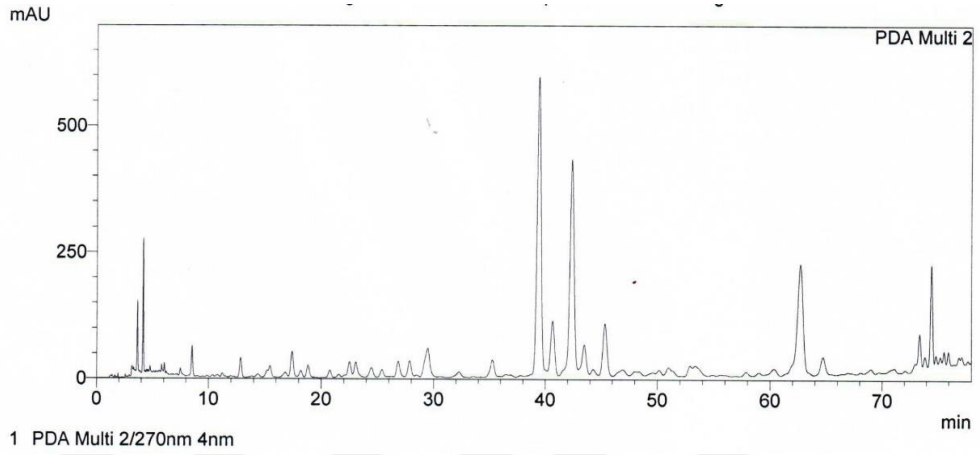
Brezilya'dan temin edilen numunelerde ferulik asit, isoferulik asit, kuersetin ve rutine hiç bir numunede rastlanmadı. Brezilya'dan gelen propolislerinin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ) Tablo 5'te gösterilmiştir. Ayrıca numuneler arasında analizi yapılan 15 fenolik bileşikten 8'i (Tablo 5) Brezilya-2 kodlu numunede tespit edildi ve ilave olarak Brezilya'ya ait analizini yapmadığımız başka fenolik bileşikler de bulundu (Şekil 16). Fakat Brezilya-1 kodlu olan propolis numunesinde sadece 3 fenolik bileşik ölçülebilir düzeyde belirlendi (Şekil 17).

**Tablo 5.** Brezilya'dan temin edilen propolislerin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ).

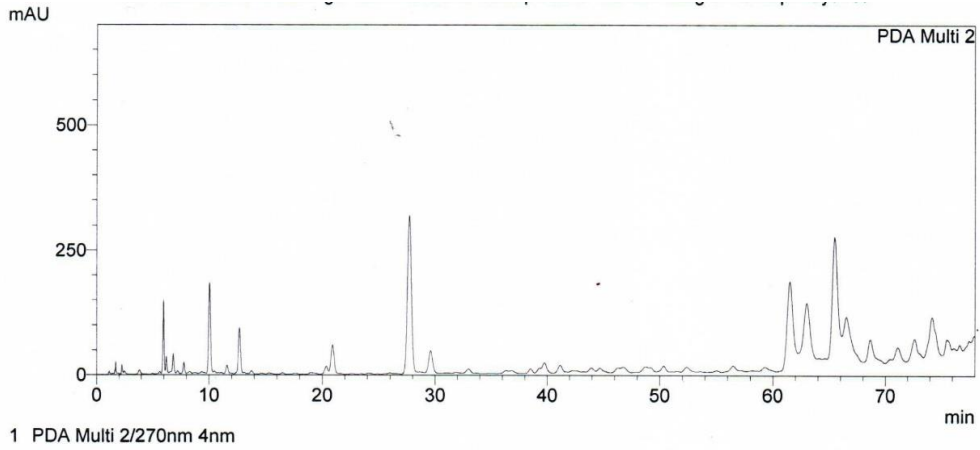
	Brezilya-1	Brezilya-2
GAL	116,1	0,0
EGKG	88,9	0,0
KA	1018,3	0,0
FR	0,0	0,0
İFR	0,0	0,0
QE	0,0	0,0
SA	0,0	182,5
NR	0,0	414,1
AP	0,0	301,9
KF	0,0	181,8
CR	0,0	2364,9

PN	0,0	987,6
GL	0,0	5617,1
CAPE	0,0	2078,9
RT	0,0	0,0

**GAL:** Galik asit; **EGKG:** Epigallokateşin gallat; **KA:** Kafeik asit; **FR:** trans-Ferulik asit; **İFR:** İsoferulik asit; **QE:** Kuersetin; **SA:** Sinamik asit; **NR:** Naringenin; **AP:** Apigenin; **KF:** Kaemferol; **CR:** Krisin; **PN:** Pinosembrin; **GL:** Galangin; **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester; **RT:** Rutin trihidrat.



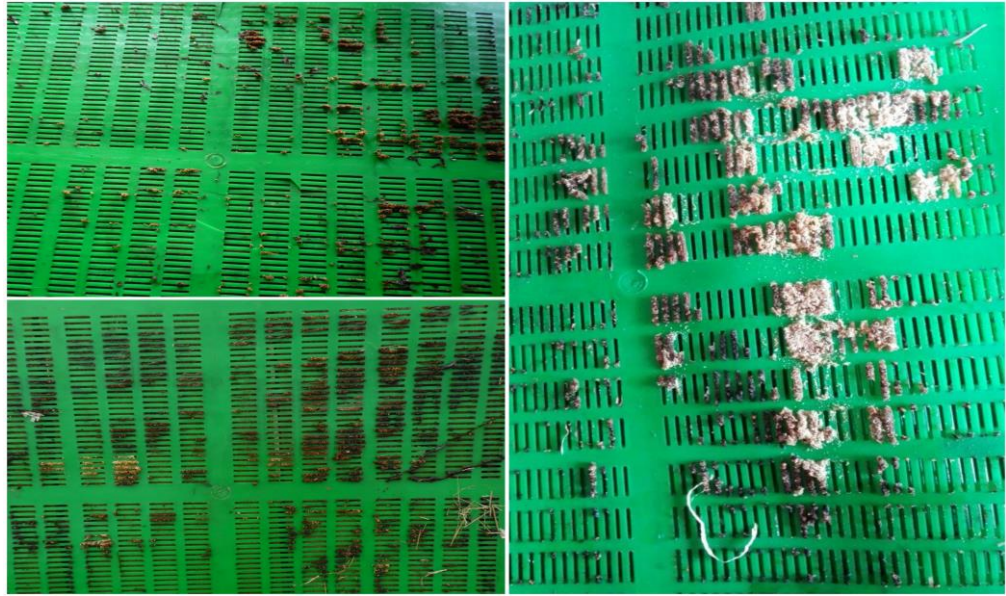
**Şekil 16.** Brezilya-2 kodlu olan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.



**Şekil 17.** Brezilya-1 kodlu olan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.

#### 4.4. Burundi propolislerinin bulguları

Burundi'den toplanan propolis numuneleri bizzat yüksek lisans öğrenci Ramadhani Nyandwi tarafından toplandı. Propolisler yapışkan, kırmızı, siyah ve kahverengi özelliğe sahipti. Ayrıca bölgeler arasında toplanan propolis numunelerinin miktarında farklılıklar görüldü ve arılar tarafından tuzaklara yerleştiren propolis miktarının genellikle az olduğu gözlemlendi. Tuzaklardaki propolisler genellikle kenar bölümlerine yerleştirilmiş, orta bölümlere ise boş veya çok az bal mumu kullanılmıştır (Şekil 18). Burundi'deki muhtemel propolis kaynakları arasında palmye türleri, mango ağacı, pigeon-peas plant (güvercin bezelye bitkisi), muz türleri, avokado ağacı, guava ağacı, papaya ağacı, kahve ağacı, çay ağacı, *Eucalyptus* spp, *Ptychnantus angolensis*, *Maesopsis eminii*, *Albizia* spp, *Macaranga* spp, *Spinosa* spp, *Grevillea robusta*, *Acacia mearnsii*, *Pinus* spp, *Calliandra* spp, *Leucaena* spp, *Cyprès* spp, *Callitris* spp, *Cedrella* spp, ve *citrus* spp gibi bitki ve ağaçlar sayılabilir.



Şekil 18. Tuzaklara yerleştirilmiş propolisin görünümü.

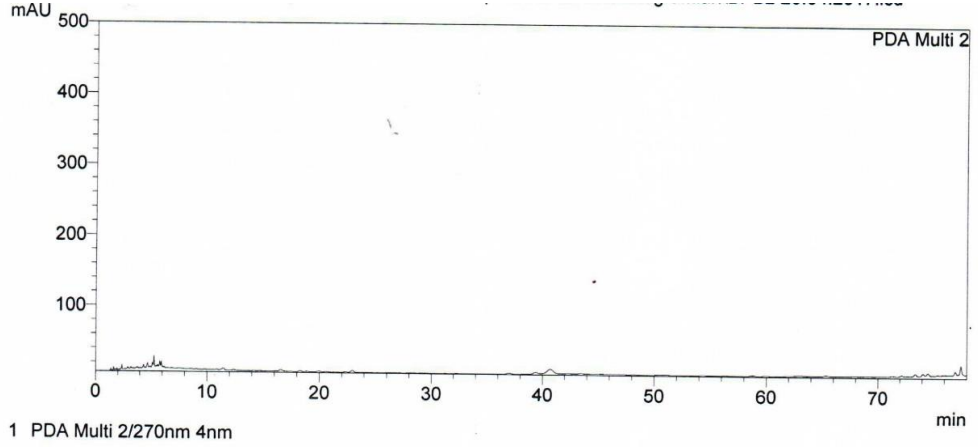
Brundi'den toplanan propolislerin analiz sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Burundi'den toplanan propolislerin sonuçları ( $\mu\text{g/g}$ ).

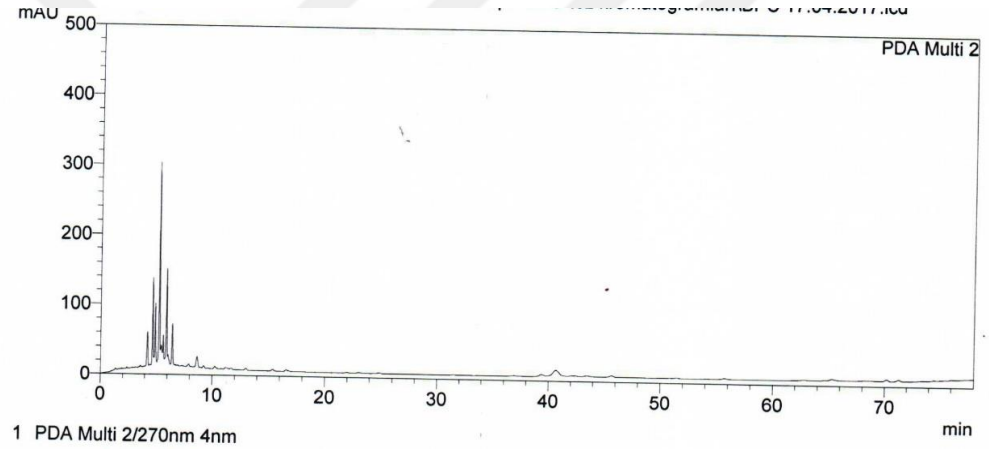
	Rumonge-1	Rumonge-2	Buyengero-1	Buyengero-2	Murwi	Kinyinya
<b>GAL</b>	33	832	163	31	-	22
<b>EGKG</b>	-	-	-	-	-	-
<b>KA</b>	-	-	-	-	-	-
<b>FR</b>	-	-	-	-	-	-
<b>İFR</b>	-	-	-	-	-	-
<b>QE</b>	-	-	-	-	-	-
<b>SA</b>	-	-	-	-	-	-
<b>NR</b>	-	-	-	-	-	-
<b>AP</b>	-	-	-	-	-	-
<b>KF</b>	-	-	-	-	-	-
<b>CR</b>	-	-	-	-	-	-
<b>PN</b>	-	-	-	-	-	-
<b>GL</b>	-	-	-	-	-	-
<b>CAPE</b>	-	-	-	-	-	-
<b>RT</b>	-	-	-	-	-	-

**GAL:** Galik asit; **EGKG:** Epigallokateşin gallat; **KA:** Kafeik asit; **FR:** trans-Ferulik asit; **İFR:** İsoferulik asit; **QE:** Kuersetin; **SA:** Sinamik asit; **NR:** Naringenin; **AP:** Apigenin; **KF:** Kaemferol; **CR:** Krisin; **PN:** Pinosembrin; **GL:** Galangin; **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester; **RT:** Rutin trihidrat.

Burundi'den toplanan tüm numunelerde analizi yapılan 15 farklı standarttan epigallokateşin gallat, kafeik asit, ferulik asit, isoferulik asit, kuersetin, sinamik asit, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosembrin, galangin, CAPE ve rutine hiç bir numunede rastlamazken, galik asit ise ölçebilir düzeyde tespit edildi. Ancak Murwi'den toplanan propoliste aradığımız fenolik bileşiklerden hiç birine rastlanmadı (Şekil 19). Burundi propolis numunesinin HPLC kromatogramı Şekil 19 ve 20'de sunulmuştur.



**Şekil 19.** Murwi'dan toplanan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.



**Şekil 20.** Rumonge'den toplanan propolis numunesinin HPLC kromatogramı.

#### **4.5. Uganda propolisinin bulguları**

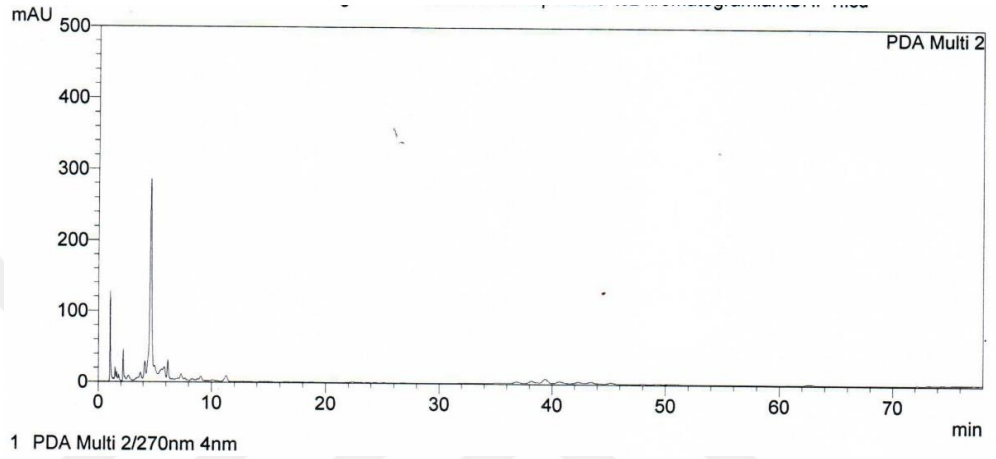
Uganda'dan temin edilen numunede analizi yapılan 15 farklı fenolik bileşikten epigallokateşin gallat, kafeik asit, ferulik asit, isoferulik asit, kuersetin, sinamik asit, naringenin, apigenin, kaemferol, krisin, pinosembrin, galangin, CAPE ve rutine hiç rastlamazken, galik asit ise ölçülebilir düzeyde tespit edildi (Tablo 7). Uganda'dan temin edilen propolis numunesinin HPLC kromatogramı Şekil 21'de sunulmuştur.



**Tablo 7.** Uganda'dan temin edilen propolisin analiz sonucu ( $\mu\text{g/g}$ ).

GAL	EGKG	KA	FR	İFR	QE	SA	NR	AP	KF	CR	PN	GL	CAPE	RT
258	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**GAL:** Galik asit; **EGKG:** Epigallokateşin gallat; **KA:** Kafeik asit; **FR:** trans-Ferulik asit; **İFR:** İsoferulik asit; **QE:** Kuersetin; **SA:** Sinamik asit; **NR:** Naringenin; **AP:** Apigenin; **KF:** Kaemferol; **CR:** Krisin; **PN:** Pinosembrin; **GL:** Galangin; **CAPE:** Kafeik asit fenetil ester; **RT:** Rutin trihidrat.

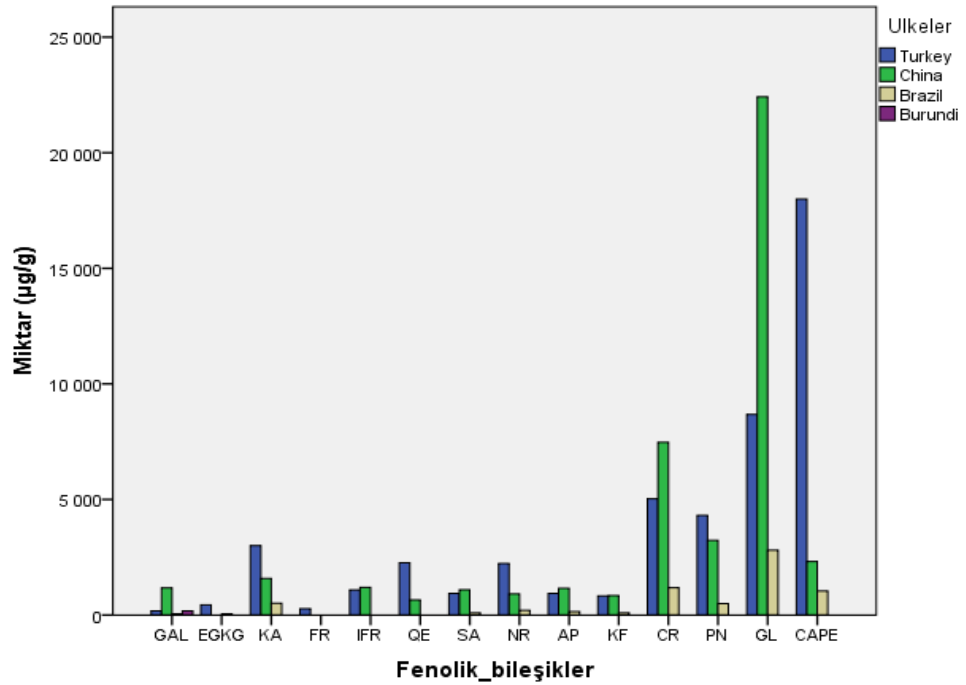


**Şekil 21.** Uganda'dan temin edilen propolis numunesinin HPLC kromatogramı.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, farklı ülkelerden toplam 26 propolis numunesinde 15 fenolik bileşiğin analizi yapıldı. Analiz sonucunda, Türkiye, Çin ve Brezilya'dan temin edilen propolis örneklerinde fenolik bileşikler yaygın olarak tespit edildi (Şekil 22). Ayrıca tespit edilen fenolik bileşikler ülkeler arasında istatistiksel olarak ( $P=0,001$ ) anlamlı bir farklılık göstermektedir (Şekil 22). Türkiye'den (Ek 1, Ek 2) temin edilen propolis numunelerinde 14 fenolik bileşik, Çin'den (Ek 3) ve Brezilya'dan (Ek 4) sağlanan numunelerde ise sırasıyla 12 ve 8 fenolik bileşik tespit edildi. Afrika ülkelerinden Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) sağlanan propolis örneklerinde analiz edilen 15 fenolik bileşikten sadece galik asit tespit edilebildi. Burundi ve Uganda'dan temin edilen propolis içeriklerinin analizi yapılan 15 fenolik bileşik bakımından Türkiye, Çin ve Brezilya'nın propolislerinden nicel ve nitel olarak çok farklı, zayıf ve yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bu durum temel nedeni, Sahara altı Afrika ve diğer sıcak bölgelerdeki propolislerde terpenoidlerin yaygın olmasıdır (Papachroni ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2014). Bu tez çalışmasında ise aranan 15 fenolik bileşiğin içinde terpenoidler bulunmamaktadır. Zhang ve ark. (2014), Afrika propolisinin kimyasal karakterlerini tanımlamak için Uganda'dan 5, Tanzanya'dan 1, Malavi'den 1, Zambiya'dan 1, Güney Afrika'dan 5, Kamerun'dan 2, Nijerya'dan 3 ve Gambiya'dan 2 toplam 22 propolis örneğini kullanarak Afrika propolislerinin diterpenoidler ve triterpenoidler miktarı açısından zengin olduğunu belirlemiştir. Papakroni ve ark. (2014), Afrika ülkelerindeki seçilmiş olan propolis örneklerinin fitokimyasal ve biyolojik değerlendirmesinde ilk defa incelenen DRC propolisi örneğinden (bir numune) triterpenler olan lupenon,  $\beta$ -amirin ve lupeol ile diprenil-flavonoid lonchocarpol A ve 6,8-diprenil-eriodictyol bulunurken Kamerun propolis örneğinden (üç numune) ise on üç triterpenoid (lupenon, p-amirin, psi( $\psi$ )-taraxasterol asetat, taraxasterol asetat,

lupeol asetat, lanosterol, 3 $\alpha$ -hidroksi-olean-12-en-30-ol,  $\alpha$ -amiron,  $\alpha$ -Amirin,  $\beta$ -asetoksi-amirin, bakara12,21dien3p-ol, betulin-aldehid ve eritrodiol), iki alkolü monoterpen ( $\alpha$ -terpineol ve 1,8-terpineol), bir yağlı asit esteri (etil palmitat) ve üç diprenil-flavonoid (lonchocarpol A, 6,8-diprenil-aromadendrin ve lespedezaflavanon C) tespit etmiştir. Rushti ve ark. (2014), Etiyopya'daki propolisin özelliklerini ve kimyasal kompozisyonunda  $\alpha$ -amirin,  $\beta$ -amirin,  $\alpha$ -amiril asetatlar,  $\beta$ -amiril asetatlar, n-alkanlar, n-alkenler, metil n-alkanoatlar ve uzun zincirli balmumu esterlerini bulmuştur.



**Şekil 22.** Ülkeler arasında propolislerdeki fenolik bileşiklerin varlığı ve miktarındaki farklılıklar.

Türkiye'den temin edilen propolis örneklerinde şehirler arasında propolisin içeriklerinin varlığı ve miktarı istatistik olarak (P=001) anlamlı bir farklılık gösterir (Ek 1, Ek 2). Çin (P=001) ve Brezilya'dan (P=001) temin edilen propolislerde numuneler arasında da istatistiksel olarak farklılık vardır. Burundi propolisinde tespit edilen fenolik bileşiğin varlığı ve miktarı açısından istatistiksel olarak (P=001) fark bulunmaktadır. Ancak Uganda propolisi bir numune olduğu için istatistiksel olarak değerlendirmesi

yapılamadı. Ayrıca, ülkelerin kendi propolislerinin fenolik bileşikleri miktarlar arasında önemli farklılık bulunduğu görülmüştür (Ek 2, EK 3, Ek 4, Ek 5). Bu durum propolisin kalitesini doğrudan etkileyen önemli sonuçlar içermektedir ve yine tüketicilerin kullandıkları propolisin biyolojik etkilerini görebilmeleri bakımından önemlidir.

**Galik asit:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016) ve antitümoral (Rajamanickam ve ark., 2008) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Rize, Isparta, Kırıklareli, Bursa, Sivas, Muğla ve Mersin’den temin edilen propolis numunelerinde GAL’a hiç rastlanmazken Eskişehir, Artvin, Çanakkale, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde GAL değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinde GAL’a hiç rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede bulundu. Brezilya’dan temin edilen propolislerde Brezilya-2 kodlu olan numunede GAL’a rastlanmazken Brezilya-1 kodlu olan numunede tespit edildi. Burundi’deki şehirlerden olan Murwi’den temin edilen propolis numunesinde GAL’a rastlanmazken Rumonge, Buyengero ve Kinyinya’dan temin edilen propolislerde değişik miktarlarda tespit edildi. Uganda propolisinde ise galik asit miktarı 258 µg/g olarak tespit edildi. GAL’ın, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 184 µg/g ve düzeyleri 0-1469 µg/g arasında değişmektedir ve Artvin-2 kodlu propolis numunesinde GAL miktarı en yüksek olarak tespit edilmiştir. Çin ve Brezilya’dan gelen propolis numunelerinin ortalamaları sırasıyla 1170 µg/g ve 58 µg/g iken düzeyleri ise sırasıyla 0-3511 µg/g ve 0-116 µg/g aralığında değişiklik göstermektedir. Çin-1 ve Brezilya-1 kodlu olan propolis numunelerinde GAL miktarı en yüksek olarak belirlendi (Ek 3, Ek 4). Burundi’den toplanan propolis numunelerinde ise GAL’in ortalaması 180 µg/g ve düzeyleri 0-832 µg/g arasında değişiklik gösterken Rumonge-2 kodlu olan propolis numunesinde GAL miktarı en yüksek olarak belirlendi (Ek 5). Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Çin propolislerindeki GAL’in en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye’de Marmara bölgesindeki yapılan çalışmada (Sorucu, 2015),

GAL ortalaması 77 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki GAL ortalamasının Marmara bölgesi ortalamasından daha yüksek olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Brezilya’da yapılan bir çalışmada (Tiveron ve ark., 2016) GAL’in daha yüksek düzeyde propoliste bulunabileceği görülmektedir.

**Epigallokateşin galat:** Nöroprotektif ve şelatör (Pandey ve Rizvi, 2009) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Rize, Artvin, Çanakkale, Sivas ve Kırıkkale’den temin edilen propolis numunesinde hiç birinde EGKG’ye rastlanmazken Eskişehir, Isparta, Kırıklareli, Bursa, Muğla, Adana ve Konya’dan temin edilen propolislerde EGKG değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den (Ek 3) temin edilen propolislerde hiç birinde EGKG’ye rastlanmazken Brezilya’dan temin edilen propolislerde yalnızca Brezilya-1 kodlu olan numunede bulundu. Burundi ve Uganda’dan temin edilen propolis numunelerinde hiç birinde tespit edilemedi. EGKG’in, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 483 µg/g ve düzeyleri 0-1825 µg/g arasında değişmektedir. Eskişehir’den sağlanan propolis numunesinde EGKG miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Brezilya’dan sağlanan propolis numunelerinin ortalaması 44 µg/g ve düzeyleri 0-89 µg/g arasında değişmekte iken Brezilya-1 kodlu olan propolis numunesinde EGKG miktarı en yüksek olarak belirlendi (Ek 4). Bu araştırma sonucunda mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye’den temin edilen propolislerdeki EGKG en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22).

**Kafeik asit:** Antitümoral (Kanski ve ark., 2002), antioksidan (Rice-Evans ve ark., 1997), gastroprotektif (De Barros ve ark., 2008) ve antiülser (De Barros ve ark., 2008) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Artvin haricinde Eskişehir, Rize, Isparta, Kırıklareli, Bursa, Sivas, Mersin, Muğla, Çanakkale, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde KA değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen propolislerde Çin-2 kodlu olan propolis numunesinde hiç KA’ya rastlanmazken Çin-1 ve Çin-3 kodlu olan numunelerde tespit edildi (Ek 3). Brezilya’dan temin edilen propolislerde Brezilya-2 kodlu olan numunede

KA'ya hiç rastlanmazken Brezilya-1 kodlu olanda tespit edildi (Ek 4). Burundi ve Uganda propolis numunelerinin hiç birinde KA tespit edilemedi (Ek 5) (Tablo 7). KA'nın, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 3003 µg/g ve düzeyleri 0-14730 µg/g arasında değişmekte olup Eskişehir'den sağlanan propolis numunesinde KA miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya'dan gelen propolis numunelerinde ortalamaları sırasıyla 1586 µg/g ve 509 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 0-4750 µg/g ve 0-1018 µg/g aralığında değişmektedir. Çin-1 (Ek 3) ve Brezilya-1 (Ek 4) kodlu olan propolis numunelerinde KA miktarı en yüksek olarak belirlendi. Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre Türkiye'nin propolis numunelerindeki KA düzeyinin en yüksek olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye'de Marmara bölgesi (Sorucu, 2015) ve Çin'deki (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, KA ortalamaları sırasıyla 4578 µg/g ve 4900 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki KA ortalamalarının Türkiye'de Marmara bölgesi ve Çin'deki tespit edilen sonuçlardan daha düşük olduğu görülmektedir.

**trans-Ferulik asit:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016), antitümoral (Kampo ve ark., 2004), antioksidan (Rice-Evans ve ark., 1997), antiinflamatuvar (Srinivasan ve ark.,2007), nöroprotektif (Srinivasan ve ark., 2007), kardiyoprotektif (Srinivasan ve ark., 2007), hepatoprotektif (Srinivasan ve ark., 2007), antidiyabetik (Srinivasan ve ark., 2007), anti-ageing (Srinivasan ve ark., 2007) ve radyoprotektif (Srinivasan ve ark., 2007) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye'de Eskişehir, Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkale, Sivas, Çanakkale, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale'den temin edilen propolis numunelerinin hiç birinde FR'e rastlanmazken sadece Bursa ve Muğla'dan temin edilen propolislerde FR değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin (Ek 3), Brezilya (Ek 4), Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) temin edilen propolislerde FR'e hiç birinde rastlanılmadı. Fakat Çin'de daha önce yapılan çalışmada ise FR ortalaması 6700 µg/g tespit edilmiştir (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000). FR'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 278 µg/g ve

düzeyleri 0-2756 µg/g arasında değişmekte olup Bursa'dan temin edilen propolis numunesinde FR miktarı en yüksek olarak tespit edildi (Ek 2). Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye'nin propolislerindeki FR en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Fakat daha önceden Türkiye'de Marmara bölgesinde (Sorucu, 2015) ve Çin'de (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, FR ortalamaları sırasıyla 2344 µg/g ve 6700 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki FR ortalamalarının Türkiye-Marmara bölgesi ve Çin için daha düşük olduğu görülmektedir.

**İsoferulik asit:** Antidiyabetik (Srinivasan ve ark., 2007) etkiye sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye'de Eskişehir, Çanakkale, Sivas ve Mersin'den temin edilen propolis numunelerinde hiç birinde IFR'e rastlanmazken Rize, Artvin, Adana, Kırıkkaleli, Konya ve Kırıkkale'den temin edilen propolislerde IFR değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin'den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinin hiç birinde IFR'e rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 3). Brezilya (Ek 4), Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) temin edilen propolislerinde hiç birinde IFR'e rastlanılmadı. IFR'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 1084 µg/g ve düzeyleri 0-4973 µg/g arasında değişmekte olup Bursa'daki propolis numunesinde IFR miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin'den sağlanan propolis numunelerinde IFR ortalaması 1197 µg/g ve düzeyleri 0-3591 µg/g arasında değişiklik gösterken Çin-1 kodlu olan propolis numunesinde IFR miktarının en yüksek olduğu belirlendi (Ek 3). Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye'nin propolislerindeki IFR miktarının en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22).

**Kuersetin:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016), antitümoral (Pandey ve Rizvi, 2009), antiviral (Efrain ve ark., 2016), antioksidan (Harborne ve Williams, 2000), antiinflamatuvar (Harborne ve Williams, 2000), antidiyaretik (Di Carlo ve ark., 1999), sindirim sistemi koruyucu (Di Carlo ve

ark., 1999), kardiyoprotektif (Pandey ve Rizvi, 2009), antidiyabetik (Pandey ve Rizvi, 2009), antialerjik (Kawai ve ark., 2007), şelatör (Symonowicz ve Kolanek, 2012), antispazmodik (Di Carlo ve ark., 1999) ve hepatoprotektif (Di Carlo ve ark., 1999) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Artvin, Çanakkale, Sivas ve Kırıkkale’den temin edilen propolis numunelerinin hiç birinde QE’ye rastlanmazken Eskişehir, Rize, Isparta, Kırıklareli, Bursa, Muğla, Mersin, Adana ve Konya’daki propolislerde QE değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinde hiç birinde QE’ye rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 3). Brezilya (Ek 4), Burundi (Ek 5) ve Uganda’dan (Tablo 7) temin edilen propolislerin ise hiç birinde QE’ye rastlanmadı. QE’nin, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 2260 µg/g ve düzeyleri 0-10962 µg/g arasında değişmekte birlikte Bursa’daki propolis numunelerinde QE miktarı en yüksek olarak tespit edildi (Ek 2). Çin’den gelen propolis numunelerinde ortalaması 650 µg/g ve düzeyleri 0-1949 µg/g arasında değişmekte olup Çin-1 kodlu olan propolis numunesinde QE miktarı en yüksek olduğu belirlendi (Ek 3). Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye’nin propolislerindeki QE miktarının en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye’de Marmara bölgesinde (Sorucu, 2015) ve Çin’de (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, QE ortalamaları sırasıyla 3642 µg/g ve 9433 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki QE ortalamalarının Türkiye’de Marmara bölgesi ve Çin için daha düşük olduğu görülmektedir.

**Sinamik asit:** Antintitümoral (Akoy ve ark., 2003), gastroprotektif ve antiülser (De Barros ve ark., 2008) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Sivas, Mersin ve Kırıkkale’den temin edilen propolis numunelerinin hiç birinde SA’ya rastlanmazken Eskişehir, Rize, Artvin, Isparta, Kırıklareli, Bursa, Çanakkale, Muğla, Adana ve Konya’dan temin edilen propolislerde SA değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen propolislerde Çin-2 kodlu olan propolis numunesinde SA’ya



rastlanmazken Çin-1 ve Çin-3 kodlu olan numunelerde tespit edildi (Ek 3). Brezilya'dan gelen propolislerde sadece Brezilya-2 kodlu olan numunede SA ölçülebilir düzeyde analiz edildi (Ek 4). Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) sağlanan propolislerde hiç birinde SA tespit edilmedi. SA'nın, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 936 µg/g ve düzeyleri 0-5090 µg/g arasında değişmekte olup Muğla'daki propolis numunesinde SA miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin'den gelen propolis numunelerinde ortalaması 1098 µg/g ve düzeyleri 0-3249 µg/g arasında değişiklik gösterken Çin-1 kodlu olan numunede SA'nın miktarı en yüksek olduğu belirlendi (Ek 3). Brezilya'dan temin edilen propolislerde ise SA'nın ortalaması 91 µg/g ve düzeyi 0-183 µg/g arasında değişiklik gösterken Brezilya-2 kodlu olan propolis numunesinde SA'nın miktarı en yüksek olduğu belirlendi (Ek 4). Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye'nin propolis numunelerindeki SA'nın en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye'de Marmara bölgesinde (Sorucu, 2015) ve Çin'de (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, SA ortalamaları sırasıyla 1697 µg/g ve 1589 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki SA ortalamalarının daha düşük olduğu görülmektedir.

**Naringenin:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016), antitümoral (Bankova, 2009), antiviral (Efrain ve ark., 2016), gasrtoprotektif (De Lira Mota ve ark., 2009), antidiyaretik (Di Carlo ve ark., 1999) ve immunomodulatör (Du ve ark., 2012) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye'de Eskişehir Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Çanakkale, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale'den temin edilen propolislerde NR değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin'den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinde hiç NR'e rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 3). Brezilya'dan temin edilen propolislerde Brezilya-1 kodlu olan numunede NR'e rastlanmazken Brezilya-2 kodlu olan propolis numunesinde tespit edildi (Ek 4). NR'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 2227 µg/g ve düzeyleri 18-7809 µg/g arasında değişmekte olup Muğla'daki propolis

numunesinde NR miktarı en yüksek olarak tespit edildi (Ek 2). Çin (Ek 3) ve Brezilya'dan (Ek 4) sağlanan propolis numunelerinde ortalamaları sırasıyla 915 µg/g ve 207 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 0-2745 µg/g ve 0-414 µg/g aralığında değişiklik göstermektedir. Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde NR miktarı en yüksek olduğu belirlendi. Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye'deki propolis numunelerinde NR'nin en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye'de Marmara bölgesinde (Sorucu, 2015) ve Çin'de (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, NR ortalamaları sırasıyla 985 µg/g ve 2411 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki NR ortalamaları Türkiye'de Marmara bölgesi sonuçlarından daha yüksek, Çin'deki sonuçlardan ise daha düşük olduğu görülmektedir.

**Apigenin:** Antitümoral (Long ve ark., 2008), antiinflamatuvar (Di Carlo ve ark., 1999), antidiyaretik (Di Carlo ve ark., 1999), kardiyoprotektif (Harborne ve Williams, 2000), antispazmodik (Pandey ve Rizvi, 2009) ve sedatif (Harborne ve Williams, 2000) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye'de Çanakkale haricinde Eskişehir Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale'den temin edilen propolislerde AP değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin'den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinde hiç AP'e rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 3). Brezilya'dan temin edilen propolislerde Brezilya-1 kodlu olan numunede AP'e rastlanmazken Brezilya-2 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 4). Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) sağlanan propolislerde hiç birinde AP'e rastlanılmadı. AP'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 938 µg/g ve düzeyleri 0-4231 µg/g arasında değişmekte olup Eskişehir'deki propolis numunesinde AP miktarının en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya'dan sağlanan propolis numunelerinde ortalamaları sırasıyla 1159 µg/g ve 151 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 0-3476 µg/g ve 0-302 µg/g aralığında değişiklik gösterken Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde AP miktarı en yüksek olduğu belirlendi. Bu araştırmada,

mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Çin propolislerindeki AP en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye’de Marmara bölgesi (Sorucu, 2015) ve Çin’deki (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, AP ortalamaları sırasıyla 2512 µg/g ve 43078 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki AP ortalamalarının önceki çalışma sonuçlarından daha düşük olduğu görülmektedir.

**Kaemferol:** Antibakteriyel (Effrain ve ark., 2016), antifungal (Effrain ve ark., 2016), antitümoral (M Calderon-Montano ve ark., 2011), antiviral (Effrain ve ark., 2016), antioksidan (M Calderon-Montano ve ark., 2011), antiinflamatuvar (M Calderon-Montano ve ark., 2011), antidiyaretik (Di Carlo ve ark., 1999), sindirim sistemini koruyucu (De Lira Mota ve ark., 2009), kardiyoprotektif (M Calderon-Montano ve ark., 2011), antidiyabetik (M Calderon-Montano ve ark., 2011), antialerjik (M Calderon-Montano ve ark., 2011) ve antispazmodik (Pandey ve Rizvi, 2009) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Eskişehir Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Çanakkale, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde KF değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen propolislerde Çin-2 ve Çin-3 kodlu olan propolis numunelerinin hiç birinde KF’e rastlanmazken Çin-1 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek3). Brezilya’dan temin edilen propolislerde Brezilya-1 kodlu olan numunede KF’e rastlanmazken Brezilya-2 kodlu olanda tespit edildi (Ek 4). KF’nin, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 829 µg/g ve düzeyleri 5-4509 µg/g arasında değişmekte olup Eskişehir’deki propolis numunesinin KF miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya’dan gelen propolis numunelerinde ortalamaları sırasıyla 842 µg/g ve 91 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 0-2526 µg/g ve 0-182 µg/g aralığında değişiklik göstermektedir. Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde KF miktarı en yüksek olduğu belirlendi. Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye’nin propolis numunelerindeki KF en yüksek düzeyine sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye’de Marmara bölgesi (Sorucu, 2015) ve Çin’deki (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan

çalışmalarda, KF ortalamaları sırasıyla 337 µg/g ve 5856 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki KF ortalamalarının Türkiye’de Marmara bölgesindeki çalışma sonuçlarından daha yüksek, ancak Çin’de yapılan çalışma sonuçlarından daha düşük olduğu görülmektedir.

**Krisin:** Antitümoral, antiviral (Efrain ve ark., 2016) ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Çanakkale haricinde Eskişehir Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde CR değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen tüm propolis numunelerinde de CR tespit edildi (Ek 3). Brezilya’dan temin edilen propolislerde ise sadece Brezilya-2 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 4). Burundi (Ek 5) ve Uganda’dan (Tablo 7) gelen propolislerin hiç birinde CR’e rastlanılmadı. CR’in, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 5029 µg/g ve düzeyleri 0-20799 µg/g arasında değişmekte olup Bursa’daki propolis numunesinde CR miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya’dan gelen propolis numunelerinde CR ortalamaları sırasıyla 7470 µg/g ve 1182 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 50-22293 µg/g ve 0-2326 µg/g aralığında değişiklik göstermektedir. Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde CR miktarları en yüksek olduğu belirlendi. Bu araştırmada, mevcut sonuçlara göre ülkeler arasında Çin propolislerindeki CR en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (şekil 22). Çin’de (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmada CR ortalaması 956 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki CR ortalamasının Çin’deki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Pinosembrin:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016), antifungal (Quiroga ve ark., 2006), antioksidan (Liu ve ark., 2008), nöroprotektif (Liu ve ark., 2008), antiinflamatuvar (Rasul ve ark., 2013) ve antitümoral (Rasul ve ark., 2013) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Çanakkale haricinde Eskişehir Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde PN

değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin'den temin edilen tüm propolislerde PN tespit edildi (Ek 3). Brezilya'dan temin edilen propolislerde ise yalnızca Brezilya-2 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 4). Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) sağlanan propolislerde PN'e hiç birinde rastlanmadı. PN'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 4309 µg/g ve düzeyleri 0-15762 µg/g arasında değişmekte olup Bursa'daki propolis numunesinde PN miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya'dan gelen propolis numunelerinde PN ortalaması sırasıyla 3235 µg/g ve 494 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 24-9650 µg/g ve 0-988 µg/g aralığında değişiklik gösterdiği belirlendi. Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde PN miktarı en yüksek olduğu belirlendi. Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye'nin propolislerindeki PN miktarı düzeyinin en yüksek olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye'de Marmara bölgesi (Sorucu, 2015) ve Çin'deki (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda, PN ortalaması sırasıyla 6563 µg/g ve 13033 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki PN ortalamalarının daha önceden Türkiye ve Çin'de yapılan çalışma sonuçlarından daha düşük olduğu görülmektedir.

**Galangin:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016) ve antifungal (Quiroga ve ark., 2006) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye'de Çanakkale haricinde Eskişehir, Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale'den temin edilen propolislerde GL değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin'den temin edilen tüm propolislerde GL tespit edildi (Ek 3). Brezilya'dan temin edilen propolislerde yalnızca Brezilya-2 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 4). Fakat Burundi (Ek 5) ve Uganda'dan (Tablo 7) gelen propolislerde GL'ye hiç rastlanılmadı. GL'in, Türkiye'den temin edilen propolislerde ortalaması 8680 µg/g ve düzeyleri 0-35142 µg/g arasında değişmekte olup Eskişehir'deki propolis numunesinde GL miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya'dan gelen propolis numunelerinde GL ortalamaları sırasıyla 22421 µg/g ve 2809 µg/g olarak düzeyleri ise sırasıyla 28-67193 µg/g ve 0-5617 µg/g aralığında

değişiklik gösterken Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde GL miktarı en yüksek olarak belirlendi. Bu araştırmada, Çin propolislerindeki GL en yüksek düzeye sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Türkiye’de Marmara bölgesi (Sorucu, 2015) ve Çin’deki (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000) yapılan çalışmalarda GL ortalaması sırasıyla 4138 µg/g ve 5733 µg/g bulunmuşken bu çalışmadaki GL ortalamalarının Türkiye’de Marmara bölgesi ve Çin’deki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmektedir.

**CAPE:** Antibakteriyel (Efrain ve ark., 2016), antitümoral (Marquez ve ark., 2004), antiviral (Efrain ve ark., 2016), antioksidan (Bankosta ve ark., 2001) ve immunomodulator (Ho ve ark., 2005) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Türkiye’de Çanakkale haricinde Eskişehir, Rize, Artvin, Isparta, Kırıkkaleli, Bursa, Sivas, Muğla, Mersin, Adana, Konya ve Kırıkkale’den temin edilen propolislerde CAPE değişen miktarda tespit edildi (Ek 1, Ek 2). Çin’den temin edilen tüm propolislerde CAPE tespit edildi (Ek 3). Brezilya’dan temin edilen propolislerde yalnızca Brezilya-2 kodlu olan numunede tespit edildi (Ek 4). Burundi (Ek 4) ve Uganda’dan (Tablo 7) sağlanan propolislerde CAPE’ye hiç birinde rastlanılmadı. CAPE’nin, Türkiye’den temin edilen propolislerde ortalaması 17994 µg/g ve düzeyleri 0-102382 µg/g arasında değişmekte olup Eskişehir’deki propolis numunesinde CAPE miktarı en yüksek olarak tespit edildi. Çin ve Brezilya’dan gelen propolis numunelerinde CAPE ortalamaları sırasıyla 2316 µg/g ve 1039 µg/g; düzeyleri ise sırasıyla 39-6854 µg/g ve 0-2079 µg/g aralığında değişiklik göstermektedir. Çin-1 ve Brezilya-2 kodlu olan propolis numunelerinde CAPE miktarı en yüksek olarak belirlendi. Bu araştırmada, mevcut olan sonuçlara göre ülkeler arasında Türkiye’nin propolislerindeki CAPE en yüksek düzeyine sahip olduğu belirlendi (Şekil 22). Daha önce yapılan çalışmada propolislerdeki Türkiye’de Marmara bölgesi için CAPE ortalaması 3077 µg/g bulunmuştur (Sorucu, 2015). Bu çalışmada CAPE ortalamasının Türkiye’de Marmara bölgesindeki önceki sonuçlarından daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Rutin trihidrat:** Antibakteriyel (Efferin ve ark., 2016), gastroprotektif (Di Carlo ve ark., 1999), hepatoprotektif (Janbaz ve ark., 2002), analjezik (Harborne ve Williams, 2000) ve şelatör (Symonowicz ve Kolanek, 2012) etkilere sahip bir fenolik bileşiktir. Bu çalışmada hiç bir numunede RT tespit edilmedi (Ek 2-Ek 5, Tablo 7). Ancak Marmara bölgesindeki propolislerde rutin ortalaması 59 µg/g ve düzeyini 0-253 µg/g iken Çin'de daha önce yapılan çalışmadaki propolislere göre bulunan RT ortalaması 31800 µg/g ve düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Serra Bonvehi ve Ventura Coll, 2000; Sorucu, 2015).

Sonuç olarak Burundi ve Uganda'nın propolis etanol ekstraktlarında bulunan fenolik bileşikler Türkiye, Çin ve Brezilya'da yaygın bulunan 15 fenolik bileşiğin Burundi ve Uganda propolislerinde gallik asit dışında bulunmadığı veya yaygın olmadığı sonucuna varıldı. Bu nedenle Burundi ve Uganda propolisinin içeriği, Avrupa kavak tipi propolisin yanı sıra Türkiye, Çin ve Brezilya propolisi türlerinden de farklılık göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan metoda göre Burundi ve Uganda'daki propolislerde fenolik bileşiklerin sayıca azlığı nedeniyle pikler (Şekil 19-21) 1. dakikadan 15. dakikaya kadar gelirken Türkiye, Çin ve Brezilya'dan sağlanan propolislerin bütün analiz zamanı boyunca (78 dakika) piklerinin (Şekil 12, 14, 16, 17) geldiği gözlemlendi. Tropikal Afrika bölgelerinden (örneğin, Kamerun, Mısır, Etiyopya, Gambiya, Uganda ve Tanzanya) propolisin temel olarak terpenoidler içerdiğini öngören çalışmalar bulunmaktadır (Rushdi ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2014; Papakroni ve ark., 2014). Yapılan bu çalışmalarda poliprenill flavonoidler, prenilat stilvenoidler, alk(en) fenoller ve alk(en)-yl resorsinoller gibi başka bileşik de tespit edilmiştir. Bu nedenlerle Burundi ve Uganda propolislerinde araştırılan bu 15 fenolik bileşikten gallik asit dışındaki tespit edilememesi normaldir ve bu çalışmanın sonuçlarıyla da uyumludur.

Bu çalışma sonucunda nitel olarak araştırılan ve biyolojik yararı bakımından 15 fenolik bileşiğin Türkiye, Çin ve Brezilya ile büyük oranda

benzerlik gösterirken Afrika'dan Burundi ve Uganda propolisleriyle büyük farklılıklar içerdiği görülmektedir. Yine bu çalışmayla Türkiye, Çin ve Brezilya propolisleri arasında da ve hatta aynı ülkelerin propolisleri arasında nitel ve nicel olarak büyük farklılıklar olabildiği (Sekil 22) (Ek 2, Ek 3, Ek 4, Ek 5) ve bunun da propolis kalitesi açısından ve tüketicilerin kaliteli propolis tüketimleri açısından büyük öneme sahip olduğunu ortaya konmaktadır.

Bu çalışma, ayrıca Afrika'da özellikle Burundi ve Uganda civarındaki propolislerinin içeriğinin nitel ve nicel olarak yapılacak bundan sonraki araştırmaların hangi fenolik bileşikler bakımından analizinin yapıp yapılmaması gerektiği konusunda katkı sağlayacaktır.



## 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.

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.

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-beta1 production of human immune cells. *Zeitschrift Fur 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.

Bankova V (2000) Determining quality in propolis samples. *The Journal of the American Apitherapy Society* 7: 2-4

Bankova V (2005) Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology* 100: 114-117.

Bankova V (2005) Recent trends and important developments in propolis research. *eCAM* 2(1): 29-32.

Bankova V (2009) Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of Apiprodukt and Apimedical Sciences* 1(2):23-28

Bankova V, Galabov A, Antonova D et al (2014) Chemical composition of propolis extract and activity against herpes simplex virus. *Phytomedicine* 21: 1432-1438.

Bankova V, Marcucci MC (2000) Standardization of propolis: present status and perspectives, *Bee World*, 81:4, 182-188.

Bankova V, Popova M, Bodganov S et al (2002) Chemical composition of european propolis: expected and unexpected results. *Verlag Der Zeitschrift Fur Naturforschung* 57: 530–533.

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 V, Popova M, Trusheva B (2016) New emerging fields of application of propolis. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 35(1):1-11.

Bankova V, Trusheva B (2013) Chemical profiles of different propolis types in relation to their biological activity. *Nova Sciences Publishers* 166-203.

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.

Bekar A (2011) Trabzon Yöresi Propolisinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi İle Fenolik Bileşiklerinin Belirlenmesi Ve Antioksidan Aktivitelerinin Tayini. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya, Yüksek Lisans Tezi.

Benković V, Knežević A, Đikić D et al (2009) Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 60: 129-138.

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*. 2<sup>nd</sup> Edition, Narosa Publishing House, India, Pp: 115-205, Pp:585-661.

Bogdanov S, Bankova V (2015) Propolis: Origin, Production, Composition. Propolis Book, [www.Bee-Hexagon.Net](http://www.Bee-Hexagon.Net) (21/10/2016).

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.

Boyanova L, Gergova G, Nikolov R et al (2005) Activity of Bulgarian propolis against 94 helicobacter pylori strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *Journal of Medical Microbiology* 54: 481-483.

Bradbear N (2009) Bees And Their Role In Forest Livelihoods: A Guide To The Services Provided By Bees And The Sustainable Harvesting, Processing And Marketing Of Their Products. *Non-Wood Forest Products*. Fao, <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/012/i0842e/i0842e00.pdf> (05/05/2017).

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.

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 Chemistry and Toxicology* 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.

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.

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.

Celemlı OG, Hatjina F, Charistos L (2013) More insight into the chemical composition of greek propolis; differences and similarities with turkish propolis. *Zeitschrift Für Naturforschung C* 68: 11-12.

Chan GCF, Cheung KW, Sze DMY (2013) The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 44: 262-273.

Chao CL, Weng CS, Chang NC 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.

Chrzasci I (2009) Analysis of biologically active stilbene derivatives. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 39 (2): 70-80.

Chung TW, Moon SK, Chang YC 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(2): 110-111.

Cragg GM, Newman DJ (2013) Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1830: 3670-3695.

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 İncelenmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya.

David EB, De Carvalho TB, Oliveira CMBD et al (2012) Characterisation of protease activity in extracellular products secreted by giardia duodenalis trophozoites treated with propolis. *Natural Product Research* 26: 370-374.

De Barros MP, Lemos M, Maistro EL et al (2008) Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in brazilian green propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 120: 372-377.

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 Campos R, Paulino N, Da Silva C et al (1998) Anti-hyperalgesic effect of an ethanolic extract of propolis in mice and rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 50: 1187.

De Castro S (2001) Propolis: Biological And Pharmacological Activies. 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.

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.

Doğanay A, Aydın L, Girişgin AO, Güneş ME (2017) Genel Arıcılık. Editör: Doğanay A, Aydın L, Bal Arısı Yetiştiriciliği Ürünleri Hastalıkları, 1. Baskı, Dora Basım-Yayın Dağıtım, S:20-151.

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-Ghazaly MA, Rashed RR, Khayyal MT (2011) Anti-ulcerogenic effect of aqueous propolis extract and the influence of radiation exposure. *International Journal of Radiation Biology* 87: 1045-1051.

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.

Fedakar P (2015) Türk Kültüründe Arı ve Bal. Editör: Akçiçek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 1-6.

Frémont L (2000) Biological effects of resveratrol. *Life Sciences* 66: 663-673.

Fu JY, Xia Y, Zheng Y (2004) Antimutagenicity of propolis against some mutagens in vivo and in vitro. *Biomedical and Environmental Sciences* 17: 469-475.

Fuliang H, Hepburn H, Xuan H et al (2005) Eeffects 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.

Gencay Ö (2010) Tekirdağ Bölgesi Propolis Örneklerinin Flavonoid, Karboksilik Asit ve Türevlerinin İzolasyon Yöntemlerinin Geliştirilmesi ve Mikroskopik Analizi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi.

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)

Gilani AH (2002) Protective effect of rutin on paracetamol-and ccl 4-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia* 73: 557-563.

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.

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.

Gupta RK (2014) Taxonomy And Distribution Of Different Honeybee Species. Editör: Gupta RK, Reybroeck W, Van Veen JW, Gupta A, *Beekeeping For Poverty Alleviation and Livelihood Security*, Springer, New York, Pp: 63-104.

Gupta RK, Khan MS, Srivastava RM, Goswami V (2014) History Of Beekeeping In Developing Wolrd. Editör: Gupta RK, Reybroeck W, Van Veen JW, Gupta A, *Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security*, Springer, New York, Pp: 3-62.

Gupta RK, Reybroeck W, Deawaele M, Bouters A (2014) Bee Products: Production And Processing. Editor: Gupta RK, Reybroeck W, Van Veen JW, Gupta A, Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security, Springer, New York, Pp: 599-636.

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(2): 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(3): 233-240.

He S, Wu B, Pan Y et al (2008) Chunganenin: An unusual antioxidative resveratrol hexamer from *Vitis chunganensis*. *Journal of Organic Chemistry* 73(14): 5233-5241.

Hegazi AG (1998) Propolis: an overview. *Journal of Bee In-Formed* 5: 22-23  
Vol 6: 23-28.

Hegazi AG (2012) Medical importance of bee products. *Uludag Bee Journal* 12(4): 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.

Hellner M, Winter D, Von Georgi R et al (2008) Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 5: 475-479.

Herrera CL, Fritz O, Montenegro G et al (2010) Propolis decreases diet-induced hepatic steatosis in mice. *International Journal of Morphology* 28: 75-84.

Hickman JA (1992) Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer and Metastasis Reviews* 11: 121-139.

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 CC, Lin SS, Chou MY et al (2005) Effects of CAPE-like compounds on hiv replication in vitro and modulation of cytokines in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56: 372-379.

Huang S, Zhang CP, Wang K et al (20014) 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.

Isla M, Dantur Y, Salas A et al (2012) Effect of seasonality on chemical composition and antibacterial and anticandida activities of argentine propolis. Design Of A Topical Formulation. *Natural Product Communications* 7: 1315-1318.

Ito H, Sun XL, 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.

Jain S, Rai R, Sharma V et al (2014) Propolis in oral health: a natural remedy. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* 2 (1): 90-94.

Jang M, Cai L, Udeani GO et al (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275: 218–220.

Jeng SN, Shih Mk, Kao CM et al (2000) Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food and Chemical Toxicology* 38: 893-897.

Ji HF, Li XJ, Zhang HY (2009) Natural products and drug discovery. *Embo Reports* 10: 194-200.

Junior OD, Andreucci VC, Da Silva et al (2004) Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of a sample of Brazilian propolis. *Acta Farmaceutica Bonaerense* 23: 285-291.

Kamburoğlu K, Özen T (2011) Analgesic effect of anatolian propolis in mice. *Agri* 23: 47-50.

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.

Kardar MN, Zhang T, Coxon GD et al characterization of triterpenes and new phenolic lipids in Cameroonian propolis. *Phytochemistry* 106: 156-163.

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

Khayyal M, El-Ghazaly M, El-Khatib A et al (2003) A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17: 93-102.

Koc AN, Silici S, Mutlu-Sarıgüzel 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).

Krol W, Bankova V, Sforcin JM et al (2013) Propolis: Properties, application, and its potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2013, 2 pages.

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.

Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y et al (1999) Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology* 64: 235-240.

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

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 CF, Lin CH, Lin CC et al (2005) Protective effect of propolis ethanol extract on ethanol-induced renal toxicity: An in vivo study. *The American Journal of Chinese Medicine* 33: 779-786.

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- $\alpha$ -dependent and estrogen receptor- $\alpha$ -independent mechanisms. *Molecular Cancer Therapeutics* 7: 2096-2108.

Lopes F, Bankova V, Sforcin J (2013) 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.

Loureiro EM, Galbiati C (2013) Evaluation of the influence of seasonality and landscape on the physicochemical characteristics of propolis. *Food Science and Technology (Campinas)* 33: 790-795.

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.

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

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(5): 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(1): 230-242.

Marais JP, Deavours B, Dixon RA, Ferreira D (2006) The Stereochemistry Of Flavonoids. Ed: Grotewold E, In *The Science Of Flavonoids*. Springer, New York, Pp 1-46.

Marcucci M (1996) Biological And Therapeutic Properties Of Chemical Propolis Constituents. *Química Nova* 19: 529-536.

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

Marcucci Mc, Rodrigez J, Ferreres et al (1998) Chemical composition of brezilian propolis from sao paulo state. *Zeitschrift für Naturforschung C. A Journal of Biosciences* 53: 117-125.

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.

Márquez 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- $\kappa$ 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.

Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I et al (2001) Antioxidant constituents from rhubarb: structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 9: 41-50.

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.

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.

Narayana KR, Reddy MS, Chaluvadi MR et al (2001) Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology* 33: 2-16.

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, Bhadauria M, Shukla S et al (2008) pharmacological intervention of tiferron and propolis to alleviate beryllium-induced hepatorenal toxicity. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 22: 403-415.

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.

Oruç HH, Güneş ME, Aydın L, Girişgin AO (2017) 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(1):35-43.

Oruç HH, Sorucu A, Ünal HH et al (2017) 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.

Paintz M, Metzner J (1979) On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. *Die Pharmazie* 34: 839-841.

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

Papachroni D, Graikou K, Kolasec İ et al (2014) Phytochemical analysis and biological evaluation of selected african propolis samples from Cameroon and Congo. *Natural Product Communications* 9 (0): 1-2.

Park YK, Alencar SM, Agular CL (2002) Botanical origin and chemical composition of Brezilian propolis. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 50(9):2502-2506.

Parolia A, Kundabala M, Rao N et al (2010) A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with propolis, mineral trioxide aggregate and dycal. *Australian Dental Journal* 55: 59-64.

Patricio E, Cruz-López L, Maile R et al (2002) The propolis of stingless bees: Terpenes from the tibia of three frieseomelitta species. *Journal of Insect Physiology* 48: 249-254.

Paulino N, Teixeira C, Martins R et al (2006) Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Medica* 72: 899-906.

Pellati F, Orlandini G, Pinetti D, et al (2011) HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS/MS methods for metabolite profiling of propolis extracts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55: 934-48.

Pessolato AGT, Dos Santos Martins D, Ambrósio CE et al (2011) Propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats. *Burns* 37: 1192-1201.

Petrova A, Popova M, Kuzmanova C et al (2010) New biologically active compounds from Kenyan propolis. *Fitoterapia* 81: 509-14.

Phillipson JD (2001) *Phytochemistry and medicinal plants*. *Phytochemistry* 56: 237-243.

Piccinelli AL, Lotti C, Campone L et al (2011) Cuban and Brazilian red propolis: botanical origin and comparative analysis by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 59: 6484–6491.

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 propolisi 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. *Biomedical Research International*, Volume 2013, 9 Pages.

Rice-Evans C, Miller N, Paganga G (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science* 2: 152-159.

Rodríguez 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.

Rushdi A, Agdaba N, Bayaqoob et al (2014) Characteristic and chemical composition of propolis from ethiopia. *Springer Plus* 3: 253.

Salatino A, Teixeira Ew, Negri G et al (2005) Origin and chemical variation of brazilian propolisi. *eCam* 2(1):33-38

Salwani I, Shehul A, Rohin MAK et al (2015) Antifungal, characteristic properties and composition of bee glue (propolis). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7(3): 1992-1996.

Santos VR (2002) Propolis: Alternative Medicine for the Treatment of Oral Microbial Diseases. Additional information is available at the end of the chapter <http://dx.doi.org/10.5772/54003> (05/04/2017).

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.

Sathiavelu 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.

Sawaya ACHF, Souza KSS, Marcucci MC et al (2004) Analysis of the composition of Brazilian propolisi extracts by chromatography and the evaluation of their in vitro activity against gram positive bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology* 35: 104-109

Sawicka D, Car H, Borawska MH et al (2012) The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 50: 25-37.

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.

Serra Bonvehi J ve Ventura Coll F (2000) Study on propolis quality from China and Uruguay. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 55: 778-784.

Seven I, Aksu T, Tatlı Seven P (2007) Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 18(2):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 of flavonoids in therapeutics. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines* 3: 1-18.

Silici S (2015) Sağlıklı Yaşamada Propolisin yeri. Editör: Akççek E, Yücel B, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, Sida Medya, İzmir, s: 125-131.

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.

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 (2): 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.

Suleman T, Vuuren SV, Sandasi M et al (2015) Antimicrobial activity and chemometric modelling of South African propolis. *Journal of Apply Microbiology* 119: 981-90.

Symonowicz M, Kolanek M (2012) Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology and Food Science*, 76.

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(4):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.

Tiveron AP, Rosalen PL, Franchin M et al. (2016) Chemical characterization and antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of south Brazilian organic propolis. *PLoS ONE* 11 (11): e0165588. doi:10.1371/journal.pone.0165588.

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.

Trusheva B, Popova M, Bankova V et al (2006) Bioactive constituents of Brazilian red propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 3: 249-254.

Ukolo JW, Kiiyukia C, Kenji GM (2013) Antioxidative and radical scavenging activities of propolis extracts in food models. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development* 13: 7273-87.

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.

Vatansever Hs, Sorkun Ks, Gurhan Id et Al (2010) Propolis From Turkey Induces Apoptosis Through Activating Caspases in Human Breast Carcinoma Cell Lines. Acta Histochemica 112: 546-556.

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.

Vermeris W, Nicholson RL (2007) Phenolic Compound Biochemistry, Springer Science & Business Media, New York Pp 1-256.

Wagh Vd (2013) Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. Advances in Pharmacological Sciences Volume 2013, 11 Pages.

Wahle KW, Brown I, Rotondo D, Heys SD (2010) Plant Phenolics In the Prevention and Treatment Of Cancer. In Bio-Farms For Nutraceuticals. Edn, Springer, New York, pp 36-51.

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.

Wilson RC, Márcio LAES, Rodrigo CSV, Sérgio RA, Jairo KB (2012) Lignans: Chemical And Biological Properties. Editör: Rao V, Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health. Intech, [Http://Www.Intechopen.Com/Books/Phytochemicals-A-Global-Perspective-Of-Their-Role-Innutrition-And-Health/Lignans-Chemical-And-Biological-Properties](http://www.intechopen.com/books/phytochemicals-a-global-perspective-of-their-role-in-nutrition-and-health/lignans-chemical-and-biological-properties), (28/04/2017).

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(2):272-278.

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.

Zhang T, Omar R, Siheri W et al (2014) Chromatographic analysis with different detectors in the chemical characterization and dereplication of African propolis. *Talanta* 120:181-190.



## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

### A

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AD: Adana

Ag: Gümüş

Al: Alüminyum

AP: Apigenin

AV-1: Artvin-1

AV-2: Artvin-2

### B

Ba: Baryum

BR: Bursa

### C

Ca: Kalsyum

CAPE: Kafeik asit fenetil ester

Cd: Kadmiyum

CE: Capillary Electrophoresis (Kapiller Elektroforez)

CK: Çanakkale

Co: Kobalt

CR: Krisin

Cr: Krom

Cu: Bakır

### D

DMSO: Dimetilsülfoksit

DNA.: Deoksiribo Nükleik Asit  
DRC: Democratic Republic of Congo (Kongo Demokratik Cumhuriyeti)

## **E**

EGKG: Epigallokateşin gallat  
ELSD: Evaporative Light Scattering Detection (Evaporatif Işık Saçılma Dedektörü)  
EŞ: Eskişehir

## **F**

Fe: Demir  
FR: Ferulik asit

## **G**

g: Gram  
GAL: Galik asit  
GC-MC: Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi)

GL: Galangin

## **H**

HİV: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü)  
HP: Hewlett Packard  
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**

IL-6 :	İnterleukin-6
IL-8 :	İnterleukin-8
IP:	Isparta
IR:	İnfra-Red (Kızılötesi)
İFR:	İsoferulik asit

### **K**

K:	Potasyum
KA:	Kafeik asit
KF:	Kaemferol
KK:	Kırklareli
KN:	Konya
Kpa:	Kilopaskal
KPEE :	Kuru propolis-etanol ekstraktı
KR:	Kırıkkale

### **L**

LC-DAD-HRMS:	Liquid Chromatography-Diode Array Detector-High Resolution Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Diyot Dizi Dedektörü-Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
LC-MS:	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
LC-UV:	Liquid Chromatography-UltraViolet detection (Sıvı Kromatografi - Ultraviyole Dedektörü)
LOD:	Limit of Detection (Dedeksyon Sınırı)
LOQ:	Limit of Quantification (Nicelleştirmenin Sınırı)

### **M**

m:	Metre
Mg:	Magnezyum

ml:	Mililitre
ML:	Muğla
mm:	Milimetre
Mn:	Mangan
Mo:	Molibden
MR:	Mersin
MS:	Milatan sonra
µg:	Mikrogram
µl:	Mikrolitre
<b><u>N</u></b>	
Na:	Sodyum
Ni:	Nikel
nm:	Nanometer
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
NO:	Nitri oksit
No:	Numara
NR:	Naringenin
<b><u>P</u></b>	
Pb:	Kurşun
PEE:	Propolis-Etanol Ekstraktı
PDA:	Photo-Diode Array
PN:	Pinosembrin
PVDF:	Polivinil Diflorür
<b><u>Q</u></b>	
QE:	Kuersetin

## **R**

R <sup>2</sup> :	Korelasyon Katsayısı
RNA:	Ribo-Nükleik Asit
RP-HPLC- UV:	Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography-Ultra Violet (Ters Fazlı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Ultra Viyole)
RP-HPLC:	Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (Ters Fazlı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
RP-HPTLC:	Reverse Phase High Performance Thin Layer Chromatography (Ters Fazlı Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi)
RT:	Rutin trihidrat.
RZ:	Rize

## **S**

SA:	Sinamik asit
Si:	Silisyum
Sn:	Kalay
Sr:	Stronsiyum
SV:	Sivas

## **T**

Ti:	Titanyum
TLC:	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TNF $\alpha$ :	Tumor Necrosis Factor Alpha (Tümör Nekroz Faktörü Alfa)

## **U**

UK:	United Kingdom (Bileşik Krallık)
USA:	United States of America
UV-VIS:	UltraViolet-Visible (Ultraviyole-Görünür)

**V**

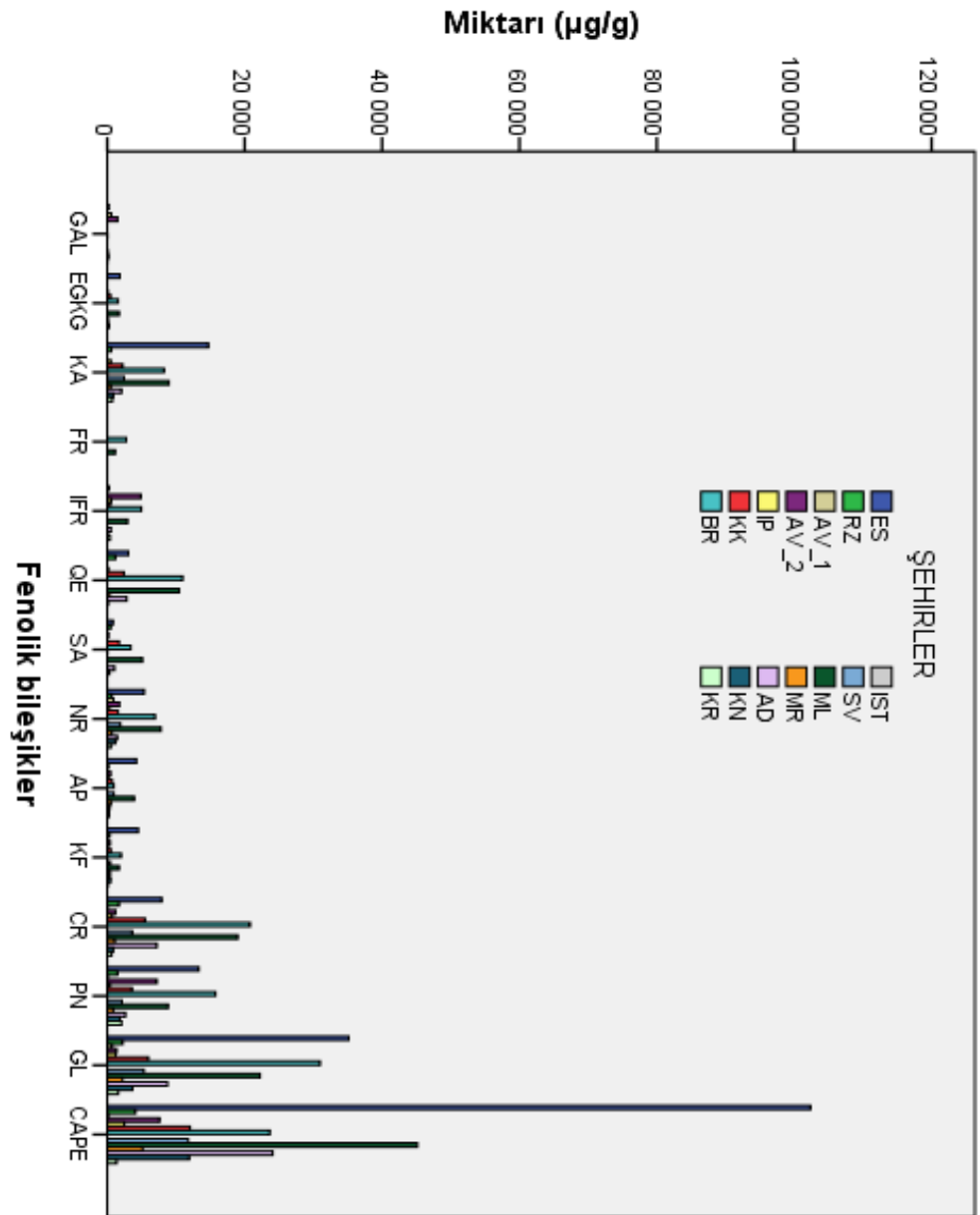
v:	Volume (Hacim)
Vb:	Ve Benzeri
Zn:	Çinko
%:	Yüzde
°C:	Degree Centigrade (Derece Santigrat)





## 8. EKLER

**Ek 1.** Türkiye'deki propolislerde fenolik bileşiklerin varlığı ve miktarındaki farklılıklar.



**Ek 2. Türkiye propolisi fenolik maddeler miktarları ( $\mu\text{g/g}^*$ ).**

Fenolik bileşikler	Toplam	Ortalama	Minimum	Maksimum
GAL	2569,5	183,5	0	1469,1
EGKG	6133,3	438,1	0	1825,3
KA	42035,1	3002,5	0	14729,9
FR	3887,8	277,7	0	2756,3
İFR	15171,4	1083,7	0	4973,0
QE	31642,5	2260,2	0	10962,3
SA	13100,1	935,7	0	5090,5
NR	31174,4	2226,7	17,9	7808,7
AP	13133,4	938,1	0	4231,3
KF	11603,8	828,8	4,7	4508,6
CR	70409,3	5029,2	0	20799,3
PN	60325,5	4309,0	0	15761,9
GL	121516,7	8679,8	0	35142,2
CAPE	251919,2	17994,2	0	102382,4
RT	0	0	0	0

\*KPEE'nin içerisindeki fenolik bileşiklerin miktarları.  
0: Tespit edilemedi.

**Ek 3. Çin propolisi fenolik maddeler miktarları ( $\mu\text{g/g}^*$ ).**

Fenolik bileşikler	Toplam	Ortalama	Minimum	Maksimum
GAL	3510,57	1170,19	0	3510,57
EGKG	0	0	0	0
KA	4759,01	1586,34	0	4750,24
FR	0	0	0	0
İFR	3590,65	1196,88	0	3590,65
QE	1949,18	649,73	0	1949,18
SA	3294,5	1098,17	0	3249,32
NR	2744,97	914,99	0	2744,97
AP	3475,85	1158,62	0	3475,85
KF	2525,51	841,84	0	2525,51
CR	22411,44	7470,48	49,52	22292,65
PN	9704,1	3234,7	23,67	9649,96
GL	67263,69	22421,23	27,54	67193,44
CAPE	6949,25	2316,42	39,14	6854,43
RT	0	0	0	0

\*KPEE'nin içerisindeki fenolik bileşiklerin miktarları.  
0: Tespit edilemedi.

**Ek 4:** Brezilya propolisi fenolik maddeler miktarları ( $\mu\text{g/g}^*$ ).

Fenolik bileşikler	Toplam	Ortalama	Minimum	Maksimum
GAL	116,1	58,1	0	116,1
EGKG	88,9	44,4	0	88,9
KA	1018,3	509,1	0	1018,3
FR	0	0	0	0
İFR	0	0	0	0
QE	0	0	0	0
SA	182,5	91,3	0	182,5
NR	414,1	207,1	0	414,1
AP	301,9	150,9	0	301,9
KF	181,7	90,9	0	181,7
CR	2364,9	1182,4	0	2364,9
PN	987,6	493,8	0	987,64
GL	5617,1	2808,5	0	5617,1
CAPE	2078,9	1039,4	0	2078,9
RT	0	0	0	0

\*KPEE'nin içerisindeki fenolik bileşiklerin.

0: Tespit edilemedi.

**Ek 5:** Burundi propolisi fenolik maddeler miktarları ( $\mu\text{g/g}^*$ ).

Fenolik bileşikler	Toplam	Ortalama	Minimum	Maksimum
GAL	1081	180	0	832
EGKG	0	0	0	0
KA	0	0	0	0
FR	0	0	0	0
İFR	0	0	0	0
QE	0	0	0	0
SA	0	0	0	0
NR	0	0	0	0
AP	0	0	0	0
KF	0	0	0	0
CR	0	0	0	0
PN	0	0	0	0
GL	0	0	0	0
CAPE	0	0	0	0
RT	0	0	0	0

\*KPEE'nin içerisindeki fenolik bileşiklerin miktarları.

0: Tespit edilemedi.

## 9. TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ başta olmak üzere Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Songül SONAL'a ve Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat CENGİZ'e teşekkürü bir borç bilir ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarında ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana yardımcı olan her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen doktora öğrencisi Meltem ÇAYCI'ya, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Tuğba TAŞOVA'ya, Yüksek Lisans eğitimim süresince çalışmalarında yardımcı olan maddi ve manevi olarak desteğini hiç esirgemeyen kıymetli arkadaşım yüksek lisans öğrencisi Ayşe Sena KILIÇ'a çok teşekkür ediyorum.

Burs veren Yurtdışı Türkiye Bursları (YTB) kurumuna teşekkür ederim.

Son olarak tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman güvenen, maddi ve manevi destekleri ile hep yanımda olan annem Hindu SİMBAKİRA başta olmak üzere diğer aile üyelerinden Dr. Asmin HASSAN'a, Prof. Dr. Eugene NDİRAHİSHA'ya, Prof. Dr. Juma SHABANİ'ye, Dr. Ir. Saidi KİBEYA'ya ve Ir. Ramadhan Mutembeka'ya ayrıca çalışmalarında ve tez yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen eşim Suwadu BUGOMA'ya, moral ve motivasyon kaynağım olan oğlum Akmal Rayhan KAZE'ye, kardeşlerime ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Ramadhani NYANDWİ

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Burundi'nin Rumonge şehrinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Rumonge'de tamamladım. 2009 yılında Ruanda Cumhuriyeti'ndeki bulunan Ruanda Üniversitesi (Ex-National University of Rwanda) Tıp Fakültesi, Eczacılık Bölümüne girdim ve 2013 yılında bu bölümden mezun oldum. 2013-2014 yılında Eczacı olarak Rumonge'de bulunan Pharmacie İwacu'da çalıştım. Ağustos 2014 yılında Türkiye Bursu kazandım ve 2014-2015 yılında Ankara Üniversitesi Yabancı Diller Eğitim Merkezi, Bursa şubesinde Türkçe eğitimi aldım. 2015 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladım. 2015 yılında evlendim ve 9 aylık bir erkek çocuk babasıyım.