

## PROPOLİS VE KARACİĞERE KORUYUCU ETKİSİ

### Propolis and its Hepatoprotective Effect

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

Züleyha DOĞANYİĞİT

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji A.D., Kayseri

Yazışma Adresi: zuleyha.doganyigit@gmail.com

#### ÖZET

Propolis, bal arıları tarafından çeşitli bitkilerden toplanan ve reçine ile kendi mumlarının karıştırılmasıyla elde edilen aynı zamanda kovan yapımı ve bakımında kullanılan yapışkan reçineli bir üründür. Propolisin tam kompozisyonu kaynağına bağlı olarak değişir. Genellikle propolis % 50 reçine ve bitki balsamı, %30 balmumu, %10 esansiyel yağlar, %5 polen ve %5 diğer çeşitli maddelerden oluşur. Propolisin, özellikle etonolik özütü, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve hepatoprotektif etkileri ile geniş spektrumlu aktivite gösterir. Bu yüzden, günümüzde diyet katkısı olarak propolisin kullanımı yaygındır. Propolisin antioksidatif, sitotoksik, anti mutagenik ve immünomodülatör özellikleri onun zengin flavonoid, fenolik asit ve terpenoid içeriklerinden kaynaklanır. Son yıllarda propolis antibakteriyel, antioksidan, antiinflammatuar ve antitümoral etkileri ile ilgili birçok araştırmaya konu olmuştur. Karaciğer immünolojik savunma mekanizmalarında rol oynayan önemli organlardan birisidir. Bu derlemede de propolisin özellikleri ve karaciğer koruyucu etkinliği ile ilgili çalışmalardan bahsedilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Propolis, karaciğer koruyucu etki, CAPE, Krisin

**Key Words:** Propolis, Hepatoprotective effects, CAPE, Chrysin

#### GİRİŞ

Propolis, bal arıları (*Apis mellifera L.*) tarafından bitki ve ağaçların yaprak ve sürgünlerinden toplanan reçine içeren bir karışımdır. Propolis üretimi için arılar tarafından kullanılan materyal, bitkilerin yara bölgelerinden salgılanan maddeler olabildiği gibi, yapraklardaki lipofilik materyaller ile reçine, müsilaj, zamk gibi maddeler de olabilmektedir. Arılar bu salgıya daha sonra çeşitli enzimler ile polen kaynaklı maddeler de katmaktadırlar (Castaldo ve Capasso 2002).

Arılar, propolisi kovanlarındaki oyukları kapatmak, kovanın iç duvarlarını sıvamak, birçok yapıyı tamir etmek, girişi davetsiz misafirlere karşı korumak ve kovan içindeki ölmüş istilacıların cesetlerini mumyalamak için kullanırlar (Burdock, 1998; Castaldo ve Capasso, 2002; Sforcin ve ark. 2007; Santos ve ark., 2003). Propolis, kovanın içinin sıcak tutulmasına yardımcı olur ve mikrobiyal kontaminasyona karşı en iyi savunmayı sunar (Seidel ve ark., 2008),

antiseptik yararları ile de koloniyi hastalıklardan korur (Sforcin ve ark., 2007).

#### PROPOLİSİN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Propolis yaşına ve toplandığı alanın coğrafik yapısına, iklimine bağlı olarak koyu sarı, yeşil ve koyu kahverengi gibi değişik renklerde olabilir (Banskota ve ark. 2000; Banskota ve ark. 2002). Genel olarak 60-69°C arasında erime noktasına sahiptir (Woo ve Park.1997). Düşük sıcaklıklarda sert, donmuş halde bulunabilir ve 0°C'de kırılğan özelliğe sahiptir. Propolis yaşlandıkça rengi koyulaşabilir ve kırılğanlaşabilir (Burdock, 1998).

Propolis su ve hidrokarbon çözücülerde düşük, alkollerde ise yüksek oranda çözünürlük gösterir (Campos ve ark. 1997).

Propolisin kimyasal bileşimi toplandığı alanın vejetasyonuna bağlıdır (Marcucci, 1995). Propolisin toplanma sezonu da, aynı bölgeden toplanan pro-

## ULUDAĞ ARICILIK DERGİSİ / ULUDAG BEE JOURNAL

polisin kimyasal yapısını etkileyebilmektedir (Bankova ve ark. 1998).

Ham propolisin bileşimi kaynağına göre değişmekle birlikte, genellikle %45-50 reçine, %30 mum, %10

esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden oluşmaktadır (Tablo 1) (Burdock, 1998).

**Tablo 1.** Propolis'in kimyasal bileşimi (Sforcin ve ark., 2007; Schmidt, 1997; Szczesna 2006; Szczesna, 2007; Carpes ve ark., 2007; Cuesta ve ark., 2005)

Bileşenler	Ana Maddeler	Miktar (%)
Reçine	Flavonoidler	45-55
	Terpenler	
	Kumarinler	
	Fenolik asitler ve esterleri	
Mum ve yağ asitleri	Arılardan veya bitkilerden mum	25-35
	Bitkilerden çoklu doymamış yağ asitleri	
Esansiyel yağlar	Uçucu bileşenler	10
Polen	Proteinler	5
	Eser elementler	
	Serbest aminoasitler	
	Vitaminler (A, B, C, E, PP, vs)	
	Eser elementler (Cu, Mn, Fe, Zn, Al, Ag, Ca, Mg, Co, vs)	
Diğer Maddeler	Ketonlar	5
	Laktonlar	
	Kuionlar	
	Steroidler	
	Şekerler	

Dünyanın değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde 200'den fazla kimyasal bileşik tanımlanmıştır (Walker ve Crane, 1987). Propolis; polifenoller (flavonoid aglikonlar, fenolik asitler ve onların esterleri, fenolik aldehitler, alkoller ve ketonlar), seskuiterpen kinonlar, kumarinler, steroidler, aminoasitler ve inorganik bileşikler gibi çeşitli kimyasal bileşikler içermektedir (Marcucci, 1995; Walker ve Crane, 1987). Propolisin yapısında pinosembirin, akasetin, krisin, rutin, katesin, naringenin, galangin, luteolin, kamferol, apigenin, mirisetin, kuarsetin gibi flavonoidlerin yanı sıra kafeik asit ve sinamik asit gibi fenolik asitler de saptanmıştır (Marcucci, 1995; Walker ve Crane, 1987). Ayrıca propoliste magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), iyot (I), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve demir (Fe) gibi mineraller ile A, B1, B2, B6, C ve E vitaminleri ile çok sayıda yağ asidi tanımlanmıştır (Walker ve Crane, 1987). Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanmış propolislerin ana bileşenlerinin naringenin, galangin, krisin, pinobaksin, kuar-

setin gibi flavonoidler ve kafeik asit gibi fenolik asitlerden oluştuğu gösterilmiştir (Koru ve ark., 2007). Propolis örneklerinden izole edilen bileşiklerin en büyük grubu, bitki aleminde oldukça yaygın olan flavonoid pigmentleridir (Burdock, 1998; Jasprica ve ark., 2007). Flavonoidler, bitkisel orijinli, düşük molekül ağırlıklı, genellikle flavon çekirdeğine sahip olan bileşiklerdir. Bugüne kadar bitkisel orijinli 4.000 den fazla flavonoid türü tanımlanmıştır. Bitkilerin sahip oldukları renk, koku ve aromalardan da büyük oranda flavonoidler sorumludur (Heim ve ark., 2002). Bu bileşikler, sekonder bitki metabolitleri olduğu için, insanlar tarafından sentezlenemezler ve insan diyetinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadırlar (Jasprica ve ark. 2007).

### PROPOLİSİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Propolisin tıbbi özellikleri tarihsel olarak çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Yıllar boyunca propolis insanlar tarafından değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarla

propolisin etanolik özütünün antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, antienflamatuvar, anti-karsinojenik, antioksidan, lokal-anestetik ve immünostimülator özellikler gösterdiği tespit edilmiştir (Burdock, 1998).

Araştırmalarda en çok kullanılan propolisin etanolik özütünün, gram pozitiflere daha belirgin olan antibakteriyel (Kujumgiev ve ark., 1999; Moreno ve ark., 1999; Sforcin ve ark., 2000; Koo ve ark., 2002), en fazla *Candida albicans*'a olmakla birlikte *Candida* türleri ve dermatofitlere karşı antifungal (Moreno ve ark., 1999; Cafarchia ve ark., 1999; Ota ve ark., 2001; Sawaya ve ark., 2002, D'auria ve ark 2003; Murad ve ark., 2002; Koç ve ark., 2005), influenza (Moreno ve ark., 1999), *Herpes simpleks* ve reovirüs üzerine antiviral (Hady ve Hegazi,

2002), antiinflamatuvar (Miyataka ve ark., 1997; Naito ve ark., 2007), antioksidan (Jasprica ve ark., 2007; Moreno ve ark., 1999; Orhan ve ark., 1999; Nakajima ve ark., 2007; Russo ve ark., 2006), nöroprotektif (Nakajima ve ark., 2007), radyoprotektif (Benkovi ve ark., 2008), kardiyoprotektif (Benguedouar ve ark., 2008), hepatoprotektif (Kismet ve ark., 2008), immünostimülator (Fischer ve ark., 2007), sitostatik (Trusehva ve ark., 2006), yara iyileşmesi (Miyataka ve ark., 1997; Gregory ve ark., 2002) ve gastrik ülser üzerine olumlu etki gösterdiği (Gabbianelli ve ark., 2006) belirlenmiştir. Propolisin yapısında bulunan bileşiklerin biyolojik aktiviteleri aşağıdaki tablo 2'de özetlenmiştir (Castaldea ve Capasso, 2002; Schmidt, 1997; Viuda-Martos ve ark., 2008; Banskota ve ark., 2001).

**Tablo 2.** Propolisin yapısındaki bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

Bileşik	Biyolojik Aktiviteler
Galangin	Anti-inflammatuar, anti-oksidadan, anti-viral, anti-bakterial, hepatoprotektif
Kafeikasit fenil esteri (CAPE)	Anti-inflammatuar, anti-bakterial, anti-tümör, hepatoprotektif, anti-kanser
Kafeikasit	Anti-bakterial, anti-fungal, anti-viral, anti-inflammatuar
Krisin	Anti-inflammatuar, anti-viral,
İzopentil ferulat	Anti-viral,
Acacetin	Anti-viral, anti-oksidadan, anti-inflammatuar
Pigenin	Anti-viral,
Kaempferol	Anti-viral, anti-ülser
Kuersetin	Anti-viral, anti-bakterial, anti-histamin, anti-ülser, kapiller güçlendirici
Rutin	Anti-viral,
Hesperitin	Anti-ülser
Naringin	Anti-ülser
Pinocembrin	Anti-bakterial, anti-fungal, lokal anestezik
Pinobanksin	Anti-mikrobiale, anti-fungal
prenillenmiş p-kumarik	anti-bakterial, sitotoksik
Diterpenik asitler	anti-bakterial, sitotoksik
Kaffeoilkuinik asit türevleri	İmmunomodulator, hepatoprotektif
Dikeafeoilkuinik asit türevleri	Güçlü anti-oksidadan
Atrepilin C (Brezilya propolisi)	Anti-tümör
Propol (Brezilya propolisi)	Güçlü anti-oksidadan

### PROPOLİSİN KARACİĞER KORUYUCU ETKİSİ

Karaciğer, vücuttaki en önemli organlardan birisidir. Konak savunma mekanizmalarında büyük bir role sahiptir. Karaciğer bir yandan sepsise neden olan

bakterilerin, endotoksinlerin, sepsis sırasında oluşan vazoaktif maddelerin klirensini, detoksifikasyonunu sağlamakta, diğer yandan da konak savunmasında yer alan hücrelerin aktivitelerini düzenle-

mektedir. Karaciğer, hem enflamatuvar mediyatörlerin kaynağı olup, hem de bu mediyatörlerden etkilenen hedef organ olmaktadır. Kupffer hücreleri, hepatositler ve endotelial sinüzoidal hücrelerden oluşan karaciğerin heterojen hücresel yapısında yer alan bu hücrelerin hepsi bağıışıklık, antienfeksiyöz ve metabolik rollere sahiptir. Karaciğer, ağır enfeksiyona sistemik yanıtta çok önemli düzenleyici rol oynar. Çünkü yapısında çok sayıda bulunan bu makrofajlar, endotoksin ve bakterileri kandan temizleyebilir ve sistemik enflamatuvar yanıtı başlatabilirler (Mete, 2006). Vücuttaki makrofajların (Kupffer hücreleri) büyük bir kısmını oluşturduğu için ciddi enfeksiyonlara yanıt verilmesinde ve organizmanın immünolojik savunma mekanizmalarında çok önemli görevler üstlenmesi sebebiyle, toksik maddelerden de en çok etkilenen organlardan biridir (İskit ve ark., 1999; Baykal ve ark., 1999; Kavuklu ve ark., 2000; Baykal ve ark., 2000; İskit ve Güç, 2001; Strassburg, 2003; James ve ark., 2002). Karaciğer fosfolipidler, safra asitleri, kolesterol metabolizması ve sentezi için büyük bir alandır. Karaciğer hastalıkları dünyada ciddi sağlık sorunları olmaya devam etmektedir. (Pushpavalli ve ark., 2010).

Propolisin karaciğer koruyucu etkisi ile ilgili olarak son yıllarda önemli çalışmalar yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir.

Propolisin karbon tetraklorürün neden olduğu oksidatif stresi ve oluşan karaciğer hasarını önlediği (Bhadauria ve ark., 2007), alkolün neden olduğu oksidatif stresle oluşan lipid değişiklikleri ve karaciğer hasarı (Kolankaya ve ark., 2002) ile deneysel obstrüktif sarılık modelinde oksidatif stres üzerinden oluşan karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu (Kısmet ve ark., 2008), doksorubisin ve vinblastinin yol açtığı mitokondriyal strese karşı ortaya çıkan karaciğer ve kalp toksisitesine karşı olumlu etki gösterdiği (Benguedouar ve ark., 2008) bildirilmiştir.

Karaciğer hasarına çeşitli maddelerin neden olduğu bilinmektedir. Karbon tetra klorit (CCl<sub>4</sub>) de bunlardan birisidir (Kuş ve ark., 2004) Kuş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise sıçanlarda CCl<sub>4</sub> ile indüklenen karaciğer hasarında Malondialdehit (MDA) düzeyindeki artışın kafeik asit fenil esterini (CAPE) uygulaması ile azaltıldığı bildirilmektedir.

Korish ve Arafa tarafından yapılan bir çalışmada Lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan endotoksemi, hepatik hasar ve nöronal hasara karşı CAPE' in etkileri araştırılmıştır. Adı geçen bu çalışmada er-

kek Wistar cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Deneysel grupları kontrol, LPS ve CAPE+LPS olmak üzere üç gruba ayrılmış ve çalışma sonucunda hepatosit nekrozu, apoptozis, şiddetli hemoraji ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki sıçan karaciğerleri makroskopik olarak incelendiğinde kırmızı renkte izlenirken, LPS enjekte edilen gruptaki örnekler koyu kırmızı ya da siyah ve çok konjeste olarak gözlenmişlerdir. Karaciğer hücreleri hepatik stellat hücrelerin yapısı yönünden incelenmiştir. Buna ilave olarak hemorajinin varlığı, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, çekirdek şişmesi, sitoplazmik vakuolizasyon, fokal nekrotik adacıklar, tekli hücre ölümü gözlenmiştir. LPS'ten önce CAPE uygulanan gruplarda ise belirlenen karaciğer hasarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir.

Karaciğer insüline duyarlı bir dokudur ve glikoneo-genesis ve glikoz kullanımı arasındaki ilişki ile düzenlenen glikoz dengesinde önemli bir rol oynamaktadır (Çelik ve ark., 2009). Çelik ve arkadaşları tarafından karaciğerdeki glikoz transport proteinleri gibi genlerin ekspresyonlarıyla glikoz homeostasisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada deneysel yolla oluşturulan diyabetik ratlarda karaciğer fonksiyonları ve karbonhidrat metabolizması üzerine CAPE'in etkileri anlatılmaktadır. CAPE'in diyabetin neden olduğu trigliserid ve kanda hızla yükselen glikoz, alanin aminotransferaz (ALT) ve kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. CAPE diyabet nedeniyle azalan karaciğer glikojen düzeylerini de arttırmıştır. Karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde CAPE muamelesi diyabet tarafından portal alanlarda konnektif doku artışını ve hepatositlerdeki anizonukleozisi ve nekrozda azaltmıştır. Mevcut çalışmaya göre CAPE'in etkisi rat karaciğerlerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan anahtar enzimlerin mRNA ekspresyonlarının düzeylerinin çalışılmasıyla ölçülmüştür (Çelik ve ark., 2009).

Ashwag ve arkadaşları (2009) tarafından dişi ratlarda Tamoxifen (TAM) ile oluşturulan hepatotoksisteye karşı CAPE' in koruyucu özelliği araştırılmıştır. TAM uygulaması sonucunda karaciğerde bile duktular proliferasyon lenfatik infiltrasyon, ödem ve hepatosit dejenerasyonu gibi histopatolojik bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunda TAM uygulamasıyla oluşan hepatotoksisteye karşı CAPE'in önceden uygulanması oksidatif stresi, lipid peroksidasyonu önlemekte, hepatik inflamasyonu azaltmakta ve antioksidan enzim aktivitesini artırdığı gözlenmiştir.

Saavedra-Lopes ve arkadaşları (2008) tarafından ratlarda karaciğerde oluşan Ischemia/Reperfusion hasarı üzerine CAPE'in koruyucu etkisini araştırmışlardır. CAPE ratlarda Ischemia/Reperfusion hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu etki sinyal iletim yollarında Transcription Factor nuclear factor-kappaB (NF- $\kappa$ B)'nin inhibisyonu ve karaciğer hasarını takiben akut inflamatuvar cevabın azaltılmasıyla olabilir.

Karaciğer, toksik etkisi olması muhtemel birikmiş metalleri içeren kritik bir organdır. Alüminyum birikimi de karaciğerde beyin, kas, kalp ve akciğere göre daha yüksektir (Türkez ve ark., 2010). Türkez ve arkadaşlarının (2010) Alüminyum klorür (AlCl<sub>3</sub>)'e bağlı genotoksisite ve hepatotoksisiteye karşı propolisin etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada propolis uygulanan gruplarda hasarın önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, propolisin alüminyuma bağlı hepatik disfonksiyon ve genetik hasara karşı bir çözüm olabileceği özellikle önemlidir. Böylece propolis bir besin takviyesi veya fonksiyonel gıda bileşeni olarak alüminyum toksisitesini önlemek için önerilebilir (Türkez ve ark., 2010).

Jin Lee ve arkadaşları (2008) tarafından rat karaciğerlerinde tert-butyl hydroperoxide (t-BHP)'e bağlı hepatotoksisiteye karşı CAPE'in etkileri araştırılmıştır. Bu in vivo çalışmada, CAPE; t-BHP ile indüklenen lipit peroksidasyonu, ALT ve AST (aspartat aminotransferaz) düzeylerini ve hepatik oksidatif stresi belirgin olarak azaltmıştır. Ayrıca karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde de CAPE, yangıyı, lökosit infiltrasyonunu ve nekrozu ve t-BHP ile indüklenen karaciğer lezyonlarının sayısını azaltmıştır. Bu çalışma CAPE'in t-BHP'ye bağlı hepatotoksisiteye karşı karaciğeri koruduğunu göstermektedir ve karaciğer bozukluklarının tedavisinde CAPE kullanımını destekler biyolojik kanıtlar sağlamaktadır (Jin Lee ve ark., 2008)

Pushpavalli ve arkadaşları (2010), yaptıkları çalışmada albino cinsi farelerde D-galaktosamine (D-GalN)'e bağlı hepatotoksisite, nefrotoksisite ve lipit profilleri üzerine krisin'in etkisini değerlendirmişler ve krisin'in artan total kolesterol, trigliserit, serbest yağ asitleri ve fosfolipitlerin düzeyini azalttığı, hepatoprotektif ve antihiperlipidemik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Krisin artan lipit peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır ve onun antioksidan özelliği serbest radikal süpürücü etkiye sahip bir ürün olmasındandır (Pushpavalli ve ark., 2010).

Son birkaç yıl içinde elde edilen deliller karaciğer hasarının çeşitli formlarının serbest radikal oluşumu ve sonraki oksidatif streten kaynaklandığını göstermektedir (Bhadoria 2008). Bhadoria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı propolisin etanolik özütünün hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı 50- 100 mg/kg dozlarda iyileşme görülmemiş ancak 200- 400 mg/kg dozda silymarine pozitif kontrol olarak hemen hemen aynı iyileşmeyi göstermiştir (Bhadoria 2008).

Sonuçta herhangi bir nedenle oluşan karaciğer hasarına karşı propolisin ya da CAPE, krisin gibi etken maddelerinin tek başına kullanılması karaciğeri koruyucu etki göstermektedir. Özellikle propolisin önceden uygulanması, oluşması muhtemel hasarlara karşı karaciğeri koruyucudur. Bu etkinin özellikle propolisin ve etken maddelerinin antioksidan kapasitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bunun etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır.

### KAYNAKLAR

- Ashwag, A. A. Hana, M. G. Hesham, A. EB. Ayman, A. N. Ashraf, B. AN. 2009. Caffeic acid phenethyl ester protects against tamoxifen-induced hepatotoxicity in rats., *Food and Chemical Toxicology*, 47: 1689–1695
- Bankova, V. Boudourova-Krasteva, G. Popov, S. 1998. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis, *Journal of essential oil. Research (J Essent Oil Res)*, 10: 693–96
- Banskota, A.H. Nagaoka, T. Sumioka, L.Y. Tezuka, Y. Awale, S. Midorikawa, K. Matsushige, K. Kadota, S. 2002. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 80:67-73
- Banskota, A. H. Tezuka, Y. Adnyana, I. K. Midorikawa, K. Matsushige, K. Message, D. Huertas, A. A. G. Kadota, S. 2000. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *Journal of Ethnopharmacology*, 72: 239-246
- Banskota, A.H. Tezuka, Y. Kadota, S. 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy research*, 15: 561–571
- Baykal, A. İskit, A.B. Hamaloğlu, E. Güç, M.O. Haşçelik G, Sayek İ. 2000. Melatonin modu-

- lates mesenteric blood flow and TNF alpha concentrations after lipopolysaccharide challenge. *Eur J Surg*, 166:722-727.
- Baykal, A. İskit, A.B. Kaynaroğlu, V. Güç, M.O. Sayek, İ. Sanaç, Y. 1999. Effects of adrenaline or endotoxin tolerance states on mesenteric blood flow in endotoxaemia. *Aus NZJ Surg*, 69:134-137.
- Benguedouar, L. Boussenane, H.N. Wided, K. et al. 2008. Efficiency of propolis extract against mitochondrial stress induced by antineoplastic agents (doxorubicin and vinblastin) in rats. *Indian J Exp Biol*, 46: 112-19
- Benkovi, V. Orsolı, N. Knezevic, A. et al. 2008. Evaluation of the Radioprotective Effects of Propolis and Flavonoids in Gamma-Irradiated Mice: The Alkaline Comet Assay Study. *Biol. Pharm*, 31: 167-72
- Bhadauria, M. Nirala, S.K. Shukla, S. 2007. Propolis protects CYP 2E1 enzymatic activity and oxidative stress induced by carbon tetrachloride. *Mol cell Biochem*, 302: 215-224
- Bhadauria, M. Nirala, S. K. Shukla, S. 2008. Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats., *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2703–2712
- Burdock, G.A. 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36: 347-363
- Cafarchia, C. De Laurentis, N. Millilo, M.A. 1999. Antifungal activity of apulia region propolis. *Parassitologia*, 4: 587–90
- Campos, M.G. Cunha, A. Markham, K.R. 1997. Bee Products Chemical Composition and Application in Mizrahi, A. Lensky, Y. (Eds). *Bee-Pollen Composition, Properties, and Applications*, Plenum Press, New York, pp. 93- 100
- Carpes, S.T. Begnini, R. Alencar, S. M. Masson, M.L. 2007. Study of preparations of bee pollen extracts, antioxidant and antibacterial activity. *Ciência e agrotecnologia*, Lavras, 6(31): 1818-1825
- Castaldua, S. and Capasso, F. 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73: S1-S6
- Cuesta, A. Rodríguez, A. Esteban, M.A. Meseguer, J. 2005. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & Shellfish Immunology*, 18: 71-80
- Celik, S. Erdoğan, S. Tuzcu, M. 2009. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) exhibits significant potential as an antidiabetic and liver-protective agent in streptozotocin-induced diabetic rats., *Pharmacological Research*, 60: 270–276
- D'auria, F.D. Tecca, M. Scazzocchio, F. et al. 2003. Effect of propolis on virulence factors of candida albicans. *Journal of Chemotherapy*, 15: 454–60
- Fischer, G. Cleff, M.B. Dummer, L.A. et al. 2007. Adjuvant effect of green propolis on humoral immune response of bovines immunized with bovine herpesvirus type 5. *Vet Immunol Immunopathol*, 116: 79-84
- Fischer, G. Leite, F.P. Conceicao, F.R. et al. 2007. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with suhv-1. *Vaccine*, 25: 1250-56
- Gabbianelli, R. Falcioni, G. et al. 2006. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nutrition Research*, 26: 130–37
- Gregory, S.R. Piccolo, N. Piccolo, M.T. et al. 2002. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Altern Complement*, 8: 77-83
- Hady, F.K. Hegazi, A.G. 2002. Egyptian propolis: 2. Chemical composition, antiviral and antimicrobial activities of east Nile delta propolis. *Z Naturforsch*, 57: 386–94.
- Heim, K.E. Tagliaferro, A.R. Bobilya, D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J of Nutr Biochem*, 13: 572-584.
- İskit, A.B. Güç, M.O. 2001. The timing of endotelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Euro J Pharmacol*, 414:281-287.
- İskit, A.B. Sungur, A. Gedikoğlu, G. Güç, M.O. 1999. The effects of bosentan, aminoguanidine and L-canavine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice. *Euro J Pharmacol*, 379:73-80.
- James, P.E. Madhani, M. Roebuck, W. et al. 2002. Endotoxin-induced liver hypoxia: Defective ox-

- xygen delivery versus oxygen consumption. Nitric Oxide, 6: 18-28.
- Jasprica Ivona, I. Mornar, A. Debeljak, Z. Smolcic-Bubalo, A. Medic-Saric, M. Mayer, L. Romic, Z. Bucan, K. Balog, T. Sobocanec, S. Sverko, V. 2007. In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. Journal of Ethnopharmacology, 110: 548-554
- Jin Lee Kyung, Choi Jae Ho, Hwang Yong Pil, Chung Young Chul, Jeong Hye Gwang. 2008. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative hepatotoxicity and DNA damage. Food and Chemical Toxicology, 46: 2445-2450
- Kavuklu, B. İskit, A.B. Güç, M.O. İlhan, M. Sayek, İ. 2000. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced mesenteric vascular hyporeactivity. Br J Surg, 87:448-453
- Kismet, K. Sabuncuoglu, M.Z. Kilicoglu, S.S. et al. 2008. Effect of Propolis on Oxidative Stress and Histomorphology of Liver Tissue in Experimental Obstructive Jaundice. Eur Surg Res, 41: 231-37
- Koç, A.N. Silici, S. Ayangil, D. Ferahbas, A. Canakaya, S. 2005. Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against Trichophyton and T.mentagrophytes by using a microdilution assay. Mycoses, 48: 205-210
- Kolankaya, D. Selmanoglu, G. Sorkun, K. et al. 2002. Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. Food Chemistry, 78: 213-17
- Koo, H. Rosalen, P.L. Cury, J.A. et al. 2002. Effects of compounds found in propolis on streptococcus mutans growth and on glucosyltransferase activity. Antimicrob Agents Chemother, 46: 1302-09
- Korish, A.A. Arafa, M.M. 2011. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock. Braz J Infect Dis, 15(4):332-338
- Koru, O. Toksoy, F. Acikel, C.H. et al. 2007. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. Anaerobe, 13: 140-45
- Kujumgiev, A. Tsvetkova, I. Serkedjieva, Y. et al. 1999. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. Journal Of Ethnopharmacology, 64: 235-40
- Kuş, I. Colakoglu, N. Pekmez, H. et al. 2004. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Acta Histochem, 106:289
- Marcucci, M.C. 1995. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity, Apidologie, 25: 83
- Mete, B. 2006. Sepsiste Böbrek ve Karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyumu Bildirisi, 51: 35-43
- Miyataka, H. Nishiki, M. Matsumoto, H. et al. 1997. Evaluation of propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physicochemical methods. Biological&Pharmaceutical Bulletin, 20: 496-501
- Moreno, M.I.N. Isla, M.I. Cudmani, N.G. et al. 1999. Screening of antibacterial activity of amaiche del valle (tucuman, argentina) propolis. Journal of Ethnopharmacology, 68: 97-102.
- Murad, J.M. Calvi, S. Soares, A.M. Bankova, V. Sforcin, J.M. 2002. Effects of propolis from Brazil ve Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against Paracoccidioides brasiliensis. J Ethnopharmacol, 79: 331-334
- Naito, Y. Yasumuro, M. Kondou, K. et al. 2007. Antiinflammatory effect of topically applied propolis extract in carrageenan-induced rat hind paw edema. Pytother Res, 21: 452-56.
- Nakajima, Y. Shimazawa, M. Mishima, S. et al. 2007. Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. Life Sciences, 80: 370-77
- Orhan, H. Marol, S. Hepsen, I.F. Sahin, G. 1999. Effects of some probable antioxidants on selenite induced cataract formation and oxidative stress related parameters in rats. Toxicology, 139 : 219-232
- Ota, C. Unterkircher, C. Fantinato, V. et al. 2001. Antifungal activity of propolis on different species of candida. Mycoses, 44: 375-78
- Pushpavalli, G. Veeramani, C. Pugalendi, K.V. 2010. Influence of chrysin on hepatic marker enzymes and lipid profile against D-galactosamine-induced hepatotoxicity rats. Food and Chemical Toxicology, 48:1654-1659

- Russo, AA. Troncoso, B. Sanchez, F. Et al. 2006. Propolis protects human spermatozoa from DNA damage caused by benzo[a]pyrene and exogenous reactive oxygen species. *Life sciences*, 78: 1401-06.
- Saavedra-Lopes, M. Ramalho, F.S. Ramalho Leandra, N. Z. Andrade-Silva, A. Martinelli A. L. C. Jordão Alceu, A. Jr. Castro-e-Silva, O. and Zucoloto, S. 2008. The Protective Effect of CAPE on Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Journal of Surgical Research*, 271–277
- Santos, F.A. Bastos, E. M. A. F. Maia, A. B. R. A. Uzeda, M. Carvalho, M. A. R. Farias, L. M. Moreira, E. S. A. 2003. Brazilian propolis: physicochemical properties, plant origin and antibacterial activity on periodontopathogens. *Phytotherapy research*, 17: 285–289
- Sawaya, A.C.H.F. Palma, A.M. Caetano, F.M. et al. 2002. Comparative study of in vitro methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of candida. *Letters Dn Applied Microbiology*, 35: 203–07
- Schmidt, J.O. 1997. Bee Products Chemical Composition and Application in Mizrahi, A. Lensky, Y.(Eds). *Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy*, Plenum Press, New York, pp. 15- 6
- Seidel, V. Peyfoon, E. Watson, D.G. Fearnley, J. 2008. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytotherapy research*, 22: 1256–1263
- Sforcin, J.M. 2007. Propolis and the immune system a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113: 1-14
- Sforcin, J.M. Fernandes, J.A. Lopes, C.A.M. et al. 2000. Seasonal effect on brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 73: 243–49
- Strassburg, C.P. 2003. Gastrointestinal disorders of the critically ill Shock liver. *Best Praact Res Clin Gastroenterol*, 17: 369-381
- Szczêsna, T. 2006. Protein content and amino acids compositon of bee-collected polen originating from Poland. South Korea and China. *Journal of Apicultural Science*, 2 (50): 91- 99
- Szczêsna, T. 2007. Concentration of selected elements in honeybee-collected polen. *Journal of Apicultural Science*, 1(51): 5-13
- Trusehva, B. Popova, M. Bankova, V. et al. 2006. Bioactive constituents of brazilian red propolis, evid based complementary. *Alternative Medicine*, 3: 249-54
- Turkez, H. Yousef Mokhtar, I. Geyikoglu, F. 2010. Propolis protects against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity in rat hepatocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 50: 2142–2148
- Viuda-Martos, M. Ruiz-Navajas, Y. Fernandez-L'Opez, J. Perez-Alvarez, J.A. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 9(73): R117-R124
- Walker, P. Crane, E. 1987. Constituents of propolis. *Apidologie*, 18: 327–34
- Woo, K. S. Park, J. S. 1997. Eucalyptus propolis beverages with their composition and effects. In Mizrahi, A. Lensky, Y. (Eds). *Bee Products Properties, Applications and Apitherapy*. Plenum Pres. New York, p. 125- 128

### EXTENDED ABSTRACT

**Goal:** In this rewiev is about the studies on properties of propolis and its hepatoprotective effects.

**Introduction:** Propolis is a sticky resinous product built by honeybees by mixing their own waxes with resins collected from various plants and it is also used in the construction and maintenance of their hives. The precise composition of propolis varies depending on its the source. In general, it is composed of 50% resin and vegetable balsam, 30% wax, 10% essential oils, 5% pollen and 5% other various substances. Propolis, particularly ethanol extracts, exhibits a wide spectrum of activities, including antioxidant, antibacterial, antifungal, antiviral and hepatoprotective effects, so that use of propolis as a dietary supplement is now widespread.

**Result and Conclusion:** Anti-oxidative, cytotoxic, anti-mutagenic and immunomodulatory properties of propolis is based on its rich flavonoid, phenolic acid and terpenoid contents. In general, phenolic compounds and flavonoids, which are found in the composition of propolis, have been reported to exhibit antiradical activity by some authors. Flavonoids can exert their antioxidant activity by various



mechanisms, e.g. by scavenging or quenching free radicals, by chelating metal ions, or by inhibiting enzymatic systems responsible for free radical generation. Chrysin is a natural flavonoid present in many plants and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) is one of the main components of ethanolic extract of propolis. Propolis was effective in providing liver protection against paracetamol, ethanol, carbon tetrachloride, mercury, aluminum and triphenyltin. Recently, much attention has been focused on the protective biochemical functions of naturally occurring antioxidants in biological systems, and on their mechanisms. In recent years, propolis which has antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and antitumoral effects has subjected many biological researches. CAPE is a small, lipid-soluble flavonoid-like compound that has anti-inflammatory, anti carcinogenic, antiviral, immunomodulatory and antioxidant activities. It has been found that CAPE has protective effects against

carbon tetrachloride- induced liver and against cisplatin- induced hepatic oxidative damage. In vitro studies showed that CAPE is effective against experimentally produced liver toxicity. Liver disease remains one of the serious health problems throughout the world. The liver plays a pivotal role in the immunologic defense mechanisms of the organism. Evidences developed over the last several years have suggested that various forms of liver injury may be caused by free radical formation and subsequent oxidative stress. Propolis treatment protected against the toxic effects induced by endotoxin. This protective effect of propolis is due to its antioxidant properties. Propolis may be able to induce hepatoprotective effects or scavenging actions against free radicals and play a role in the prevention of liver injury and atherosclerosis. Owing to the hepatoprotective potential, propolis has clinical importance and may be used to develop a safe hepatoprotective alternative medicine.