

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI ÇÖZÜCÜLERLE HAZIRLANAN PROPOLİS
ÖZÜTLERİ İLE PROPOLİS TİCARİ ÜRÜNLERİNİN
BİYOAKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Nur Seda ŞAHİN**

**Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Şubat 2019
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI ÇÖZÜCÜLERLE HAZIRLANAN PROPOLİS
ÖZÜTLERİ İLE PROPOLİS TİCARİ ÜRÜNLERİNİN
BİYOAKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Nur Seda ŞAHİN**

**Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından FYL-2016-6958 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Şubat 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Nur Seda ŞAHİN



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Farklı Çözücülerle Hazırlanan Propolis Özütleri İle Propolis Ticari Ürünlerinin Biyoaktivitesinin Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

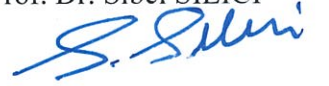
Hazırlayan

Nur Seda ŞAHİN



Danışman

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ



Tarımsal Biyoteknoloji ABD Başkanı

Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ danışmanlığında **Nur Seda ŞAHİN** tarafından hazırlanan **“Farklı Çözücülerle Hazırlanan Propolis Özütleri İle Propolis Ticari Ürünlerinin Biyoaktivitesinin Belirlenmesi”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tarımsal Biyoteknoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

11/02/2019

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Üye : Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Duran ÖZKÖK

ONAY:

Butezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 12/03/2019 tarih ve 2019/21-02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, gerek akademik gerekse sivil hayatta, yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bu günlere gelmemde katkı sahibi sayın hocam Prof. Dr. Sibel SİLİCİ ‘ye

Deneysel çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardım ve emeğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Duran ÖZKÖK hocama,

Çalışmalarım süresince benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen, hayatımın her evresinde sabır göstererek beni daima destekleyen aileme ve sevgili Burak Emre GÖKDEMİR’ e

Ayrıca; bu tez çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne (Proje No: FYL-2016-6958) en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nur Seda ŞAHİN

Kayseri, Şubat 2019

FARKLI ÇÖZÜCÜLERLE HAZIRLANAN PROPOLİS ÖZÜTLERİ İLE PROPOLİS TİCARİ ÜRÜNLERİNİN BİYOAKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Nur Seda ŞAHİN

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2019
Danışmanlar: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

ÖZET

Propolis bal arılarının özellikle kavak ağacı tomurcuklarından topladıkları reçineye balmumu ve arı salgılarını katmak suretiyle kovanda hijyen sağlama ve yapı malzemesi olarak kullandığı reçine içeriği yüksek bir arı ürünüdür. Propolis ham haliyle gıda ve eczacılık sektöründe kullanılmadığından genellikle etil alkol, propilen glikol ve gliserol ile özütlenmektedir. Ancak alkolün dini sebeplerle, alkol intoleransı olanlarda ve çocuklarda kullanımının sınırlandırılması nedeniyle araştırmacılar yeni çözücüler bulma arayışına girmiştir. Bu çözücülerden biri de zeytinyağıdır. Bu nedenle bu çalışmada, farklı özellikte zeytinyağı ile (rafine, rıvyera, rafine) ile farklı konsantrasyonda propolis numuneleri kullanılarak hazırlanan propolis zeytinyağı ekstraksiyonlarının toplam fenolik madde içeriği Folin Ciocalteu yöntemi ile antiradikal aktivitesi DPPH metodu ile ve antioksidan içerikleri fosfomolibdenum testi ile belirlenmiştir. Ayrıca farklı çözücülerle (alkol, propilen glikol ve su) hazırlanan ekstraktlarında aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Bu çözücülerle hazırlanan propolis ekstraktlarında toplam fenolik madde içeriği sırasıyla; 2011.12 mgGAE/100 g, 2156.63 mgGAE/100 g, 89.42 mgGAE/100 g olarak tespit edilmiştir. Laboratuvar ortamında hazırlananlar dışında ticari olarak piyasada satılan propolis ürünlerinin de aktivitesi tespit edilmiştir. Farklı özellikte zeytinyağları ile hazırlanan propolis özütlerinin toplam fenolik madde içeriği rafine için 462.03-1650.98, rafine için 633.76-2064.74 ve rıvyera için 725.61-1780.49 mgGAE/100 g aralığında tespit edilmiştir. Piyasadan temin edilen ticari ürünlerinde toplam fenolik madde içeriği; 46.37-375.63 mgGAE/100 g aralığında, aktioksidan aktivitesi; 19.19-44.29 mg AAE/g aralığında, antiradikal aktivitesi ise; 32.09-74.52 % inhibisyon aralığında tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Propolis, zeytinyağı, ekstraksiyon, farklı çözücüler

**DETERMINATION OF BIOACTIVITY OF PROPOLIS EXTRACTS
PREPARED WITH DIFFERENT SOLVENTS WITH PROPOLIS
COMMERCIAL PRODUCTS**

Emre TOSUN

**Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Master Thesis, February 2019
Supervisor: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

ABSTRACT

Propolis honey bees, especially poplar buds of buds collected from the buds by adding wax and bee secretion hygiene in the hive and used as a building material is a high bee product. Since Propolis is not used in the food and pharmacy sector in its crude form, it is usually extracted with ethyl alcohol, propylene glycol and glycerol. However, due to limitation of alcohol use for religious reasons, alcohol intolerance and children, researchers have sought to find new solvents. One of these solvents is olive oil. Therefore, in this study, the total phenolic content of the propolis olive oil extractions prepared by using different concentrations of propolis samples with olive oil (cold pressed, riviera, refined) was determined by Folin Ciocalteu method, antiradical activity by DPPH method and the antioxidant contents were determined by phosphomolibdenum test. In addition, the activities of the extracts prepared with different solvents (alcohol, propylene glycol and water) were compared. Apart from those prepared in laboratory, the activity of commercially available propolis products was determined. The total phenolic content of propolis extracts prepared with olive oils was determined as 462.03-1650.98 for refining, 633.76-2064.74 for cold extrusion and 725.61-1780.49 mgGAE / 100 g for rivyera. Total phenolic content in commercially available commercial products; Antioxidant activity in the range 46.37-375.63 mgGAE / 100 g; 19.19-44.29 mg AAE / g in the range, antiradical activity; 32.09-74.52% inhibition range.

Key words: Propolis, olive oil, extraction, different solvents

İÇİNDEKİLER

FARKLI ÇÖZÜCÜLERLE HAZIRLANAN PROPOLİS ÖZÜTLERİ İLE PROPOLİS TİCARİ ÜRÜNLERİNİN BİYOAKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLOLAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
 GİRİŞ	 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Genel Bilgiler	3
1.2. Propolis	3
1.3. Propolisin Fiziko-kimyasal Özellikleri.....	4
1.4. Propolisin Biyolojik Aktivitesi	6
1.5. Propolisin Etkinlik Değerlendirmeleri.....	9
1.5.1. Antioksidan Aktivitesi.....	9
1.5.2. Antimikrobiyal Etkinliği.....	9
1.5.3. Anti-inflamatuar Aktivitesi	10

1.5.4. Antikarsinojenik Aktivitesi	10
1.5.5. Antiviral Aktivitesi	11
1.5.6. İmmüno-modülatör Aktivitesi.....	11
1.5.7. Yara İyileşmesi ve Cilt Korunması	12
1.5.8. Yan Etkileri.....	12

2. BÖLÜM

YÖNTEM ve MATERYAL

2.1. Propolis Numuneleri	13
2.2. Propolis-Zeytinyağı Ekstraksiyonlarının Hazırlanışı.....	14
2.3. Hekzan Yıkaması Aşaması.....	15
2.4. Toplam Fenolik Madde Tayini	16
2.5. Antiradikal Aktivite Tayini.....	17
2.6. Toplam Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi	17

3. BÖLÜM

BULGULAR ve TARTIŞMA.....	19
----------------------------------	-----------

4. BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER.....	25
KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ.....	47

KISALTMALAR

CAPE	Kafeik asit fenetil ester
CNS	Merkezi sinir sistemi
DPPH	1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl
EEP	Propolisin etanol ekstraktı
Fe	Demir
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IFN	İnterferon
IL-2	İnterlökin-2
IL-7	İnterlökin-7
K	Potasyum
LC MS/MS	Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi
MFC	Minimum fungusidal konsantrasyon
Mg	Magnezyum
Mn	Manganez
Na	Sodyum
NOAEL	Gözlemlenmeyen yan etki seviyesi
OEP	Propolisin zeytinyağı ekstraktı
ORAC	Oksijen radikali absorbans kapasitesi
PEG	Polietilen glikol
PG	Propilen glikol
ROS	Reaktif oksijen türleri
TNF	Tümör nekroz faktörü
WEP	Propolisin su ekstraktı
Zn	Çinko

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ticari Propolis Numuneleri.....	14
Tablo 2. Propolis özütü ve zeytinyağı karışımlarının biyoaktif özellikleri	26
Tablo 3. Propolis içeren ticari ürünlerin biyoaktif özellikleri	27
Tablo 4. Farklı çözücülerin propolisin antioksidan aktivitesi üzerine etkileri	27
Tablo 5. Ticari zeytinyağlarının toplam fenolik madde içeriği	28



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Toz haline getirilmiş propolis numuneleri.....	13
Şekil 2. Propolisin magnetik karıştırıcı ile çözülmesi	14
Şekil 3. Propolisin filtrasyonu	15
Şekil 4. Hekzan yıkaması sonucu faz oluşumu.....	16



GİRİŞ

Propolis, bal arıları (*Apis mellifera L.*) tarafından farklı bitki kaynaklarından toplanan, yoğunluklu olarak reçine ve bal mumu içeren sıcak ortamda yapışkan bir arı ürünüdür [1]. Arılar, davetsiz misafirlerin girmesini önlemek, kovan içinde sabit bir iç sıcaklığı korumak, aseptik bir ortamın elde edilmesine katkıda bulunmak ve genel olarak kovayı yaygın mikrobiyal enfeksiyonlardan korumak için ve kovadaki açıklıkları kapatmak için propolis kullanır [2-5]. Propolis, arıların patojenik mikroorganizmalara karşı en önemli kimyasal silahı olup, çok eski zamanlardan beri halk sağlığında kullanılmaktadır [6,7]. Tarihte ilk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılan propolis, sahip olduğu özelliklerinden dolayı 1960'ların sonundan itibaren bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve günümüze kadar propolisin tedavi amaçlı kullanımı, farmakolojisi, biyolojik aktiviteleri ve kimyasal yapısı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır [1]. Bu çalışmalar propolisin antimikrobiyal, antiülser, anestezi, antioksidan, antiinflamatuar, antihepatotoksik, immünstimülan, immünmodülatör ve antikarsinojenik gibi birçok etkilerini ortaya koymuştur [8-15]. Arılar propolisi kovan içerisinde, duvarlardaki delik ve çatlakları kapatmak, petekleri tamir etmek, kovan içinde ölen ancak kovan dışına taşınamayan arı ve diğer canlıların vücutlarının mumyalamasını sağlamak, bunların çürüyüp mikroorganizma üremelerini engellemek, yavru yetiştirme dönemlerinde yarı ve çatlaklardan suyun buharlaşıp kaybolmasını engelleyerek kovan içi olması gereken nem oranını koruyabilmek, kovan giriş deliğini küçültmek, kovanın dezenfekte edilmesini sağlamak gibi amaçlarla kullanılmaktadırlar. Propolisin rengi bitki kaynağına bağlı olarak sarı, yeşil ve koyu kahverengiye kadar değişim göstermektedir. Propolis, eter, kloroform, aseton ve diğer organik çözücülerde kısmen, %95'lik etil alkolde büyük ölçüde erimekte, suda ise daha az çözülme göstermektedir. Propolis, tıbbi ve farmakolojik alanda %70'lik alkolde erimiş çözelti olarak kullanılmaktadır [16]. Yapısında birçok ilacın aktif maddesi olan flavonoidler, antioksidanlar, antibiyotik, antimikotik, antiviral etkili maddeler bulundurmaktadır. Bu

maddelerin miktar ve dağılımları ile farmakolojik özellikleri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur [1,16]. Propolisin kimyasal bileşimi; toplandığı bitki, coğrafik bölge, mevsim ve arıların cinsi gibi koşullardan etkilenmekte ve buna bağlı olarak biyolojik aktivitesi değişmektedir [17]. Bu çalışmada, farklı üretim özelliğinde ve konsantrasyonda zeytinyağı kullanılarak hazırlanan propolis özütü ile farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan propolis örnekleri ve ticari olarak satılan bazı propolis örneklerinin biyoaktif özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Genel Bilgiler

Bal arılarından elde edilen ancak tüketiciler tarafından çok fazla bilinmeyen ürünlerden olan propolis ile birlikte arısütü, arı ekmeği, apilarnil, polen ve arı zehri sağlık, gıda, kozmetik sektörü ve farmakolojik yönden büyük ilgi uyandırmakta olup farklı formülasyonlarda ticari kullanımları giderek artmaktadır. Bu ürünler için en kritik nokta klinik standardizasyonudur ancak çoğu ürünün botanik orijine göre kimyasal yapısının değişmesi bu noktada sınırlamalar getirmektedir. [17]. Diğer arı ürünlerine benzer şekilde direk gıda olarak tüketilmeyen propolis karbonhidrat, protein ve lipitlerce zengin değildir.

1.2. Propolis

Propolis, bal arılarının bitkilerin tomurcuk ve diğer dokularından toplayarak balmumu ve tükürükle karıştırıp, kovan tamir malzemesi ve dezenfektan olarak kullandıkları yumuşak, reçineli bir maddedir. Propolis, genellikle farklı bitki türlerinden arıların biriktirdiği reçineli maddeye atıfta bulunan “arı tutkalı” olarak ta bilinir. “Propolis” kelimesi, Yunanca “pro” ve “polis” kelimelerinden oluşur ve şehir ya da topluluğun savunulması anlamına gelir [18]. Propolis, deliklerin ve çatlakların kapatılmasında ve kovanın yeniden yapılandırılmasında işlev görür. Aynı zamanda kovanın iç yüzeyini dezenfekte etmek, kovanın iç sıcaklığını (35°C) korumak için kullanılır. Propolis ısındığında genellikle yumuşak ve yapışkan bir hal alır [19]. Ham halde kullanılması zararlıdır çünkü bal arıları etrafta toplayacak yeterli kaynak bulamadıkları takdirde alfalt boya vb. insan sağlığını tehdit edecek kimyasal içeriklere yönelmektedirler bu nedenle kimyasal yapısı aydınlatılmaksızın ham propolisin kullanılmaması gerekmektedir.

1.3. Propolisin Fiziko-kimyasal Özellikleri

Propolis 10°C nin altında sert ve kırılgan bir yapıda olup, derin dondurucuya konulduğu zaman katılaşır ve kolaylıkla toz haline getirilebilir. Ayrıca 80°C’de kısmen eriyen propolis, 30-40°C arasında ise yumuşak yapışkan bir kıvam alır ve yaz aylarında arıların çalışmasını güçleştirebilir. Propolisin rengi, kokusu ve biyolojik aktivitesi bitkiye, bölgeye, mevsime ve koloniye bağlı olarak değişir [20].

Propolis' in kimyasal bileşimi, coğrafi ve bitkisel kökenlerine önemli ölçüde bağlıdır. Ham propolis esas olarak reçine (%50), balmumu (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik bileşiklerden (%5) oluşmaktadır [21]. Fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehidler ve alkoller propoliste bulunan önemli organik bileşiklerdir [22]. Propoliste oniki farklı flavonoid yani; pinosebrin, asasetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, catechin, naringenin, galangin ve quercetin; iki fenolik asit, caffeic acid ve cinnamic acid ve propolis ekstraktlarında elektroforez ile resveratrol adı verilen bir stilben türevi bulunmuştur [23]. Propolis ayrıca B1, B2, B6, C ve E gibi önemli vitaminler ve magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve demir (Fe) gibi yararlı mineralleri içerir. Süşinik dehidrojenaz, glikoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz ve asit fosfataz gibi birkaç enzim de propoliste bulunur [24]. Kafeik asit fenetil ester (CAPE); Avrupa, Asya ve Amerika propolisinde bulunan önemli bir bileşiktir [25]. Brezilyalı yeşil propolis, diğer prenil sinamatik asitler ve kafeik asit türevleri ile birlikte 3,5-diprenil-4-hidroksisinnamik asit, artepilin C'nin varlığıyla karakterize edilir [26]. Diğer propolis ortak bileşenleri arasında organik asitler, ketonlar, aldehitler, hidrokarbonlar ve mineraller bulunur [27].

Reçineli yapısı gereği en önemli bileşenleri fenolik maddelerdir. Ağaçların yaprak tomurcuklarından elde edilen reçineye bal arısı tarafından balmumu ve tükürük enzimlerinden gelen glukosidaz enziminin de etkisiyle yapısı değişmektedir. Ham olarak tüketilmesi önerilmeyen propolisin ekstraksiyonu yapılır. Bunun için yaygın olarak kullanılan yöntemler; vakum distilasyon, evaporasyon, membran konsantrasyon ve liyofilizasyondur [28]. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Vakum distilasyon yöntemi vakum oluşturabilmek için yüksek miktarda enerji gerektirmektedir ve düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin kaybına neden olabilmekte ve bu moleküller

evapore olan çözücü ile uzaklaşabilmektedir. Diğer bir yöntem olan evaporasyon için kullanılan aletin fazla maliyetli olması sebebiyle özellikle ticari olarak tercih edilmemektedir. Nitekim ekstraktın 70° C' de ısıtma ile evapore edilmesi hem yüksek enerji gerektirir hem de propolisteki fenolik bileşikleri ve flavonoidlerin yapısını bozabilmektedir. Membran konsantrasyon prosesinin düşük sıcaklık, faz geçişinin olmayışı ve düşük enerji tüketimi gibi avantajları vardır. Bu prosedürün prensibinde moleküllerin selektif geçişine dayanan yarı geçirgen, polimerik ve inorganik bir membrandan geçişi sağlanmaktadır [29]. Propolisin ekstraksiyonu ile elde edilen ürün ve elde edilen özütteki fenolik madde kompozisyonunu etkileyen çok sayıda faktör vardır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, 6 farklı Brezilya yeşil propolisi test edilmiş ve en yüksek ürün maserasyon yöntemiyle elde edilirken %70 etanol kullanımı ile en fazla sayıda fenolik bileşik elde edilmiştir. Maserasyon için 10 ya da 30 gün bekletme arasında elde edilen ürün bakımından farklılık gözlenirken fenolik içeriği bakımından fark gözlenmediği gibi ışıklı ortam ya da ışıktan korumanın da önemli etkisi olmadığı bildirilmiştir [30]. Dünyada en yaygın propolis ekstraksiyonunda solvent (çözücü) olarak etilalkol kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğu propolisin etil alkol ekstraksiyonu ile elde edilen ürün ile yapılan çalışmalardır. Propolisin etanolik ekstraktı su ekstraktına göre daha fazla fenolik asit ve polar bileşik içermektedir [31]. Ancak propolisin etanolik özütünün güçlü reçinemsî tadı, bazı insanların alkole intolerans göstermesi ve yan etkileri nedeniyle araştırmacılar yeni ve doğal çözücüler arayışına girdiği de bir gerçektir. Propolisin etanolik ekstraksiyonlarından sonra bir alternatif olarak su ekstraktları yapılmıştır. Ancak araştırmacılar tarafından ekstraksiyonlarda çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Nanofiltrasyon bu yöntemlerden biridir. Örneğin Mello ve arkadaşları nanofiltrasyon yönteminin propolisin su ekstraksiyonu için en ideal yöntem olduğunu bildirmekle birlikte etanolik solüsyonun flavonoid ve toplam fenolik içeriği 69,35mg/g ve 98,74mg/g iken sulu özütünün 23.67mg/g ve 36.57mg/g bulunmuştur [28]. Nagai ve arkadaşları Brezilya propolisinin su ekstraktının 50-100 mg/mL antioksidan aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir [32]. Nakajima ve arkadaşları Brezilya yeşil propolisinin oksidatif stres kaynaklı retinal hasara karşı nöroprotektif etkisini göstermişlerdir [33]. Başka bir araştırmada propolisin su estraktında (WEP) caffeoylquinic asit türevlerinin retinal hasara karşı in vitro nöroprotektif etkisi ve bu etkinin antioksidan aktivitesi sayesinde gerçekleştiği belirtilmiştir. Propolisin topikal

olarak korneal neovaskülerizasyonda baskılayıcı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada propolis su ekstraktı siklo-oksijenaz ve lipo-oksijenaz aktivitelerini etkisiz hale getirmiştir [34]. Gülçin ve arkadaşları Türkiye’de Erzurum bölgesinden elde edilen, liyofilize edilmiş propolis su ekstraktının antioksidan aktivitesini incelemişlerdir. Propolis LC-MS/MS ile analiz edilmiş, tespit edilebilir miktarda kafeik asit, ferulik asit, siringik asit, ellagik asit, kuersetin, α -tokoferol, pyrogallol, *p*-hidroksibenzoik asit, vanilin, *p*-kumarik asit, gallik asit ve askorbik asit belirlenmiş ve propolis antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [35]. Bir diğer çalışmada, propolis su ekstraktı *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte edilmiş Gine domuzlarına (kobay) uygulanmıştır. Tüberküloz basilinin subkutan inokülasyonu sonrası propolis su ekstraktı uygulanmış ve araştırma sonucunda Türk propolisi su ekstraktının plasebo grubuna göre etkisinin istatistiki olarak önemli olmadığı ancak sınırlı bir etki gösterebileceği rapor edilmiştir [36].

Dünyada hem ticari preparasyonlarda hem de bilimsel olarak tercih edilen propolis etanolik özütü %100 (ya da %98) etanol ya da %70-80 etanol ile %20-30 oranında su eklenerek hazırlanmaktadır. Propolis farklı konsantrasyonlarda su ve etanol kullanılarak hazırlanan özütlerin HPLC ile kimyasal yapısının karşılaştırıldığı bir çalışmada, isosakuranetin, quercetin ve kampferol %60 etanollü propoliste tespit edilirken, %70 etanol ekstraktından pinosembirin ve sakuranetin, %80 etanol ekstraktından daha çok kaempferide, acacetin ve isorhamnetin tespit edilmiştir. Söz konusu çalışmada %60 ve %80 etanol ekstraktı mikrobiyal gelişimi güçlü bir şekilde inhibe ederken %80 etanolik ekstrak en yüksek antioksidan aktiviteye sahip bulunmuş ve hyaluronidaz aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe etmiştir [37].

1.4. Propolisin Biyolojik Aktivitesi

Propolis etanolik özütünün ratlara verildiğinde herhangi bir yan etki gösterip göstermediğini belirlemek için yapılan bir çalışmada, 3 farklı uygulama yapılmıştır. 1. grup ratlara 30 gün boyunca farklı konsantrasyonda (1,3 ve 6 mg/kg/gün) propolis verilmiştir 2. grup ratlara 30 gün boyunca 1 mg/kg/gün dozda propolis etanolik ekstraktı ve propolis su ekstraktı verilmiştir. 3. grup ratlara 1 mg/kg/gün dozda propolis etanolik ekstraktı 90 ve 150 gün boyunca verilmiştir. Bu süreler boyunca tüm gruplardaki ratların kan serumlarında LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, toplam lipid,

trigliseridler ve aminotransferaz (AST) ile laktik dehidrogenaz (LDH) seviyeleri belirlenmiştir. Sonuç olarak ise bu dozlarda ve sürelerde propolis kullanımının hiç bir yan etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir [38]. Propolisin gliserin/gliserol ekstraksiyonu ile ilgili kimyasal ve biyolojik olarak faydalı etkilerini belirlemeye yönelik araştırmalar ise yok denecek kadar azdır.

Literatürde farklı çözücülerle hazırlanan propolisin kimyasal yapısı ya da biyolojik aktivitesinin karşılaştırıldığı araştırmalar mevcuttur. Pujirahayu ve arkadaşları, Endonezya'nın Sulawesi bölgesinde *Trigona sp.* arılarından elde edilen propoliste su, etanol, propilen glikol, zeytinyağı ve fındık yağı kullanarak fenolik madde içeriğini belirlemişlerdir. Bu araştırma sonucunda flavonoid içeriği propilen glikol, etanol, zeytinyağı ve fındık yağında sırasıyla; 0.55, 0.33, 0.22, 0.20 ve 0.25mg bulunmuştur. Elde edilen ürün miktarı ise aynı sırayla 15.88, 18.33, 14.06 ve 14.22 mgGAE / 100 g olarak tespit edilmiştir [39]. Propolisin PG (propilen glikol) ekstraksiyonunun oral kullanıldığı ticari ürünler oldukça sınırlıdır. Sadece Brezilya'da ve ülkemizde bir ticari formülasyonu bulunmaktadır. Propolisin PG ekstraksiyonu konusunda yapılan çalışmalar oral kullanımından çok topikal kullanımı ile ilgilidir [40, 41, 42]. Bu durumun muhtemel sebebi propilen glikolün özellikle çocuklarda kullanımının sınırlandırılması ile ilgilidir. Nitekim propilen glikol bazı ilaç preparasyonlarında kullanılmaktadır. Yetişkinlerde düşük toksite gösterdiği belirtilmekle birlikte CNS (central nervous system= merkezi sinir sistemi) raporlarına göre hematolojik, renal ve kardiyak toksiteye sahiptir. Yaralara uygulanan propilen glikol absorpsiyonunun serumda hiperozmolaliteye sebep olduğu rapor edilmiştir. Prematüre bebeklerde sebebi bilinmeyen hiperosmalitenin parenteral beslenmede kullanılan multivitamin preparasyonları ile propilen glikol alımı nedeniyle olduğu anlaşılmıştır. Bu araştırma özellikle bebeklerde propilen glikol alımının çok sayıda sağlık problemlerine sebep olabileceğini göstermiştir [43].

Bingöl, Rize, Tekirdağ ve Van illerinden toplanan propolis örneklerinin toplam fenolik madde içerikleri ile bireysel fenolikleri ve antiradikal kapasitesinin incelendiği bir araştırmada, örneklerin major fenolik bileşiklerinin gallokatechin, catechin, epicatechin gallate, caffeic acid, chlorogenic acid ve myristetin olduğu tespit edilmiştir. Örneklerin hepsinin antiradikal aktivite gösterdiği Bingöl propolisinin klorogenik asit bakımından Rize, Tekirdağ ve Van propolislerinden 4.5, 3 ve 23 kat daha fazla olduğu tespit

edilmiştir [44].

Propolisin bitkisel yağlarda uygun metotlarla çözülmesinin sağlık açısından önemi hem kullanılan çözücünün sağladığı ek faydalardan hem de farklı endüstrilerde kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Farklı bitkisel yağlarla ekstrakte edilen propolisin antimikrobiyal, antitümöral, anksiyolitik ve antidepresan gibi biyolojik aktiviteleri bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Örneğin; Ramanauskiene ve arkadaşları Litvanya propolisi zeytinyağı ekstraktının *C. albicans* ve *B. cereus*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini ve ferulik asit, kumarik asit ve vanilin bileşiklerinin baskın olduğunu göstermişlerdir [45]. Brezilya propolisinin yağ ekstraktının, tümör gelişiminin önlenmesinde in vitro ve in vivo antitümöral özelliğinin alkol ekstraktı kadar etkili olduğu ispatlanmıştır. Propolisin yağ ekstraktında 4 fenolik asit ve 3 flavonoidin tanımlandığı araştırmada ekstraktın tümör hücrelerinin inhibisyonunu en iyi şekilde sağladığı gösterilmiştir [46]. Benzer bir araştırmada, HL-60, MDAMB-435 ve SF-295 hücrelerine karşı yağ ve etanolik ekstraktların antiproliferatif etkisi kanıtlanmıştır [47]. Başka bir araştırmada ise; propolisin yağ ekstraktının, anksiyete ve depresyonun giderilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği ve propolis zeytinyağı ekstraksiyonunun (OEP) merkezi sinir sistemi üzerine stimulan, anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği ifade edilmiştir. Propolis zeytinyağı ekstraktı ile ilgili yapılan klinik bir araştırmada ise bal- propolis zeytinyağı ekstraktı ve balmumunun topikal uygulamasının oral mukozit üzerine etkili olduğu kanıtlanmıştır [48].

Biyolojik olarak aktif maddeler çoğunlukla suda düşük çözünürlüğe sahiptir ve su ekstraktlarındaki fenolik bileşiklerin miktarı etanolik ekstraktlardan 10 kat daha düşüktür [49,50]. Bu nedenle, bu maddelerin sudaki çözünürlüğünü artıran etkili yardımcı çözücüler bulmak önemlidir. Suda zor çözünen propolis, ham madde olarak kullanılamaz ve polifenolik fraksiyonu korumak için farklı çözücüler ile ekstraksiyon yoluyla saflaştırılması gerekir. Etanol ile ekstraksiyon basit ve etkili bir yöntem olmasına rağmen kozmetik ve ilaç endüstrisinde uygulama sınırlamaları gibi dezavantajlara sahiptir. Örneğin, tıpta etanol ekstraktları oftalmoloji, kulak burun boğaz, pediatri hastalıkları gibi bazı hastalıkların tedavisinde alkol intoleransı olduğu için uygun bulunmamaktadır [51].

1.5 Propolisin Etkinlik Değerlendirmeleri

1.5.1. Antioksidan Aktivitesi

Propolis, en fazla fenolik içeren arı ürünüdür ve bu nedenle, antioksidan ve antiradikal aktiviteleri derinlemesine çalışılmıştır [52]. Bu bileşiklerin birçoğu, pinocombrin, chisin ve pinobanksin dahil olmak üzere güçlü antioksidan ve antiradikal aktivitelere sahiptir [53]. DPPH ve ORAC testlerinde, pinobanksin-3-asetat, en güçlü antioksidan bileşeni olarak belirtilmiştir [54].

1.5.2. Antimikrobiyal Etkinliği

Propolisin antimikrobiyal aktivitesi klinik, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Propolis, gram pozitif ve gram negatif suşlarına karşı antibakteriyel özelliklere sahiptir ve klinik deneylerde de doğrulanmaktadır [55]. Hassas suşlar arasında MRSA, VRE, *Streptococcus* türleri ve *H. pylori* bulunur [56,57]. Propolisin antibakteriyel etkileri muhtemelen galangin, pinokembrin, rutin, kuersetin ve naringenin gibi flavonoidlerin ve ayrıca CAPE'nin varlığı ile ilgilidir, çünkü bu bileşiklerin bakteriyel membran geçirgenliğini arttırdığı bilinmektedir [58]. Bakteriyel RNA polimerazının inhibisyonu, galangin, pinokembrin ve CAPE içinde dikkate alınmıştır [59]. Brezilya kırmızı propolisinin antimikrobiyal aktivitesinin izoflavonlardaki kendine özgü içeriğine bağlı olduğu düşünülmektedir [60]. Propolis'in *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* gibi patojenik mayalara karşı antifungal bir ajan olarak etki ettiği gösterilmiştir [61,62]. Antifungal aktivitenin, Brezilya propolisi için α -pinen, β -pinen ve δ -kadinen, Türk propolisi için fenil, etil ve benzil alkol içeriğine bağlı olduğu gösterilmiştir [63]. İran propolisinin etanolik ekstraktları fenolik, aromatik ve alifatik asitler tarafından germ tüpü gelişiminin inhibe edilmesine karşı kuvvetli anti- *C. albicans* aktivitesi göstermiştir [64]. CAPE ve diğer kafeik asit türevlerini içeren bir başka etanolik ekstresi, MFC'si 125-500 mg/L olan *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e karşı etkili olmuştur. Kırmızı Brezilya propolisi medikarpin, vestitol ve formononetin gibi triterpen ve izoflavonlar bakımından zengin iken, aynı MFC aralığını göstermiştir [60].

1.5.3. Anti-inflamatuar Aktivitesi

CAPE, NF- κ B sinyalleşmesini spesifik olarak hedefleyebilen, özellikle güçlü bir anti-enflamatuar bileşik olarak kabul edilir [65]. Bu bileşik aynı zamanda T hücreleri ve mastositlerin ERK MAPK yollarını sinyallemesi ile [66], farklı insan hücre hatlarında ise PI3K/Akt yolunu düzenlemesi ile [67] bir modüler yapı olarak bilinir. Bu anti-enflamatuar mekanizmaların olası yönde etkileri, ksantin oksidaz, siklooksijenaz, matris metaloproteinazlar ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz gibi anahtar enflamatuar enzimlerin down-regülasyonunu içerebilir [65,67]. Propolisin anti-enflamatuar özellikleri, gargara ürünleri arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-gingivitis aktivitesi fenoliklere, özellikle CAPE' ye atfedilmiştir [67]. Ayrıca, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda, artepilin C bakımından zengin Brezilya yeşil propolisi içeren gargara ürünleri, diş eti iltihabını, setilpiridinyum klorür gargara veya bir klorheksidin çözeltisinde aynı ölçüde hafifletmiştir [68]. Propolis ayrıca topikal uygulama ile cilde karşı da hassastır. Avustralya propolisi, hayvan modellerinde polifenollerin UV karşıtı özelliklerinden dolayı foto-koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir [69,70].

1.5.4. Antikarsinojenik Aktivitesi

Propolis antikanser etkileri üzerine çok sayıda *in vitro* ve preklinik çalışma mevcuttur, sadece birkaç klinik çalışma yapılmıştır ve sonuçları tartışmalıdır. CAPE ve flavonoidler bakımından zengin olan Türkiye Aydın propolisi farklı miRNA ifadelerinin modülasyonunu içeren CCRF-SB lenfoblastik lösemik hücreler üzerinde konsantrasyona bağlı bir apoptotik etki göstermiştir [71]. Yeni Zelanda propolisi ve bileşenleri, galangin, CAPE, benzil ferulat, benzil izolatulat, pinostrobin ve 5-fenilpenta-2,4-dienoik asit, DLD-1 kolon kanseri, HCT-116 kolon karsinomu KYSE-30 özofagus skuamöz kanseri ve NCI-N87 gastrik karsinom hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiler sergilemiştir [72]. Fenolik asitler ve flavonoidler bakımından zengin Polonya propolisinin HCT-116 kolon kanseri ve Me-45 malign melanom hücreleri üzerinde doza bağlı antiproliferatif ve proapoptotik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir [73].

CAPE, tirozin kinaz aktivitesinin baskılanması ve G1 ya da G2 / M fazında hücre döngüsü durmasının indüklenmesine [74], Wnt inhibisyonu ve ROR2 regülasyonu

yoluyla migrasyon ve yayılımın engellenmesine [75], voltaj-kapılı sodyum kanal bloğu yoluyla meme kanseri hücre hareketliliğinin ve metastazın azalmasına yol açmaktadır [76]. Ayrıca CAPE, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde tamoksifen ile sinerjistik etki göstermektedir [77] ve MDA-MB-231 (östrojen reseptörü negatif) ve T47D (östrojen reseptörü pozitif) meme kanseri hücre dizileri üzerinde radyo-duyarlılığı indüklemiştir [78]. Son olarak, Küba propolisinden polisiklik, poli-izoprenillenmiş benzofenon nemorozon, G0 / G1'de hücre döngüsünü bloke ederek ve MAPK ve Akt fosforilasyonunu azaltarak östrojen reseptör pozitif MCF-7 hücreleri üzerinde antikanser etkileri göstermiştir [79].

1.5.5. Antiviral Aktivitesi

Propolis, bazı durumlarda standart ilaçlarınkinden daha fazla olabilen antiviral etkinliği ile bilinir. Örneğin, Kanada propolisini içeren bir merhem, genital *Herpes simplex* virüsünün klinik tedavisinde asiklovirden daha iyi sonuçlar vermiştir [80]. Antiviral özelliklerin büyük ölçüde CAPE ve ilgili bileşiklerin varlığına bağlı olduğu görülmektedir. CAPE'nin HIV-1 aktivitesini, viral integrasyona etki ederek inhibe ettiği [81] ve hepatit C virüsü replikasyonunu *in vitro* olarak baskıladığı bulunmuştur [82]. Kafeik asit türevleri içeren Türk Hatay propolisi de *Herpes simplex* virüsü üzerine etkili olmuştur [83]. Brezilya yeşil propolisinin temel bir bileşeni olan 3,4-Dikloroilklinik asit, TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligandı (TRAIL) yükselterek, influenza A virüsünü farelerde bastırmıştır [84].

1.5.6. İmmüno-modülatör Aktivitesi

Propolisin immünmodülatör etkisi çoğunlukla bilinmektedir ve bu etkisini bir dereceye kadar antimikrobiyal ve antiviral aktiviteleri açıklayabilir [85]. Yaşlı farelere uygulanan %18.9 polifenol, % 9.85 flavonoidler ve %2.3 artepilinde standart hale getirilen Brezilya yeşil propolisi, fagositoz, koyun eritrositlerine karşı antikor üretimi ve kulak şişkinliğini arttırmıştır [86]. Brezilya yeşil propolisi ve artepilinin her ikisinde, IL-2, IL-17 ve IFN- γ ekspresyonu ile birlikte *in vitro* alloreaktif CD4⁺ T hücre yanıtlarını inhibe etmiştir. Sağlıklı bireylerde ve astımlı hastalarda CAPE, IL-5 ve IFN- γ üretimi ve CD4⁺ hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmiştir. NF-KB ve Akt / PKB hücre yollarını hedefleyerek çözünür anti-CD3 ve anti-CD28 monoklonal antikorlar tarafından uyarılmış T hücrelerinde proliferasyonu down-regüle etmiştir [87].

1.5.7. Yara İyileşmesi ve Cilt Korunması

Hayvan modelleri ve klinik denemeler, propolisin diyabetik ayak ülserleri ve diğer problemli doku yaralanmaları üzerindeki iyileştirici etkisini göstermiştir [88,89]. Propolisin yara iyileşme aktiviteleri, zengin bitki örtüsünün immünomodülatör, antioksidan ve antiseptik etkileri ile desteklenir [90]. Bununla birlikte, moleküler çalışmalar propolisin yanıklarda fibronektin ekspresyonunu ve kollajen I ve III birikimini modüle ettiğini ortaya koymuştur [91]. Eksizyon yaralarına sahip sıçanlara topikal olarak uygulanan flavonoidler, fenolik asitler ve terpenleri içeren bir Hint propolisinde, nitrofurazonun diğer mekanizmaların bir rolü olduğu görülmektedir [92]. Ek olarak, Wistar fareleri üzerinde yapılan bir araştırmada, artepilin C bakımından zengin Brezilya yeşil propolisi, Brezilya kırmızı propolisine göre üstün yara iyileşme aktivitesi olduğunu göstermiştir [93].

1.5.8. Yan Etkileri

Hayvan modelleriyle ilgili klinik ve *in vivo* çalışmalar, propolisin iyi tolere edildiğini ve toksik olmadığını bildirmiştir. Fareler ve ratlar üzerindeki gözlemlenmeyen yan etki seviyesi (NOAEL), 60 günde 1.470 mg/kg/gün, 90 günde 2.470 mg/kg/gündür [94]. İnsanlarda, toksik etkiler 15 g/sıklık kadar yüksek dozajlarda ortaya çıkar [95]. Bununla birlikte, elverişli güvenlik profiline rağmen, propolis alerjik reaksiyonların ortak bir nedenidir. Dermatitli hastaların %1.2-6.6' sının propolise duyarlı olduğu bildirilmiştir [96].

2. BÖLÜM

YÖNTEM ve MATERYAL

2.1. Propolis Numuneleri

Propolis numuneleri 2016 yılında Kayseri Bünyan ilçesinde kavak ağaçlarının yoğun olduğu bölgede arılıklarını bulunduran arıcıdan elle toplanmak suretiyle elde edilmiştir. Propolisin zeytinyağı ile ekstraksiyonunda soğuk sıkım rafine ve rıvyera zeytinyağları %10, 20, 30 ve 40g konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Laboratuvar ortamında aynı konsantrasyonda farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan propolis özütlerinin yanı sıra piyasada olan ve farklı çözücülerle hazırlanmış ticari propolisler de araştırma materyali olarak kullanılmıştır.

Propolis numuneleri ile zeytinyağları oda sıcaklığında serin kuru yerde, ticari propolis numuneleri ise +4°C buzdolabında muhafaza edilmiştir.



Şekil 1. Toz haline getirilmiş propolis numuneleri

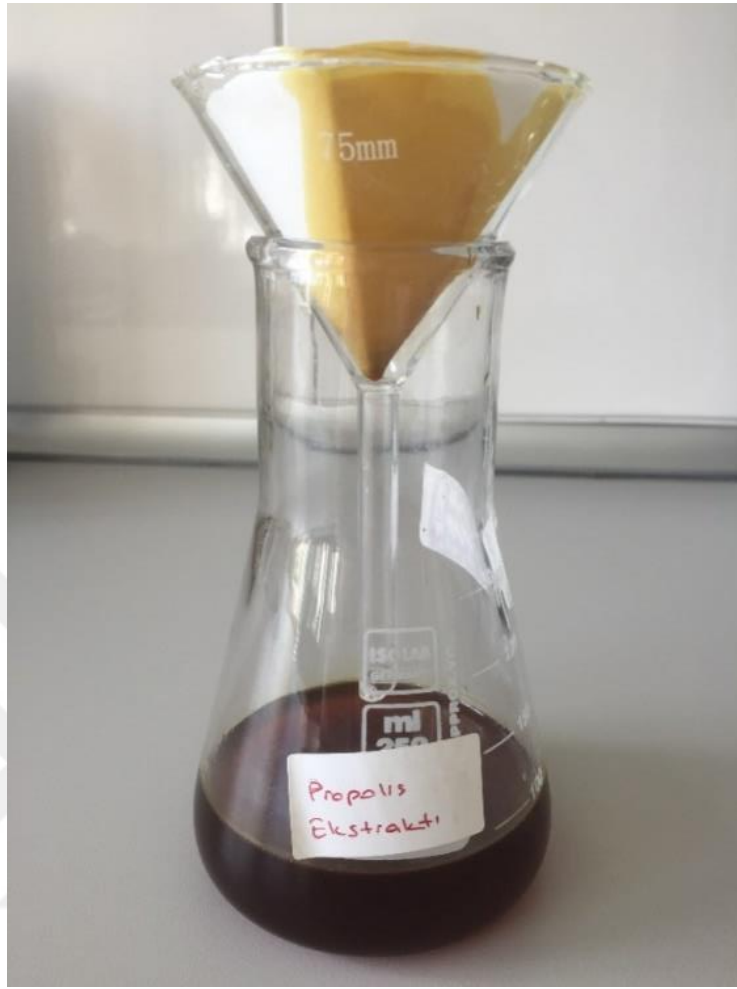
Tablo 1. Ticari Propolis Numuneleri

<i>Piyasada Satılan Propolis Numuneleri</i>	<i>İçeriği</i>
A	Gliserol, %5 Propolis
B	Etanol %5 Propolis ekstraktı
C	Organik su bazlı %5 propolis ekstraktı
D	Gliserin, %10 propolis
E	Su bazlı, %5 Propolis
F	Propilen glikol %5 propolis
G	Propilen glikol, %5 Propolis
H	Etanol %10 propolis ekstraktı

2.2. Propolis-Zeytinyağı Ekstraksiyonlarının Hazırlanışı

10,20,30 ve 40g propolis tartılarak v/w 100 mL olacak şekilde zeytinyağı ile tamamlanmış ve karışımlar 3 gece 750 rpm de karıştırıcıda maserasyon yöntemiyle özütlenmiş ve whatman kağıdından (no:1 Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) filtre edilerek stok solüsyon kullanıma hazır hale getirilmiştir. Diğer çözücülerle hazırlanan propolis özütleri de aynı yöntemle özütlenmiştir.

**Şekil 2.** Propolisin magnetik karıştırıcı ile çözülmesi



Şekil 3. Propolisin filtrasyonu

2.3. Hekzan Yıkaması Aşaması

Propolis-zeytinyağı özütündeki toplam fenolik madde, antioksidan içerik ve antiradikal madde tayinlerini yapabilmek için propolis zeytinyağı özütü hekzan yıkaması yapılarak hazırlanmıştır.

2.5 g stok propolis örneği tartılarak üzerine 5 mL hekzan (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ve 6 mL %80'lik metanol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) eklenmiş, 2 dakika vortekslenerek 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilip faz ayrımı gözlenmiştir [97]. Altta kalan faz çekilip konik tüpe alınarak yıkama işlemi bir kez daha tekrarlanmıştır. Toplanan örnek saf örnek kabul edilip işlem sonrasına okunacak ppm değerine göre sulandırılmıştır. Hekzan yıkama aşaması sonrasında toplam fenolik madde için Folin-Ciocalteu metodu, antioksidan aktivite için fosfomolibdenum metodu ve antiradikal aktivite için DPPH metodu uygulanmıştır.



Şekil 4. Hekzan yıkaması sonucu faz oluşumu

2.4. Toplam Fenolik Madde Tayini

Propoliste toplam fenolik madde içeriği, Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlenmiş ve spektrofotometrik olarak uygulanmıştır [98]. Propolis numuneleri 1 g olarak tartılmış, 4 mL (1:4 oranında 4 kat seyreltilmiş) metanol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ile tamamlanıp vorteksle iyice eritilmesi sağlanarak hazırlanan solüsyon Whatman No. 1 (Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) kağıdından filtre edilmiştir. Örneklerin konsantrasyonu 200.000 ppm stok olacak şekilde alınmıştır. Propolis örnekleri 5 tekrar olarak hazırlanmıştır. 40 µL stok propolis örneğinden, 2400 µL distile su, 200 µL sulandırılmamış Folin-Ciocalteu (Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) reaktifi, 600 µL Sodyum karbonat (%20 Na₂CO₃Merck Millipore KGaA, Darmstadt, Germany) çözeltisi ile son olarak tekrar 760 µL distile su ilave edilerek deney kurulmuştur. İki adet kontrol için örnek yerine 40 µL metanol konularak oda sıcaklığında ve karanlıkta 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sonra elde edilen karışımların absorbansı spektrometrede (Varian Cary, United State) 765 nm dalga boyunda köre karşı okunmuş, toplam fenolik içeriği sonuçları mg gallik asit eşdeğer (GAE) / 100 g bal olarak verilmiştir [99].

2.5. Antiradikal Aktivite Tayini

Propolis ekstraktlarının serbest oksijen temizleme aktiviteleri bazı değişiklikler yapılarak DPPH (2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl) metodu kullanılarak belirlenmiştir [100]. Propolis numuneleri 1 g olarak tartılmış, 4 mL (1:4 oranında 4 kat seyreltilmiş) metanol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ile tamamlanıp vorteksle iyice eritilmesi sağlanarak hazırlanan solüsyon Whatman No. 1 (Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) kağıdından filtre edilmiştir. Örneklerin konsantrasyonu 200.000 ppm stok olacak şekilde alınmıştır. Propolis örnekleri 5 tekrar olarak hazırlanmıştır. DPPH reaktifinden (Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) 0.0049 g plastik tartım kabında tartılarak 20 mL metanol ile çözülmüş tekrar metanol ile 125 mL ye tamamlanmıştır. Örneklerin konsantrasyonu 200.000 ppm stok olacak şekilde alınmıştır. Propolis numunelerinden 100µL ve DPPH reaktifinden 3900µL alınarak karıştırılmış, karışım oda sıcaklığında karanlıkta 2 saat bekletilerek absorbansları 517 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunmuştur.

Antiradikal aktivite % değerleri; % inhibisyon = $[(Abs_{kontrol} - Abs_{örnek}) / Abs_{kontrol}] * 100$ formülü kullanılarak belirlenmiştir.

2.6. Toplam Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Propolis örneklerinin antioksidan kapasiteleri fosfomolibden metoduyla belirlenmiştir. [101]. Propolis örneğinden 1 g tartılmış ve üzerine 9 mL metanol eklenerek vorteksleme suretiyle karıştırılarak tamamen erimesi sağlanmış ve solüsyon Whatman No. 1 (Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) kâğıdından filtre edilmiştir. 2.1290 g Sodyum fosfat (Merck Millipore KGaA, Darmstadt, Germany) beherde tartılarak bir miktar saf suda çözülmüş, 0.9887 g amonyum molibdat (Merck Millipore KGaA, Darmstadt, Germany) ayrı bir beherde tartılarak bir miktar saf suda çözülmüş, 11.7696 g sülfürik asit beherde tartılmıştır. Sodyum fosfat ve amonyum molibdat bir mezürde saf su yardımıyla çözülmüş ve üzerine tartılan sülfürik asit yavaş yavaş eklenmiştir. Sonrasında saf su ile 200 mL ye tamamlanmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Stok örnekten 400 µL örnek sıvı bölüntüsü 4 mL reaktif solüsyon ile (0.6 M sülfürik asit, 28 mM sodyum fosfat ve 4 mM amonyum molibdat) karıştırılmış, standı dizilerek 95° C su banyosunda (Julabo®, Seelbach/Germany) 90 dakika bekletilmiştir. Reaksiyon

suda soğutularak durdurulmuş ve örneklerin absorbansı 695 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunmuştur.



3. BÖLÜM

BULGULAR ve TARTIŞMA

Son yıllarda sentetik ilaçların advers etkilere sahip olması bitkisel ve hayvansal olan doğal ürünlere karşı ilgiyi artırmıştır. Propolis; bitkilerin özellikle ağaçların tomurcuklarını korumak üzere ürettikleri reçinenin, bal arısı tarafından toplanıp tükürük enzimleri ve doğal bal mumu ile birleştirdikten sonra kovanda da koruyucu amaçlı kullanılan doğal bir üründür. Propolisin antioksidan, antimikrobiyal, antikarsinojen, anti-enflamatuvar gibi faydalı biyolojik aktiviteleri çok sayıda araştırma ile ispatlanmıştır [8-15]. Yapılan araştırmaların çoğunda propolisin etanolik özütü kullanılmıştır. Propolisin alkol ve türevleri ile ekstraksiyonu basit ve efektif bir metot olarak görülse de keskin reçinemsî tadı, kozmetik ve farmasötik endüstride kullanımında sınırlamalar bulunmaktadır. Ayrıca oftalmoloji otorinolaringoloji, pediatri, diyabet ve kanser hastaları ile alkol intoleransı olan kişilerde olduğu gibi tıbbi olarak kullanımı uygun görülmemektedir [51]. Propolisin su ekstraksiyonunda ise propolisin aktif bileşenlerinin suda çözünürlüğünün az olması sebebiyle fenolik bileşiklerin etanolik ekstraksiyona göre 10 kat düşük olduğu bildirilmektedir [28,29]. Bu nedenle araştırmacılar etil alkol, propilen glkol ve gliserol dışında kimyasal olmayan doğal çözücüler kullanarak aktivitesi yüksek propolis özütü elde etme yoluna girmişlerdir. Bu nedenle propolisin bitkisel yağlarla çözülmesi ve yağda çözünebilir fenolik bileşiklerin sağladığı biyolojik aktiviteler dikkat çekmektedir.

Bu araştırmada özellikle sızma zeytinyağı ile özütlenen propolisin toplam fenolik madde, antioksidan ve antiradikal aktivitelerinin diğer yöntemlerle elde edilen zeytinyağlarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Kimyasal özütleme ile elde edilen zeytinyağı, sadece rafine edildikten sonra tüketim için kullanılabilir. Bir rafine etme işlemi, çıkarılan yağı herhangi bir artık çözücünden ve

diğer safsızlıklardan arındırmak içindir. Rafine zeytinyağı; vitamin, polifenol, fitosterol ve doğal içeriklerden yoksundur [102]. Sızma zeytinyağı diğer zeytinyağlarına göre daha pahalıdır, ancak en yüksek seviyede polifenol içerir [103]. Serbest yağ asitlerinin uzaklaştırılmasından dolayı, sızma zeytinyağının ilave lezzeti, aroması ve açık rengi vardır. Zeytinyağı çoğunlukla triasilgliserollerden (%98-99) oluşur. Triasilgliseroller (TGA), farklı yağ asitlerine sahip çeşitli gliserol esterleri grubudur. Zeytinyağlı TGA'larda bulunan baskın yağ asidi, tekli doymamış oleik asittir. Zeytin yağı TGA'larının geri kalanını oluşturan yağ asitleri palmitik asit, linoleik asit, stearik asit ve palmitoleik asittir. Sızma zeytinyağında bol miktarda lipofilik veya amfifilik mikro-bileşen bulunur, bunların arasında fitosteroller, skualen, tokoferoller, fenolik bileşikler, terpenik asit türevleri gelmektedir [104,105,106]. Fenolik bileşikler fenolik asitler veya alkoller, oleuropein türevleri, liganlar ve flavonoidler olarak oluşmaktadır. Zeytinyağında polifenollerin içeriği 50 ila 1000 mg / kg arasında değişir. [107-115].

Soğuk sıkım prosedürü ne ısıyı ne de kimyasal işlemleri içermez ve tüketicilerin doğal ve güvenli gıda ürünleri arzusu nedeniyle geleneksel uygulamalar için tercih edilir hale gelmektedir. Soğuk sıkım zeytin yağları gibi yeni ve geliştirilmiş ürünlerin tüketimi insan sağlığını iyileştirebilir ve bazı hastalıkları önleyebilir. Serbest radikaller, DNA, proteinler ve lipitler gibi biyolojik moleküllerde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarlara neden olabilir [116]. Bu hasarlar kansere, kalp hastalıklarına ve artritlere neden olabilir ve organizmaların yaşlanmasını hızlandırabilir [117].

Son birkaç yılda, soğuk sıkım bitkisel yağlara olan ilginin artmış olduğu gözlenmiştir, çünkü bu yağlar rafine edildikten sonra daha iyi besleyici özelliklere sahiptir. Soğuk sıkım ekolojiktir ve fazla enerji gerektirmez [118].

Başlıca yağ kaynağı olan zeytinyağı, fenolik bileşikler de dahil olmak üzere yüksek konsantrasyonda antioksidan bileşiklerle karakterize edilir. Zeytinyağındaki antioksidanların konsantrasyonu, ekstraksiyon mekanizmalarına bağlıdır. Yalnızca fiziksel işlemlerle üretilen sızma zeytinyağı özellikle fenolik bileşikler olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda antioksidanlar içerir. Ancak, zeytinyağı arıtma gibi kimyasal ekstraksiyon mekanizmalarına gönderildiğinde bu bileşikler kaybolur. Fenolik bileşiklerin zeytinyağındaki sağlığa yararları, DNA, protein ve lipitleri, ROS (reaktif

oksijen türleri) a maruz kalmanın neden olduğu zararlardan koruma kapasitesiyle ilişkili olan antioksidan aktivitelerini içerir [119].

Bazı epidemiyolojik araştırmalar, zeytinyağının tüketilmesinin kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve romatoid artrit gibi hastalıklar üzerinde etkinliğini göstermiştir [120-122].

Zeytinyağında steroller, karotenoidler, triterpenik alkoller ve fenolik bileşikler dahil olmak üzere 200' den fazla farklı kimyasal bileşik tespit edilmiştir. Fenolik bileşikler ayrıca hem hidrofilik hem de lipofilik fenoller içeren sızma zeytinyağında bulunan ana antioksidanlardır [123]. Zeytinyağında bulunan başlıca fenolik alt sınıflar fenolik alkoller, fenolik asitler, flavonoidler ve liganlardır [124,125]. Bugüne kadar birçok rapor, sızma zeytinyağında da bulunan fenoliklerin güçlü antioksidan özellikler sergilediğini ve beyin dokusunda oksidatif stresi önleyebildiğini göstermiştir [126-130].

Nitekim bu sonuçlar sızma zeytinyağının diğerlerine göre daha fazla fenolik madde içermesine atfedilebilir.

Propolisin bitkisel yağlarda uygun metotlarla çözülmesi hem farklı endüstrilerde kullanılabilmesi hem de kullanılan çözücünün sağladığı ek faydalar nedeniyle sağlık açısından çok önemlidir. Farklı bitkisel yağlarda ekstrakt edilen propolisin antimikrobiyal, antitümöral, antioksik ve antidepressant gibi biyolojik aktiviteleri bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Örneğin, Pujirahayu ve arkadaşları araştırmalarında, Endonezya Sulawesi bölgesinde *Trigona* sp. arılarından elde edilen propolisin su, etanol, propilen glikol, zeytinyağı, fındık yağı ile ekstraksiyonu yapılmış, en yüksek ürün etanol ekstraktında (%18.33) en düşük ürün zeytinyağı ekstraktında (%14.06) elde edilmiştir [39]. Ramanauskiene ve arkadaşları Litvanya propolisin zeytinyağı ekstraktında ferulik asit, kumarik asit ve vanilin bileşiklerini baskın olduğunu, ekstraktın özellikle *C. albicans* ve *B. cereus*'a karşı antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir [41]. Brezilya propolisinin yağ ekstraktının *C. albicans*'a karşı etkinliği de ispat edilmiştir [131]. Brezilya propolisinin yağ ekstraktının *in vivo* ve *in vitro* antitümöral özelliğe sahip olduğunu gösterildiği bir araştırmada tümör gelişiminin önlenmesinde yağ ekstraktının alkol ekstraktı kadar etkili olduğu ispatlanmıştır. Propolisin yağ ekstraktında 4 fenolik asit ve 3 flavonoidin tanımlandığı araştırmada ekstraktın tümör hücrelerinin inhibisyonunu en iyi şekilde sağladığı ifade edilmiştir

[46]. Benzer bir araştırmada, HL-60, MDA-MB-435 ve SF-295 hücrelerine karşı yağ ve etanolik ekstraktların antiproliferatif etkisi ispatlanmıştır [47].

Başka bir araştırmada ise; propolisin yağ ekstraktının (OEP) merkezi sinir sistemi üzerine stimulan, antioksidik ve antidepresant etki gösterdiği bu nedenle OEP nin anksiyete ve depresyonun giderilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Propolis zeytinyağı ekstraktı ile ilgili yapılan klinik bir araştırmada ise bal- propolis zeytinyağı ekstraktı ve balmumunun topikal uygulamasının oral mukozit üzerine etkili olduğu gösterilmiştir [48]. İran'da yapılan bir araştırmada ise propolis zeytinyağı ekstraktı, bal ve arı sütü katılarak saksitoksin ile oluşturulmuş diyabetli ratlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı ispat edilmiştir [132].

Bu araştırmada da test edilen çözücülerden propilen glikol ile yapılan özütün en yüksek fenolik madde içeriğine sahip olurken, zeytinyağı özütünün diğerlerine göre daha yüksek antioksidan ve antiradikal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Propolisin toplam fenolik madde içeriği, propolisin bitkisel kaynağına, sezona, propolisin ekstrak yöntemi ve kullanılan çözücüye göre değişmekle birlikte güçlü biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Çünkü doğadaki kullanımı göz önünde tutulduğunda, propolisin temel maddesi olan reçine bitki tomurcuğunu korurken, bal arılarının tükürük ve balmumu katarak oluşturduğu propolis de bal arılarını korumaktadır.

Karasal iklime sahip ölkelerde üretilen görölen kavak tipi propolis ile Brezilya'da üretilen farklı tipte propolisler (kırmızı, yeşil, kahverengi) dünyada en çok üzerinde araştırma yapılan propolis tipleridir. Avrupa ve Çin'de yaygın olarak üretilen kavak tipi propolis flavonoidler ve fenolik asit esterlerince zengin iken Brezilya orijinli propolis terpenoidler ve p-kumarik asitin pirenilat türevlerince zengindir [2, 26,133,134]. Son yıllarda yapılan araştırmalar Türk propolisinin ana kaynağının kavak tipi olduğunu göstermektedir [135]. Kavak tipi propolisin etanolik ekstraktında majör bileşikler pinocembrin, pinobanksin, pinobanksin-3-O-asetat, kirisin, galangin, p-kumarik asit, ferulik asit, benzil p-kumarat, benzil ferulat, CAPE, cinnamat gibi fenolik bileşikler tespit edilirken su ekstraktında kafeik asit, ferulik asit, siringik asit, ellagik asit, kuersetin, tokofenol, p-hidroksibenzoik asit, vanilin, gallik asit ve askorbik asit gibi bileşikler tespit edilmiştir [35,54]. Türk propolisinin zeytinyağı ekstraktının HPLC ile

yapılan bu ilk analizinde Türk propolis zeytinyağı ekstraktında en yüksek oranda tespit edilen bileşik CAPE olmuştur. CAPE; propolisin temel bileşeni olup lipofilik karakterdedir. CAPE antioksidan, anti-enflamatuvar, antiviral, immunomodülatör, anti-anjiyogenik, anti-invaziv, anti-metastatik ve antikarsinojen özellikleri ile ön plana çıkan bir bileşiktir [136-140]. Son yıllarda ticari propolis ürünlerinde CAPE bulunması aranan bir özellik haline gelmiştir. CAPE, kimyasal yapısı ve etkili sitostatik özelliği nedeniyle birçok araştırmacı tarafından antitümör mekanizmaları üzerine araştırmalar bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda; CAPE'nin kan ve kemik iliği, beyin ve spinal kord, baş ve boyun, göğüs, pankreas, karaciğer, kolon, rektum, prostat, böbrek ve mesane kaynaklı birçok kanser tipine karşı güçlü bir sitostatik, metastazı engelleyici ve büyümeyi inhibe edici özelliklerinin bulunduğu gösterilmiştir [141-154]. Ayrıca antioksidan, anti-enflamatuvar özellikleri de ispatlanmıştır [155,156]. CAPE dışında araştırmamızda da propolis zeytinyağı ekstraktı ferulik, kumarik ve vanilin içermiştir. Benzer şekilde Ramanauskiene ve arkadaşları Litvanya propolis zeytinyağı ekstraktında ferulik asit, kumarik asit ve vanilin bileşiklerini baskın olduğunu bildirmiştir [41].

Propolis etanolik ve su ekstraktının toplam fenolik madde, antioksidan ve antiradikal aktivitesi ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmakla birlikte zeytinyağının bu aktiviteleri konusunda araştırma çok azdır. Kubiliene ve arkadaşları su, propilen glikol, alkol ve zeytinyağının solvent olarak kullandığı araştırmada propolis+su ekstraktı (W1) oda sıcaklığında 5 saat, propolis+PEG+su ekstraktı (W2) 70° C de, propolis+zeytinyağı ekstraktı (A1) oda sıcaklığında, propolis+PEG+olive oil+ su ekstraktı (A2) 70 C de ve propolis etanol ekstraktı (EEP) oda sıcaklığında ekstrakte edilmiştir. Bu ekstraksiyon yöntemi sonucunda ekstraktların toplam fenolik madde içeriği sırasıyla 1.6, 10.7, 0.5, 9.5 ve 12.7 mg/mL GAE tespit edilmiştir [157]. Bizim araştırma sonuçlarımız göre propolis zeytinyağı ekstraktının toplam fenolik madde içeriği konsantrasyona bağlı olarak 6.34-20.65 mg/mL GAE arasında tespit edilmiştir. Ayrıca propolis konsantrasyonu arttıkça toplam fenolik madde içeriğinin arttığı gözlenmiştir. Sonuçların birbirinden farklı olmasının nedeni ekstraksiyon yönteminden ve kullanılan çözücülerin niteliğinden kaynaklanabilir. Çünkü bizim araştırmamızda kullanılan zeytinyağı soğuk-sıkım sızma zeytinyağı olup, propolis ile ekstraksiyon süresi bir hafta ve ekstraksiyon sıcaklığı 40° C idi.

Sonuç olarak, propolisin zeytinyağı ekstraktında yüksek fenolik madde içeriğini elde etmek için uygun ekstraksiyon yöntemini seçmek gerekmektedir. Yani, propolisin ekstraksiyonunda propolis ile ilgili faktörler yanında çözücü, ekstraksiyon süresi ve sıcaklığı da toplam fenolik madde içeriğinde önem kazanmaktadır. Nitekim farklı iki ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen propolis zeytinyağı ekstraktlarında ekstraksiyon sırasında alkol kullanılan ekstraktın antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [45]. Bu sorun propolisin su ekstraktlarında da benzer şekildedir ve araştırmalarda kullanılan ekstraksiyon yöntemleri birbirinden farklıdır. Litvanya propolisi ile ilgili yapılan bir çalışmada oda sıcaklığında 5 saat maserasyon ile elde edilen propolis zeytinyağı ekstraktının diğer ekstraktlara göre daha düşük fenolik madde içerdiğini ve nispeten düşük antiradikal aktivite (%20.6) gösterdiğini ifade etmişlerdir [57]. OEP'nin antioksidan aktivitesi ile ilgili araştırma olmasada, sızma zeytinyağının antioksidan aktivitesi ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır [158,159]. Zeytinyağının İspanya, Yunanistan, Türkiye, Tunus, İtalya, Suriye ve Portekiz gibi ülkelerde önemli bir yeri vardır. İşlem görmemiş zeytinyağı, zeytin meyvesinden mekanik veya fiziksel yöntemlerle elde edilen bitkisel yağdır. Doğal zeytinyağı içerir ve insan sağlığı için benzer yağ asidi kompozisyonuna sahip olan yağlardan daha büyük yararları vardır. Çok sayıda mikro besin, özellikle fenolik bileşikler, karotenler ve E vitamini gibi antioksidan molekül içeriğine sahiptir [160]. Ancak rafine zeytinyağı, rafinerize yöntemlerle elde edilir. Bu yöntem kimyasal kompozisyonu değiştirir ve minör bileşiklerin çoğunun kaybına neden olur. Araştırmamızda soğuk sıkım işlem görmemiş zeytinyağı kullanılmıştır. Türkiye'de üretilen işlem görmemiş zeytin yağının antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuar, vasoprotektif gibi insan için faydalı çok sayıda özellikleri ispatlanmıştır [161,162]. Türkiye'de üretilen işlenmemiş zeytinyağlarının fenolik bileşenlerinin tespit edildiği bir araştırmada, tirozol, hidroksitirozol, vanilik asit, p-kumarik asit, sinnamik asit, luteolin ve apigenin bileşiklerini rapor etmişlerdir [163]. Benzer şekilde İspanya'da sızma zeytinyağının HPLC ile kromatografik analizinde, tirozol, hidroksitirozol, vanilik asit, p-kumarik asit dekarboksimetil-oleuropein, pinosresinol, sinnamik asit, luteolin ve apigenin gibi fenolik bileşikler içerdiğini tespit etmiştir [164]. Propolisin etanolik ekstraktının kullanımındaki sınırlamalar göze alındığında propolisin yağ ekstraktının önemi ortaya çıkmaktadır.

4. BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER

Farklı konsantrasyonlarda ve farklı üretim özelliklerinde zeytinyağı ile elde edilen propolis özütlerinin toplam fenolik madde içeriği ile antioksidan ve antiradikal aktiviteleri Tablo1. de verilmiştir. Rafine zeytinyağı kullanılarak %10-40 konsantrasyonda elde edilen propolis özütlerinin toplam fenolik madde içeriği 462-03-1650.98 mgGAE/100 g aralığında değişmiştir. Antioksidan aktivite 9.27-22.04 mgAAE/g, antiradikal aktivite ise %78.71-81.79 arasında değişiklik göstermiştir. Soğuk sıkım zeytinyağı kullanılarak yapılan özütlerde ise azdan çok konsantrasyona doğru toplam fenolik madde içeriği 633.76-2064.74 mgGAE/100 g, antioksidan aktivite 12.74-27.39 mgAAE/g ve antiradikal aktivite %69.61- 82.21 arasında tespit edilmiştir. Diğer çözücü olan riviera zeytinyağının kullanıldığı özütlerde bu toplam fenolik madde içeriği, antioksidan ve antiradikal aktivite sırasıyla 550-51-1780.49 mg GAE/100 g, 10.03-20.61 mgAAE/g ve % 57.52-81.19 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak hem toplam fenolik madde içeriği hem de antioksidan ve antiradikal aktivite bakımından tüm konsantrasyonlarda soğuk sıkım sızma zeytinyağının en yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Propolis özütü ve zeytinyağı karışımlarının biyoaktif özellikleri

Ürün	Toplam fenolik içerik (mg GAE/100 g)	Antioksidan aktivite (mg AAE/g)	Antiradikal aktivite (% inhibisyon)
%10 P + RAZY	462.03±16.37 ^{a*}	9.27±0.18 ^a	78.71±0.58 ^d
%20 P + RAZY	888.76±55.50 ^e	16.90±0.19 ^d	80.18±0.09 ^e
%30 P + RAZY	1609.11±6.96 ^h	17.98±0.07 ^e	82.00±0.99 ^g
%40 P + RAZY	1650.98±26.30 ^h	22.04±0.32 ^h	81.79±1.11 ^g
%10 P + SSZ	633.76±31.03 ^c	12.74±0.22 ^c	69.61±0.88 ^b
%20 P + SSZ	1208.01±28.40 ^f	18.77±0.14 ^f	81.62±0.23 ^g
%30 P + SSZ	1621.93±26.10 ^h	23.75±0.38 ⁱ	81.85±0.14 ^g
%40 P + SSZ	2064.74±53.16 ^j	27.39±0.37 ^j	82.21±0.40 ^g
%10 P + RİZY	550.51±13.80 ^b	10.03±0.24 ^b	57.52±0.33 ^a
%20 P + RİZY	725.61±26.42 ^d	12.67±0.27 ^c	76.69±0.72 ^c
%30 P + RİZY	1540.92±14.10 ^g	18.55±0.13 ^f	83.32±0.72 ^h
%40 P + RİZY	1780.49±39.13 ⁱ	20.62±0.17 ^g	81.19±1.01 ^f

*: Aynı sütundaki farklı harfler farklı istatistiki grupları temsil etmektedir (P< 0.05).

Değerler; ortalama±SD., şeklinde verilmiştir.

P: propolis

SSZ: Sızma zeytinyağı

RAZY: rafine zeytinyağı

RİZY: riviera zeytinyağı

Yapılan regresyon analizi sonucunda,

Toplam fenolik madde- Antioksidan aktivite R=0.943 R²=0.890,

Toplam fenolik madde – Antiradikal Aktivite R=0.655 R²=0.428,

Antioksidan aktivite- Antiradikal Aktivite R=0.643 R²=0.414 tespit edilerek toplam fenolik madde içeriği ile antioksidan ve antiradikal aktivite arasında pozitif korelasyon gözlemlendiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde antioksidan ve antiradikal aktivite arasında da pozitif korelasyon belirlenmiştir.

Tablo 3. Propolis içeren ticari ürünlerin biyoaktif özellikleri

Ürün	Toplam fenolik içerik (mg GAE/100 g)	Antioksidan aktivite (mg AAE/g)	Antiradikal aktivite (% inhibisyon)
A	218.92±5.55 ^e	39.19±0.67 ^d	59.90±2.30 ^e
B	320.22±15.05 ^f	42.28±0.50 ^e	67.01±0.20 ^f
C	140.73±1.48 ^c	25.73±1.72 ^c	32.09±1.87 ^a
D	128.68±5.74 ^b	24.56±1.85 ^{bc}	48.55±0.23 ^d
E	46.37±2.17 ^a	19.19±0.77 ^a	37.21±0.47 ^b
F	55.61±3.68 ^a	21.05±0.97 ^a	41.64±0.21 ^c
G	168.08±7.04 ^d	23.60±2.63 ^b	74.52±2.22 ^h
H	375.63±15.59 ^g	44.29±1.69 ^f	71.93±0.18 ^g

*: Aynı sütundaki farklı harfler farklı istatistiki grupları temsil etmektedir (P< 0.05). Değerler; ortalama±SD şeklinde verilmiştir.

Ülkemiz piyasasında ticari olarak satılan ve propolis içeren 8 farklı ticari ürünün biyoaktivitesi karşılaştırıldığında; toplam fenolik madde içeriği 55.61-320.22 mgGAE/100g, antioksidan aktivite 19.19-44.29 mgAAE/g arasında ve antiradikal aktivite %37.21-74.52 arasında değişmiştir.

Tablo 4. Farklı çözücülerin propolisin antioksidan aktivitesi üzerine etkileri

Çözelti (%30)	Toplam Fenolik Madde (mg GAE/100 g madde)	Antioksidan Aktivite (mg AAE/g madde)	Anti Radikal Aktivite (% inhibisyon)
Etil Alkol	2011.12±60.26 ^c	288.66±11.88 ^b	84.56±3.26 ^b
Propilen	2156.63±67.51 ^d	312.62±9.99 ^c	88.94±4.09 ^c
Su	89.42±2.36 ^{a*}	146.55±7.50 ^a	15.18±0.69 ^a
Zeytin Yağı	570.24±31.98 ^b	458.54±18.63 ^d	95.18±1.29 ^d

*: Aynı sütundaki farklı harfler (a-d) farklı istatistiksel grupları temsil etmektedir (P<0.05). Değerler; ortalama±SD.. şeklinde verilmiştir.

Propolisin etilalkol, propilen glikol, su ve zeytinyağı ile yapılan özütlerinin toplam fenolik madde içeriği sırasıyla 2011.12, 2156.63, 89.42 ve 570.24 mgGAE/100 g madde olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre en yüksek fenolik madde içeriği propilen glikol ile yapılan özütte elde edilmiştir. Bununla birlikte antioksidan aktivitede aynı sınırlama olmamıştır. En yüksek antioksidan aktivite zeytinyağında; 458.54 mgAAE/g olarak tespit edilirken azalana doğru sırasıyla etilalkol, propilen ve suda gözlenmiştir.

Benzer şekilde antiradikal aktivite de en yüksek zeytinyağı özütünde iken onu propilen glikoli etilalkol ve su özütleri izlemiştir.

Tablo 5. Ticari zeytinyağlarının toplam fenolik madde içeriği

Zeytinyağı Çeşitleri	mg GAE/100 g Oil
Rafine Zeytinyağı	566.42±9.33
Sızma Zeytinyağı	911.98±5.93
Rivyera Zeytinyağı	600.38±2.70

Ticari olarak satın alınan rivyera, rafine ve sızma zeytinyağlarında fenolik madde içeriği sırasıyla; 600.38, 566.42 ve 911.98 mg GAE/100 g Oil olarak tespit edilmiştir. Burada en yüksek içeriğe sahip zeytinyağı, işlem görmemiş olan sızma zeytinyağı çeşitidir. Sızma zeytinyağını takiben rivyera zeytinyağı ve rafine zeytinyağı benzer aralıklarda fenolik madde içeriğine sahip olarak tespit edilmiştir.

ÖNERİLER

Bununla birlikte propolis tercihinde tüketiciler için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar şunlardır:

1. Arıcıdan temin edilen ham propolis tehlikeli kimyasallar içerebileceğinden kullanılmamalıdır. Su bazlı propoliste ise çözünürlük düşüktür.
2. Arıcılar zaman zaman çözücü olarak körlüğe sebep olabilen metanol kullandıklarından arıcıdan direk temin edilen ürünlerden uzak durulmalıdır.
3. Alkol türevli bazı çözücülerin (propilen glikol, gliserol gibi) yüksek doz yada uzun süreli kullanımda iritan, merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkiler, asidozis ile mutajenik ve kanserojenik etkileri göz önünde tutulmalıdır.
4. Arıların propolis kaynağı bulamadığında asfalt ve boya toplayabileceği bilinmelidir.
5. Propolis aktarlardan değil eczanelerden temin edilmelidir.
6. Bilimsel çalışmalarla öngörülmüş dozu bilinen ürünler kullanılmalıdır
7. Gıda takviyesi ruhsatı olmayan ürünler kullanılmamalıdır.
8. Mutlaka analizleri ve kalite testleri yapılmış ürünler kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Burdock, G.A., 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. **Food Chemistry Toxicology**, **36**: 347-363
2. Bankova, V.S., De Castro, S.L., Marcucci, M.C.,2000. Recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, **31**:3-15
3. Salatino, A., Fernandes-Silva, C.C., Righi, A.A., Salatino, M.L., 2011. Propolis research and the chemistry of plant products. **National Product Reserch**, **28**:925-936
4. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez, J.A., 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. **Journal Food Science**, **73**:117-124.
5. Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S., 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. **Phytotherapy**, **15**:561-571
6. Marcucci, MC., 2005. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutical activity. **Apidologie**, **26**: 83-99.
7. Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B.C., Güney, C., 2002. Önemli bir arı ürünü: Propolis. **Uludağ Arıcılık Dergisi**, **23**: 10-23
8. Bankova, V., Castro, SL., Marcucci, M.C.,2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, **3**:3-15
9. Fuliang, H.U., Hepburn, H.R., Xuan, H., Chen, M., Daya, S., Radloff, S.E.,2005. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. **Pharmacology Research**, **51**: 147-152
10. Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S.,2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. **Phytotherapy**, **15**:561-571
11. Castaldo, S., Capasso, F., 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, **73**:1-6
12. Ristivojević, P., Trifković, J., Andrić, F., Milojković-Opsenica, D., 2015. Poplar-type propolis: Chemical composition, botanical origin and biological activity. **National Product Community**, **10**:1869-1876

13. Burdock, G.A.,1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. **Food Chemical Toxicology**, **36**:347–363
14. De Castro, PA., Savoldi, M., Bonatto, D., Malavazi, I., Goldman, M.H., Berretta, A.A., 2012. Transcriptional profiling of *Saccharomyces cerevisiae* exposed to propolis. **BMC Complement Alternative Medicine**, **12**:194
15. Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima, S., Hara, H.,2009. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. **BMC Complement Alternative Medicine**, **9**:4
16. Fitzgerald, K.F., Flood, A.A., 2006. Hymenoptera stings. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, **21**: 194-204
17. Sforcin, J.M., Fernandes, J.A., Lopes, C.A.M., Bankova, V., Funari, S.R.C., 2000. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity.**Journal of Ethnopharmacology**,**2**: 243-249
18. Castaldo, S., Capasso, F., 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, **73**:1–6
19. Shehu, A., Ismail, S., Rohin, M. A. K., Harun, A., Aziz, A. A., Haque, M., 2016. Antifungal properties of Malaysian Tualang honey and stingless bee propolis against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, **6**(2): 044–050
20. Woo, K.S., Park, J.S., Mizrahi, A., Lensky, Y., 1997. Eucalyptus propolis beverages with their composition and effects. **Bee Products Properties, Applications and Apitherapy**, **2**:125-128
21. Gómez-Caravaca, A., Gómez-Romero, M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., 2006. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, **41**(4):1220–1234
22. Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G. Q., Hu, F.L.,2014. Recent advances in the chemical composition of propolis. **Molecules**,**19**(12):19610–19632
23. Volpi, N.,2004. Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. **Electrophoresis**, **25**(12):1872–1878

24. Lotfy, M., 2006. Biological activity of bee propolis in health and disease. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 7(1):22–31
25. Omene, C., Kalac, M., Wu, J., Marchi, E., Frenkel, K., O'Connor, O.A., 2013. Propolis and its Active Component, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Modulate Breast Cancer Therapeutic Targets via an Epigenetically Mediated Mechanism of Action. **Journal Cancer Science Therapy**, 5(10):334-342
26. Marcucci, M.C., Ferreres, F., García-Viguera, C., Bankova, V.S., De Castro, S.L., Dantas, A.P., Valente, P.H., Paulino, N., 2001. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. **Journal Ethnopharmacology**, 74(2):105-112.
27. Wagh, V.D., 2013. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. **Advances Pharmacology Science**, 11.
28. Mello, B.C.B.S., Petrus, J.C.C., Hubinger, M.D., 2010. Concentration of flavonoids and phenolic compounds in aqueous and ethanolic propolis extracts through nanofiltration. **Journal of Food Engineering**, 96: 533-539
29. Matta, V.M., Moretti, R.H., Cabral, L.M., 2004. Microfiltration and reverse osmosis for clarification and concentration of acerola juice. **Journal of Food Engineering**, 61(3): 477-482
30. Cunha, I.B.S., Sawaya, A.C.H.F., Caetano, F.B., Shimizu, M.T., Marcucci, M.C., Drezza, F.T., Povia, G., Carvalho, P.O., 2004. Factors that influence the yield and composition of Brazilian propolis extract. **Journal Brazilian Chemistry Society**, 15(6): 964-970
31. Pietta, P.G., Gardana, C., Pietta, A.M., 2002. Analytical methods for quality control of propolis. **Fitoterapia**, 73:7–20
32. Nagai, T., Inoue, R., Inoue, H., Suzuki, N., 2003. Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. **Food Chemistry**, 80 (1): 29-33
33. Nakajima, Y., Shimazawa, M., Mishima, S., Hara, H., 2007. Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. **Life Sciences**, 80(4): 370-377

34. Hepşen, İ.F., Er, H., Çekiç, O., 1999. Topically applied water extract of propolis to suppress corneal neovascularization in rabbits. **Ophthalmic Research**, **31**: 426-431
35. Gülçin, I., Bursal, E., Şehitoğlu, M.H., Bilsel, M., Gören, A.C., 2010. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. **Food and Chemical Toxicology**, **48** (8-9): 2227-2238
36. Yıldırım, Z., Hacıevliyagil, S., Kutlu, N.O., Aydın, N.E., Kurkçüoğlu, M., Iraz, M., Durmaz, R., 2004, Effect of water extract of Turkish propolis on tuberculosis infection in guinea-pigs. **Pharmacological Research**, **49**(3): 287-292
37. Park, Y.K., Ikegaki, M., 1998. Preparation of Water and Ethanolic Extracts of Propolis and Evaluation of the Preparations. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry** **62**:2230-2232
38. Mani, F., Damasceno, H.R.C., Novella, E.L.B., Martins, E.A.M., Sforcin, J.M., 2006. Propolis: Effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. **Journal of Ethnopharmacology**, **105** (1-2): 95-98
39. Pujirahayu, N., Rıtonga, H., UslınaWaty, Z., 2014. Properties and flavonoids content in propolis of some extraction method of raw propolis. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, **6**(6): 338-340
40. Santos, V.R., Gomes, R.T., Mesquita, R.A., Moura, M.D.G., Franca, E.C., Aguiar, E.G., Naves, M.D., Abreu, J.A.S., Abreu, S.R.L., 2008. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. **Phytotherapy Research**, **22**(11): 1544-1547
41. Marquele, F.D., Oliveira, A.R.M., Bonato, P.S., Lara, M.G., Fonseca, J.V., 2006. Propolis extract release evaluation from topical formulations by chemiluminescence and HPLC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, **41** (2-3): 461-468

42. Marquele-Oliveira, F., Fonseca, Y.M., Freitas, O., Fonseca, J.V.,2007. Development of topical functionalized formulations added with propolis extract: stability, cutaneous absorption and in vivo studies. **International Journal of Pharmaceutics**, **342**(1-2): 40-48
43. Glasgow, A.M., Boeckx, R.L., Miller, M.K., Macdonald, M.G., August, G.P., Goodman, S.I.,1983. **Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. Pediatrics** **72**(3):
44. Erdoğan, S., Ateş, B., Durmaz, G., Yılmaz, İ., Secki, T., 2011. Pressurized liquid extraction of phenolic compounds from Anatolia propolis and their radical scavenging capacities. **Food and Chemical Toxicology**, **49**(7): 1592-1597
45. Ramanauskienė, K., Inkėnienė, A.M.,2011. Propolis oil extract: quality analysis and evaluation of its antimicrobial activity. **Journal Natural Product Research**, **25**:(15)1463-1468
46. Carvalho, A.A., Finger, D., Machado, C.S. and et al, 2011. *In vivo* antitumoural activity and composition of an oil extract of Brazilian propolis.**Food Chemistry**, **126**:(3) 1239-1245
47. Buriol, L., Finger, D., Schmidt E.M., Santos, J., Rosa, M.R., Quináia, S.P., Torres, Y.R., Santa, H.S., Pessoa, C., Moraes, M.O., Costa-Lotufo, L.V., Ferreira, P.M., Frankland Sawaya, A.C., Eberlin, M.N., 2009. Chemical composition and biological activity of oil propolis extract: An alternative to ethanolic extract. **Química Nova São Paulo**, **32**:(2)
48. Abdulrhman, M., Elbarbary, N.S., Amin, D.A., Ebrahim, R.S., 2012. Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil–Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Pilot Study. **Journal Pediatric Hematology and Oncology**, **29**:(3)
49. Mello, B.C.B.S., Petrus, J.C.C., Hubinger, M.D., 2010. Concentration of flavonoids and phenolic compounds in aqueous and ethanolic propolis extracts through nanofiltration. **Journal Food Process Engineering**,**96**:533–539.

50. Moura, S.A.L., Negri, G., Salatino, A., Lima L.D.C., Dourado, L.P.A., Mendes, J.B., 2009. Aqueous extract Brazilian propolis: primary components, evaluation of inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. **Evidence Based Complement Alternative Medicine**, **18**:1–9
51. Kubiliene, L., Laugaliene, V., Pavilonis, A., Maruska ant et al, 2015. Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities. **BMC Complement Alternative Medicine**, **15**: 156
52. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernandez-Lopez, J., Perez-Alvarez, J. A. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. **Journal Food Science**, **73**:117–124
53. Sun, C., Wu, Z., Wang, Z., Zhang, H., 2015. Effect of ethanol/water solvents on phenolic profiles and antioxidant properties of beijing propolis extracts. **EvidBased Complement Alternative Medicine**, **9**.
54. Boisard, S., Le Ray, A. M., Gatto, J., Aumond, M. C., Blanchard, P., Derbre, S., 2014. Chemical composition, antioxidant and anti-AGEs activities of a French poplar type propolis. **Journal Agriculturel Food Chemistry**, **62**:1344–1351
55. Noronha, V. R., Araujo, G. S., Gomes, R. T., Iwanaga, S. H., Barbosa M. C., Abdo, E. N., 2014. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. **Current Clinical Pharmacology**, **9**:(4) 359–364.
56. Kosalec, I., Pepeljnjak, S., Bakmaz, M., Vladimir-Knezevic, S., 2005. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. **Acta Pharmacology**, **55**:423–430
57. Coelho, L. G., Bastos, E. M., Resende, C. C., Paula e Silva, C. M., Sanches, B. S., de Castro, F. J., 2007. Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. A pilot clinical study. **Helicobacter**, **12**:572–574
58. Stepanovic, S., Antic, N., Dakic, I., Svabic-Vlahovic, M., 2003. In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. **Microbiology Reserch**, **158**:353–357

59. Speciale, A., Costanzo, R., Puglisi, S., Musumeci, R., Catania, M. R., Caccamo, F., 2006. Antibacterial activity of propolis and its active principles alone and in combination with macrolides, beta-lactams and fluoroquinolones against microorganisms responsible for respiratory infections. **Journal Chemotherapy**, **18**:164–171
60. Freires, I. A., Queiroz, V. C., Furletti, V. F., Ikegaki, M., de Alencar, S. M., Duarte, M. C., 2016. Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp. **Journal Mycology Medicine**, **26**:122–132
61. Al-Waili, N., Al-Ghamdi, A., Ansari, M. J., Al-Attal, Y., Salom, K., 2012. Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. **International Journal Medicine Science**, **9**:793–800
62. Mutlu Sariguzel, F., Berk, E., Koc, A. N., Sav, H., Demir, G., 2016. Antifungal activity of propolis against yeasts isolated from blood culture: In Vitro evaluation. **Journal Clinical Laboratory Analysis**, **30**:513–516
63. Ioshida, M. D. M., Young, M. C. M., Lago, J. H. G., 2010. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from Brazilian propolis. **Journal Essential Oil Bearing Plants**, **13**:633–637
64. Haghdoost, N. S., Salehi, T. Z., Khosravi, A., Sharifzadeh, A., 2016. Antifungal activity and influence of propolis against germ tube formation as a critical virulence attribute by clinical isolates of *Candida albicans*. **Journal Mycology Medicine**, **26**:298–305
65. Armutcu, F., Akyol, S., Ustunsoy, S., Turan, F. F., 2015. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, **9**:1582–1588
66. Choo, Y. M., Lee, K. S., Yoon, H. J., Kim, B. Y., Sohn, M. R., Roh, J. Y., 2010. Dual function of a bee venom serine protease: prophenoloxidase-activating factor in arthropods and fibrin(ogen)olytic enzyme in mammals. **PLoS ONE**, **5**:5

67. Li, L., Sun, W., Wu, T., Lu, R., Shi, B., 2017. Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory responses in human gingival fibroblasts via NF-kappaB and PI3K/Akt signaling pathway. **European Journal Pharmacology**, **794**:61–68
68. Bretz, W. A., Paulino, N., Nor, J. E., Moreira, A. 2014. The effectiveness of propolis on gingivitis: a randomized controlled trial. **Journal Alternative Complement Medicine**, **20**:943–948
69. Cole, N., Sou, P. W., Ngo, A. And et al. 2010. Topical ‘Sydney’ propolis protects against UV-radiation-induced inflammation, lipid peroxidation and immune suppression in mouse skin. **International Archive of Allergy Immunology**, **152**: 87–97
70. Bolfa, P., Vidrighinescu, R., Petruta, A., Dezmirean, D., Stan, L., Vlase, L., 2013. Photoprotective effects of Romanian propolis on skin of mice exposed to UVB irradiation. **Food Chemistry Toxicology**, **62**:329–342
71. Yilmaz U. C., Bagca B. G., Karaca E., Durmaz A., Durmaz B., Aykut A., 2016. Evaluation of the miRNA profiling and effectiveness of the propolis on B-cell acute lymphoblastic leukemia cell line. **Biomedical Pharmacotherapy**, **84**:1266–1273.
72. Catchpole, O., Mitchell, K., Bloor, S. and et al. 2015. Antiproliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds vs human colorectal adenocarcinoma cells. **Fitoterapia**, **106**:167–174
73. Kubina, R., Kabala-Dzik, A., Dziedzic, A., Bielec, B., Wojtyczka, R. D., Buldak, R. J., 2015. The ethanol extract of polish propolis exhibits anti-proliferative and/or pro-apoptotic effect on HCT 116 colon cancer and Me45 malignant melanoma cells In Vitro conditions. **Advantage Clinical Experimental Medicine**, **24**:203–212.
74. Patel S. (2016). Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents. **Journal Dietary Supplement**, **13**:245–268.
75. Tseng, J. C., Lin, C. Y., Su, L. C., Fu, H. H., Yang, S. D., Chuu, C. P., 2016. CAPE suppresses migration and invasion of prostate cancer cells via activation of non-canonical Wnt signaling. **Oncotarget**, **7**:38010–38024

76. Fraser, S. P., Hemsley, F., Djamgoz, M. B. 2016. Caffeic acid phenethyl ester: inhibition of metastatic cell behaviours via voltage-gated sodium channel in human breast cancer in vitro. **International Journal Biochemistry Cell Biology**, **71**:111–118
77. Motawi, T. K., Abdelazim, S. A., Darwish, H. A., Elbaz, E. M., Shouman, S. A. 2016. Modulation of tamoxifen cytotoxicity by caffeic acid phenethyl ester in MCF-7 breast cancer cells. **Oxidative Medicine Cell Longevity**, **13**.
78. Khoram, N. M., Bigdeli, B., Nikoofar, A., Goliaei, B. 2016. Caffeic Acid Phenethyl ester increases radiosensitivity of estrogen receptor-positive and - negative breast cancer cells by prolonging radiation-induced DNA damage. **Journal BreastCancer**, **19**:18–25
79. Popolo, A., Piccinelli, A. L., Morello, S., and et al., 2011. Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. **Canadian Journal Physiology and Pharmacology**, **89**:50–57
80. Vynograd, N., Vynograd, I., Sosnowski Z., 2000. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). **Phytomedicine**, **7**:1–6
81. Costi, R., Santo, R. D., Artico, M., Massa, S., Ragno, R., Loddo, R., 2004. 2,6-Bis(3,4,5-trihydroxybenzyldene) derivatives of cyclohexanone: novel potent HIV-1 integrase inhibitors that prevent HIV-1 multiplication in cell-based assays. **Bioorganism Medicine Chemistry**, **12**:199–215
82. Zhang, W., Lan, Y., Huang, Q., Hua, Z., 2013. Galangin induces B16F10 melanoma cell apoptosis via mitochondrial pathway and sustained activation of p38 MAPK. **Cytotechnology**, **65**:447–455
83. Yildirim, A., Duran, G. G., Duran, N., Jenedi, K., Bolgul, B. S., Miraloglu, M., 2016. Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. **Medical Science Monitor**, **22**:422–430
84. Takemura, T., Urushisaki, T., Fukuoka, M., and et al, 2012. 34-Dicaffeoylquinic acid, a major constituent of brazilian propolis, increases TRAIL expression and extends the lifetimes of mice infected with the influenza A Virus. **EvidBased Complement. Alternative Medicine**, **2012**:946867

85. Orsi, R. O., Funari, S. R. C., Soares, A. M. V. C., Calvi, S. A., Oliveira, S. L., Sforcin, J. M., 2000. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. **Journal Venomous Animal Toxins**, 6:205–219
86. Gao, W., Wu, J., Wei, J., Pu, L., Guo, C., Yang, J., 2014. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. **Journal Clinical Biochemistry Nutrition**, 55:7–10
87. Wang, J., Zhang, W., Zou, H., Lin, Y., Lin, K., Zhou, Z., 2015. 10-Hydroxy-2-decenoic acid inhibiting the proliferation of fibroblast-like synoviocytes by PI3K-AKT pathway. **Internationall Immunopharmacology**, 28:(1) 97-104
88. Henshaw, F. R., Bolton, T., Nube, V., Hood, A., Veldhoen, D., Pfrunder, L., 2014. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. **Journal Diabetes Complications**, 8:850–857
89. Abu-Seida, A. M., 2015. Effect of propolis on experimental cutaneous wound healing in dogs. **Veterinary Medicine International**, 4.
90. Martinotti, S., Ranzato, E., 2015. Propolis: a new frontier for wound healing? **Burns Trauma**, 3:9
91. Olczyk, P., Wisowski, G., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., Klimek, K., Olczyk, M., 2013. Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burnt tissue. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, 10.
92. Iyyam Pillai, S., Palsamy, P., Subramanian, S., Kandaswamy, M., 2010. Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. **Pharmacology and Biology**, 48:1198–1206
93. Batista, L. L., Campesatto, E. A., Assis, M. L., Barbosa, A. P., Grillo, L. A., Dornelas, C. B., 2012. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 39:515–520
94. Burdock, G. A. 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food Chemical Toxicology**, 36:347–363

95. Castaldo, S., Capasso, F., 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, **73**(1):1–6
96. Walgrave, S. E., Warshaw, E. M., Glesne, L. A., 2005. Allergic contact dermatitis from propolis. **Dermatitis**, **16**:209–215
97. Fuentes, E, Báez, M.E, Bravo, M, Cid, C, Labra, F., 2012. Determination of Total Phenolic Content in Olive Oil Samples by UV–visible Spectrometry and Multivariate Calibration. **Food Analytical Methods**, **5**:(6) 1311–1319
98. Singleton, V.L., Rossi, J.A., 1965. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **American Journal of Enology and Viticulture**, **16**: 144-158
99. Silici, S., Sagdic, O., Ekici, L., 2010. Total phenolic content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of Rhododendron honeys. **Food Chemistry**, **121**:238-243.
100. Gyamfi, M.A, Yonamine, M., Aniya, Y., 1999. Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana Thonningia sanguinea on experimentally-induced liver injuries. **Gen Pharmacology**, **32**: 661-667
101. Prieto, P., Pineda, M., Aguilar, M., 1999. Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, **269** : (2) 337-341
102. Kamm, W., Dionisi, F., Hischenhuber, C., Engel, K.-H., 2001. Authenticity assessment of fats and oils. **Food Reviews International**, **17**:249–290
103. Kalogeropoulos, N., Tsimidou, M.Z., 2014. Antioxidants in Greek virgin olive oils. **Antioxidants**, **3**:387–413
104. Boskou, D., 2009. **Olive Oil: Minor constituents and Health**, CRC Press; Boca Raton, FL, USA: Other important minor constituents, 45–54
105. Luchetti, F., 2002. Importance and future of olive oil in the world market—An introduction to olive oil. **European Journal Lipid Science Technology**, **104**:559–563

106. Ramirez-Tortosa, M.C., Granados, S., Quiles, J.L., 1997. Chemical composition, types and characteristics of olive oil. **Olive Oil Health**, 45–61
107. Fragaki, G., Spyros, A., Siragakis, G., Salivaras, E., Dais, P., 2005. Detection of extra virgin olive oil adulteration with lampante olive oil and refined olive oil using nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate statistical analysis. **Journal Agricultural Food Chemistry**, 53:2810–2816
108. Grossi, M., Di Lecce, G., Toschi, T.G., Riccò, B., 2014. Fast and accurate determination of olive oil acidity by electrochemical impedance spectroscopy. **IEEE Sensors Journal**, 14:2947–2954
109. Luna, G., Morales, M., Aparicio, R., 2006. Changes induced by UV radiation during virgin olive oil storage. **Journal Agricultural Food Chemistry**, 54:4790–4794.
110. Angerosa, F., 2002. Influence of volatile compounds on virgin olive oil quality evaluated by analytical approaches and sensor panels. **European Journal Lipid Science Technology**, 104:639–660
111. Youssef, O., Guido, F., Mokhar, G., Nabil, B.Y., Daoud, D., Mokhtar, Z., 2011. The compositional quality and volatile compounds of samples from the blend of monovarietal olive oils cultivated in Tunisia. **International Journal of Food Science Technology**, 46:678–686
112. Kesen, S., Kelebek, H., Selli, S., 2013. Characterization of the volatile, phenolic and antioxidant properties of monovarietal olive oil obtained from cv. Halhali. **Journal of American Oil Chemical Society**, 90:1685–1696.
113. Šarolić, M., Gugić, M., Friganović, E., Tuberoso, C.I.G., Jerković, I., 2015. Phytochemicals and other characteristics of Croatian monovarietal extra virgin olive oils from Oblica, Lastovka and Levantinka varieties. **Molecules**, 20:4395–4409
114. Lynch, B., Rozema, A., 2013. **Olive Oil: Conditions of Competition between Us and Major Foreign Supplier Industries**. United States International Trade Commission; Washington, DC, USA

115. Tuck, K.L., Hayball, P.J., 2002. Major phenolic compounds in olive oil: Metabolism and health effects. **Journal of Nutrition Biochemistry**, **13**:636–644
116. Goldberg G. 2003. **Plants: Diet and Health. The Report of a British Nutrition Foundation Task Force**, Blackwell Science, Oxford, U.K. pp356
117. Cadenas, E., Davies, K.J.A. 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radical Biology and Medicine**, **29**:222–230.
118. Rotkiewicz, D., Konopka, I., Zylík, S., 1999. State of works on the rapeseed oil processing optimalization. I. Oil obtaining. **Rośliny Oleiste/Oilseed Crops**, **XX**, 151–168
119. Fki, I., Sahnoun, Z., Sayadi, S., 2007. Hypocholesterolemic effects of phenolic extracts and purified hydroxytyrosol recovered from olive mill wastewater in rats fed a cholesterol-rich diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **55**:624–631
120. Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Bulló, M., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., 2014. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. **BMC Medicine**, **12**:78
121. Pelucchi, C., Bosetti, C., Negri, E., Lipworth, L., La Vecchia, C., 2011. Olive oil and cancer risk: An update of epidemiological findings through 2010. **Current Pharmaceutical Design**, **17**:805–812.
122. Berbert, A. A., Kondo, C. R., Almendra, C. L., Matsuo, T., Dichi, I., 2005. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrition**, **21**:131–136.
123. Servili, M., Montedoro, G., 2002. Contribution of phenolic compounds to virgin olive oil quality. **European Journal Lipid Science Technology**, **104**:602–613.

124. Bendini, A., Cerretani, L., Alegria, C.-P., Ana Maria, G.-C., Antonio, S.-C., Alberto, F.-G., Lercker, G., 2007. Phenolic molecules in virgin olive oils: A survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. **Molecules**,**12**:1679–1719.
125. Servili, M., Esposto, S., Fabiani, R., Urbani, S., Taticchi, A., Mariucci, F., Selvaggini R., Montedoro, G.F., 2009. Phenolic compounds in olive oil: Antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure. **Inflammopharmacology**, **17**:76–84
126. Beauchamp, G.K., Keast, R.S., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee ,C.H., Smith, A.B., Breslin, P.A., 2005. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. **Nature**, **437**:45–46
127. Visioli, F., Poli, A., Gall, C., 2002. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. **Medical Research Review**,**22**:65–75
128. Petroni, A., Blasevich, M., Salami, M., Papini, N., Montedoro, G.F., Galli, C., 1995. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. **Thrombosis Research**,**78** (2):151–160
129. González-Correa, J.A., Navas, M.D., Muñoz-Marín, J., Trujillo, M., Fernández-Bolaños, J., De La Cruz, J.P., 2008. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **56**:(17) 7872–7876.
130. Visioli, F., Galli, C., 1994. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. **Life Science**,**55**:1965–1971.
131. Finger, D., Machado, C.S., Torres, Y.R. and et al. 2013. Antifungal bioassay-guided fractionation of an oil extract of propolis. **Journal Food Quality**, **36**:291-301
132. Rashidi Ali, N., Nafees, S., Hasan, S.K., Sultana, S., 2013. Amelioration of Renal Carcinogenesis by Bee Propolis: A Chemo Preventive Approach. **Toxicology International**, **20**(3): 227–234

133. Bankova, V., Dyulgerov, A., Popova, S., Evstatieva, L., Kuleva, L., Pureb, O., Zamjansan Z., 1992. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: phenolic compounds and plant origin. **Apidologie**,**23**:(1) 79-85
134. Kumazawa,S.,Yoneda, M.,Shibata, I., Kanaeda,J.,, Hamasaka, T., Nakayama, T.,2003. Direct Evidence for the Plant Origin of Brazilian Propolis by the Observation of Honeybee Behavior and Phytochemical Analysis. **J-Stage Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, **51**: 6
135. Silici, S., Ünlü, M., Vardar-Ünlü, G., 2007. Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions.**World Journal Microbiology and Biotechnology**,**12**:1797-1803
136. Kumazawa, S., Ahn, M.R., Fujimoto, T., Kato. M.,2010. Radical-scavenging activity and phenolic constituents of propolis from different regions of Argentina. **Natural Product Research**,**24**(9):804–812
137. Chen, H.C., Chen, J.H., Chang, C., Shieh, C.J.,2011. Optimization of ultrasound-accelerated synthesis of enzymatic caffeic acid phenethyl ester by response surface methodology. **Ultrasonics Sonochemistry**,**18**(1):455–459
138. Chen, H.C., Ju, H.Y., Twu, Y.K.,2010. Optimized enzymatic synthesis of caffeic acid phenethyl ester by RSM. **New Biotechnology**,**27**(1):89–93
139. Kurata, A., Kitamura, Y., Irie, S., 2010. Enzymatic synthesis of caffeic acid phenethyl ester analogues in ionic liquid. **Journal of Biotechnology**,**148**(2-3):133–138
140. Wang, X., Stavchansky, S., Bowman, P.D., Kerwin, S.M., 2006. Cytoprotective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and catechol ring-fluorinated CAPE derivatives against menadione-induced oxidative stress in human endothelial cells. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, **14**(14):4879–4887
141. Nomura, M., Kaji, A., Ma, W., Miyamoto, K., Dong, Z.,2001. Suppression of cell transformation and induction of apoptosis by caffeic acid phenethyl ester. **Molecular Carcinogenesis**, **31**:83–89

142. Watabe, M., Hishikawa, K., Takayanagi, A., Shimizu, N., Nakaki, T., 2004. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NF κ B and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. **Journal Biology of Chemistry**, **279**:6017–6026
143. Chuu, C.P., Lin, H.P., Ciaccio, M.F., Kokontis, J.M., Hause, R.J., Hiipakka, R.A., Liao, S., Jones, R.B., 2012. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the proliferation of human prostate cancer cells through inhibition of p70S6K and Akt signaling networks. **Cancer Prevention Research (Phila)**, **5**:788–797
144. Chen, M.F., Wu, C.T., Chen, Y.J., Keng, P.C., Chen, W.C., 2004. Cell killing and radiosensitization by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in lung cancer cells. **Journal of Radiation Research (Tokyo)**, **45**:253–260
145. Hung, M.W., Shiao, M.S., Tsai, L.C., Chang, G.G., Chang, T.C., 2003. Apoptotic effect of caffeic acid phenethyl ester and its ester and amide analogues in human cervical cancer ME180 cells. **Anticancer Research**, **23**:4773–4780
146. Chen, Y.J., Shiao, M.S., Hsu, M.L., Tsai, T.H., Wang, S.Y., 2001. Effect of caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. **Journal Of Agriculture Food Chemistry**, **49**:5615–5619
147. Jin, U.H., Song, K.H., Motomura, M., Suzuki, I., Gu, Y.H., Kang, Y.J., Moon, T.C., Kim, C.H., 2008. Caffeic acid phenethyl ester induces mitochondria-mediated apoptosis in human myeloid leukemia U937 cells. **Molecular Cellular Biochemistry**, **310**:43–48
148. Lee, Y.J., Kuo, H.C., Chu, C.Y., Wang, C.J., Lin, W.C., Tseng, T.H., 2003. Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. **Biochemistry and Pharmacology**, **66**:2281–2289
149. Su, Z.Z., Lin, J., Grunberger, D., Fisher, P.B., 1994. Growth suppression and toxicity induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type 5 adenovirus-transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. **Cancer Research**, **54**:1865–1870

150. Lin, Y.H., Chiu, J.H., Tseng, W.S., Wong, T.T., Chiou, S.H., Yen, S.H., 2006. Antiproliferation and radiosensitization of caffeic acid phenethyl ester on human medulloblastoma cells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, **57**:525–532
151. He, Y.J., Liu, B.H., Xiang, D.B., Qiao, Z.Y., Fu, T., He, Y.H., 2006. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of SW480 colorectal tumor cells involves β -catenin associated signaling pathway down-regulation. **World Of Journal Gastroenterology**, **12**:4981–4985
152. Kuo, H.C., Kuo, W.H., Lee, Y.J., Lin, W.L., Chou, F.P., Tseng, T.H., 2006. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells *in vitro* and *in vivo*. **Cancer Letters**, **234**:199–208
153. Wang, D., Xiang, D.B., He, Y.J., Li, Z.P., Wu, X.H., Mou, J.H., Xiao, H.L., Zhang, Q.H., 2005. Effect of caffeic acid phenethyl ester on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells *in vitro*. **World Of Journal Gastroenterology**, **11**:4008–4012
154. Xiang, D., Wang, D., He, Y., Xie, J., Zhong, Z., Li, Z., 2006. Caffeic acid phenethyl ester induces growth arrest and apoptosis of colon cancer cells via the β -catenin/T-cell factor signaling. **Anticancer Drugs**, **17**:753–762
155. Totan, Y., Aydin, E., Çekiç, O., Daglioglu, M.C., Borazan, M., Daglioglu, K., 2001. Effect of caffeic acid phenethyl ester on corneal neovascularization in rats. **Journal Current Eye Research** **23**:(4) 291-297
156. Mirzoeva, O.K., Sud'ina, G.F., Pushkareva, M.A., Korshunova, G.A., Sumbatian, N.V., Varfolomeev, S.D., 1995. Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties. **Bioorganicheskaiia Khimiia**, **21**:(2)143-151
157. Kubiliene, L., Laugaliene, V., Pavilonis, A., Maruska, A., Majiene, D., Barauskaite, K., Kubilius, R., Kasparaviciene, G., Savickas, A., 2015. Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities. **BMC Complementary Alternative Medicine**, **15**:156

158. Baldioli, M., Servili, G., Perretti, G., Montedoro, F., 1996. Antioxidant activity of tocopherols and phenolic compounds of virgin olive oil. **Journal Of the American Oil Chemists' Society** 73:(11)1589-1593
159. Servili, M., Esposto, S., Fabiani, R., Urbani, S., Taticchi, A., Mariucci, F., Selvaggini, R., Montedoro, G.F., 2009. Phenolic compounds in olive oil: antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure. **Inflammopharmacology**, 17(2):76-84
160. Waterman, E., Lockwood, B., 2007. Active Components and Clinical Applications of Olive Oil. **Alternative Medicine Review**, 12:4331-342
161. Karaosmanoglu, H., Soyer, F., Ozen, B., Tokatli, F., 2010. Antimicrobial and antioxidant activities of Turkish extra virgin olive oils. **Journal Agriculturel Food Chemistry**, 58:(14)8238-82
162. Visioli, F., Caruso, D., Grande, S., Bosisio, R., Villa, M., Galli, G., Sirtori, C., Galli, C., 2004. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. **European Journal of Nutrition**, 44(2):121-127
163. Ocakoglu, D., Tokatli, F., Ozen, B., Korel, F., 2009. Distribution of simple phenols, phenolic acids and flavonoids in Turkish monovarietal extra virgin olive oils for two harvest years. **Food Chemistry**, 113:(2)401-410
164. Sánchez-Fidalgo, S., Cárdeno, A., Sánchez-Hidalgo, M., Aparicio-Soto, M., de la Lastra, C.A., 2013. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 24:(7) 1401-1413

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Nur Seda ŞAHİN

İletişim Bilgileri

Adres : Mevlâna Mah. Hamurculu sok. Akgün Apt. 21/4
Kocasinan/KAYSERİ

Mail : n.sda.shn@gmail.com

2. Doğum Tarihi : 01.07.1992

3. Unvanı : Biyolog

4.ÖğrenimDurumu : Yüksek Lisans

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji A.B.D.	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi	2011-2015
Yüksek Lisans	Tarımsal Biyoteknoloji A.B.D.	Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	2016-Devam ediyor
Yüksek Lisans	Kök Hücre Bilimleri A.B.D.	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Genom ve Kök Hücre Merkezi	2017-Devam ediyor

5. Akademik Unvanlar

-

6. Yüksek Lisans Tezleri

- 1) Farklı Çözücülerle Hazırlanan Propolis Özütleri İle Propolis Ticari Ürünlerinin Biyoaktivitesinin Belirlenmesi Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2016
- 2) Hipoksik Ortamın Mikroveziküllere Etkisinin Değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genom ve Kök Hücre Merkezi, 2017

7. Yayınlar

1. Silici S, Şahin N.S ‘Fonksiyonel Bir Gıda: Arı Sütü ‘5. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çambalı Kongresi Kasım 2016, Muğla Poster
2. Atayoğlu T, Silici S, Özkök D, Şahin N.S, Ülgen N ‘Farklı Çözücüler Kullanılarak Hazırlanan Propolis Örneklerinin Biyoaktif Özellikleri 13. Türkiye Eczacılık Kongresi Aralık 2016, İstanbul Sözlü Bildiri
3. Gönen Z.B, Şahin N.S ‘‘Mezenkimal Kök Hücre Nedir, Nasıl Hazırlanır?’’ XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Mart 2018, Antalya Sözlü bildiri
4. Gönen Z.B, Şahin N.S ‘‘Klinik Kullanım İçin Mezenkimal Kök Hücrelerin Hazırlanması’’ Akdeniz Medical Journal 2018 DOI: 10.17954/amj.2018.1204
5. Bahar D, Gönen Z.B, Gümüşderelioğlu M, Önger M.E, Konuk E, Özkan B.B, Şahin N.S, Çetin M. Repair of Rat Calvarial Bone Defect by Using Exosomes of Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Embedded in Chitosan/Hydroxyapatite Scaffolds 6th International BAU Drug Design Congress Novel Methods and Emerging Targets in Drug Discovery & Patented Drug Development 13-15 Dec 2018, İstanbul Sözlü bildiri

8. Projeler

- 1) Farklı Çözücülerle Hazırlanan Propolis Özütləri İle Propolis Ticari Ürünlerinin Biyoaktivitesinin Belirlenmesi Erciyes Üniversitesi BAP Projesi (FYL-2016-6958)
- 2) Hipoksik Ortamın Mikroveziküllere Etkisinin Değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Bap Projesi (TLY-2017-7712)

9. Sertifika ve Kurslar

- 1) Eppendorf New Brunswick Semineri 29 Nisan 2014, Kayseri
- 2) 1. Hematogenetik Kursu 28-30 Kasım 2014, Kayseri
- 3) 2. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi 16-19 Nisan 2015, Kayseri
- 4) 3. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi 5-8 Mayıs 2015, Kayseri

- 5) 2. Ulusal ERKÖK Kök Hücre Sempozyumu 14 Mayıs 2016, Kayseri
- 6) Tüba 3. Uluslararası Kök Hücre Kursu: “Hematolojik Onkolojide İnovatif Hücresel Tedaviler” 19-22 Mayıs 2016, Antalya
- 7) KOSGEB Uygulamalı Girişimcilik Eğitimi 12-15 Temmuz 2016, Kayseri
- 8) Araştırmacılar İçin Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 2016, Erciyes Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar Merkezi
- 9) Tübitak-2237 Proje Eğitimi Etkinlikleri Destekleme Programı 20-22 Ekim 2016, Kayseri
- 10) Türkiye Nükleer Tıp Derneği Uygulamalı Hücre Kültürü ve Kök Hücre İşaretlemeleri Kursu 21-23 Ocak 2017, Kayseri
- 11) AGÜ 2. Yaşam Bilimleri Kongresi 23-25 Şubat 2017, Kayseri
- 12) 4. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi 28-30 Nisan 2017, Gaziantep
- 13) GCP (Good Clinical Practices) Sertifikası NIDA Clinical Trials Network 2017, Ankara
- 14) IATA (İnsanları Etkileyen Kategori B, Biyolojik ve Enfeksiyöz Madde Taşınımı) Sertifikası Mayo Clinic Medical Laboratory 2017 Ankara
- 15) Advanced Workshop in Nanomedicine and Nanoscopy\ Advanced Cellular and Molecular Workshop February 12-15 2018, Kayseri
- 16) IPSEN European İnnovation Meeting 16-19 April 2018, Lisbon Portugal
- 17) GMP (Good Manufacturing Practices) Sertifikası Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Ağustos 2018, Kayseri
- 18) GCLP (Good Clinical Laboratory Practices) The Global Health Network Temmuz 2018, Ankara
- 19) Introduction Reviewing to Genomic Research The Global Health Network Temmuz 2018, Ankara
- 20) GCP (Good Clinical Practices) Sertifikası The Global Health Network Temmuz 2018, Ankara

21) Calliditas Therapeutics İnestigator Meeting 05-07 November 2018 Roma, İtaly

10. Yabancı Diller

İngilizce, Orta

11. Bilgisayar Programları

Microsoft Office Programları, iyi

12. İş Deneyimi

Quadro-Cro Klinik Araştırma Kalite Güvence Danışmanlığı Eğitim ve Bilişim Hizmetleri Ltd. Şti. (Eylül 2017-halen)

13. Görev Alınan Klinik Araştırma Projeleri

1. Saha Koordinatörü, Yakın zamanda Akut Koroner Sendrom (AKS) geçiren genetik olarak tanımlanmış bir popülasyonda, kardiyovasküler (KV) risk üzerinde Dalcetrapib'in etkilerinin değerlendirilmesi için faz III, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma: dal-GenE araştırması, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü
2. Saha Koordinatörü, Son-Evre Böbrek Hastalığı Gelişme Riski bulunan Primer IgA Nefropatisi Hastalarında Nefecon'un Etkililiğinin ve Güvenliliğinin Değerlendirildiği Randomize, Çift-Kör, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma, Erciyes Üniversitesi Nefroloji Bölümü
3. Saha Koordinatörü, Anemi ile ilişkili kronik böbrek hastalığı olan diyaliz hastalarında, eritropoetin-uyarıcı ajanın geliştirilmesini takiben, rekombinant insan eritropoetine karşı daprodustatin güvenlilik ve etkililiğinin değerlendirildiği, faz 3, randomize, açık-etiketli (destekleyicisi-körlenmiş), aktif-kontrollü, paralel-gruplu, çok merkezli, olaya dayalı bir çalışma, Erciyes Üniversitesi Nefroloji Bölümü

4. Saha Koordinatörü, Anemi ile ilişkili kronik böbrek hastalığı olan diyalize girmeyen hastalarda, darbepoetin alfaya karşı daprodustatin güvenlilik ve etkililiğinin değerlendirildiği, faz 3, randomize, açık-etiketli (destekleyicisi-körlenmiş), aktif-kontrollü, paralel-gruplu, çok merkezli, olaya dayalı bir çalışma Erciyes Üniversitesi Nefroloji Bölümü
5. Saha Koordinatörü, Spinal Kord Yaralanması veya Multipl Skleroz Sebepli Nörojenik Detrüsör Aşırı Aktivitesi Olan Gönüllülerde Üriner İnkontinansın Tedavisinde Bir veya Daha Fazla İntradetrüsör 600 veya 800 Ünite DYSPORT Tedavisinin Etkinliğini ve Güvenilirliğini Değerlendirmeye Yönelik Faz III, Çok merkezli, Randomize, Çift Kör, Paralel Gruplu, Plasebo Kontrollü Çalışma, Erciyes Üniversitesi Üroloji Bölümü