



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

**MARMARA BÖLGESİNDEKİ PROPOLİSLERDE
BİYOLOJİK ETKİSİ OLAN FENOLİK MADDE VE MİKTARLARININ
MEVSİM VE RAKIM FARKINA BAĞLI OLARAK BELİRLENMESİ**

Ali SORUCU

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2015



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

MARMARA BÖLGESİNDEKİ PROPOLİSLERDE
BİYOLOJİK ETKİSİ OLAN FENOLİK MADDE VE MİKTARLARININ
MEVSİM VE RAKIM FARKINA BAĞLI OLARAK BELİRLENMESİ

Ali SORUCU

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ

Bursa-2015

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora öğrencisi Ali SORUCU tarafından hazırlanan Marmara Bölgesindeki Propolislerde Biyolojik Etkisi Olan Fenolik Madde ve Miktarlarının Mevsim ve Rakım Farkına Bağlı Olarak Belirlenmesi konulu Doktora tezi 03.11.2015 günü, 10.00-12.00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Sovadı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ
Üye Prof. Dr. Ender YARSAN
Üye Prof. Dr. Levent AYDIN
Üye Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI
Üye Doç. Dr. Murat CENGİZ

İmza


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

Prof. Dr. Ülgen GÜNAY
Enstitü Müdürü



Bu tez, Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

UAP (V)-2012/12 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	III
İNGİLİZCE ÖZET.....	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Propolis Nedir?.....	4
2.2. Propolis Tarihçe.....	5
2.3. Propolisin Bitkisel Kaynakları.....	6
2.4. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı.....	9
2.5. Fenolik Bileşikler	17
2.5.1. Kimyasal yapıları ve sınıflandırılması	18
2.5.2. Basit Fenolik Bileşikler.....	19
2.5.3. Benzoik Asitler	19
2.5.4. Asetofenonlar ve Fenilasetik Asitler.....	20
2.5.5. Sinamik Asitler	20
2.5.6. Kumpunlar	21
2.5.7. Flavonoid Bileşikler.....	21
2.5.8. Flavonoidler	22
2.5.9. Flavonoidlerin Biyosentezi	24
2.5.10. İzoflavonoidler	26
2.5.11. Neoflavonoidler	26
2.5.12. Kalkonlar.....	26
2.5.13. Auronlar	26
2.5.14. Tanenler	26
2.6. Fenolik Bileşiklerin Biyolojik Etkileri	27
2.7. Biyolojik Etkiler ve Bu Etkilere Sahip Başlıca Fenolik Bileşikler	27
2.8. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri	28
2.8.1. Antimikrobiyal Etki	29
2.8.2. Antitümoral Etki	30
2.8.3. İmmunmodulator ve Antiinflatuar Etki.....	32
2.8.4. Antioksidan Etki	34
2.8.5. Propolisin Diğer Biyolojik Etkileri	36
2.9. Propolisin İstenmeyen Etkileri	38
2.10. Propolisin İçeriğinin Belirlenmesinde Kullanılan Analiz Yöntemleri	38
2.11. LC-MS/MS Analiz Sistemi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Kimyasal Maddeler.....	40
3.2. Çalışmada kullanılan Fenolik Bileşikler ve Özellikleri.....	40
3.3. Propolis Numunelerin Toplanması	41
3.4. Ekstraksiyon	44
3.5. Metod Validasyonu.....	45
3.6. LC-MS/MS Analiz	47
3.7. İstatistik Analiz.....	51
4. BULGULAR	52

4.1. Propolislerin Özellikleri	52
4.2. Propolis Kaynakları	53
4.3. LC-MS/MS Analiz Sonuçları	54
4.4. Mevsimlere göre sonuçların değerlendirilmesi	55
4.4.1. İlkbahar mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi	55
4.4.2. Yaz mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi	55
4.4.3. Sonbahar mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi	55
4.5. Yüksekliğe (rakım) göre sonuçların değerlendirilmesi	56
4.5.1. 0-200 m arası yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi.....	56
4.5.2. 200-500 m arası yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi	56
4.5.3. 500 m ve üzeri yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi.....	56
4.6. Arılıklara Göre Fenolik Bileşiklerin Miktarlarının Değerlendirilmesi.....	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	62
6. KAYNAKLAR.....	71
7. EKLER	96
8. TEŞEKKÜR	108
9. ÖZGEÇMİŞ	110

ÖZET

Propolis, bal arılarının, bitkilerin reçine ve salgıları toplayıp balmumu, polen ve kendi enzimleri ile karıştırarak oluşturdukları önemli bir arı ürünüdür. İçeriğinde 300 den fazla aktif bileşik bulundurur ve bu bileşikler propolise birçok biyolojik aktive kazandırır. Propolisin içeriğinde bulunan bu aktif bileşikler propolisin kaynağı olan bitkilere (kavak, söğüt vb.) ve propolisin toplandığı mevsime bağlı olarak değişir. Bu çalışmada, Marmara bölgesinde 0-200 m, 200-500 m ile 500 m ve üzeri yüksekliklerde belirlenen 58 arılıktan, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde, toplam 174 propolis numunesi toplandı. Bu propolislerin % 70'lik etil alkol/su ile ekstraksiyonu yapıldı. Propolis numunelerinde galangin, kuersetin, kaemferol, rutin, naringenin, pinosebrin, apigenin, luteolin flavonoidleri ve kafeik asit, ferulik asit, sinamik asit, *m*-kumarik asit, *p*-kumarik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), gallik asit fenolik asitleri LC-MS/MS sistemi ile analiz edildi. Galangin, naringenin, pinosebrin, kuersetin, luteolin, kafeik asit, sinamik asit, *m*-kumarik asit, *p*-kumarik asit ve CAPE fenolik bileşiklerin ortalamalarının mevsim ve yüksekliğe bağlı istatistiki olarak anlamlı düzeyde değiştiği fakat rutin, apigenin, kaemferol, ferulik asit ve gallik asit, fenolik bileşiklerin etkilenmediği belirlendi. Marmara bölgesi propolislerinin ana fenolik bileşikleri; pinosebrin, naringenin, *m*-kumarik asit, *p*-kumarik asit, kafeik asit ve CAPE'in olduğu belirlendi. Araştırmacılar propolisin genel standardizasyonun mümkün olmadığını, fakat bölgesel standardizasyonun yapılabileceğini bildirmektedir. Bu araştırma ile aynı bölgede yüksekliğin ve mevsimin propolis içeriğindeki fenolik bileşikleri etkilediği bu nedenle bölgesel standardizasyon yerine aynı bölgede mevsime ve yüksekliğe göre standardizasyon yapılmasının daha doğru olacağı kanısına varıldı. Propolisin içeriğinde bulunan aktif bileşiklerin belirlenerek bu bileşiklerin biyolojik etkileri doğrultusunda propolisin ticari ürüne dönüştürülmesi ve içeriği bilinen propolislerin bilimsel çalışmalarda kullanılmasının daha faydalı olacağı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Propolis, Fenolik Bileşikler, LC-MS/MS, Mevsim, Rakım, Marmara Bölgesi.

SUMMARY

Propolis is an important bee product that is collected by honeybees from plant resins, secretion and mixture with wax, pollen and their enzymes. Propolis has more than 300 biologically active compounds that have many biologically active compounds. Active compounds in propolis can change according to the source of propolis plants and its collection seasons. In the present study, a total of 174 propolis samples were collected from 58 apiaries according to 0-200 m, 200-500 m and higher than 500 m altitudes in spring, summer and autumn. The propolis samples were extracted with 70% ethanol/water. Galangin, quercetin, kaempferol, rutin, (+)-naringenin, pinocembrin, apigenin, luteolin, flavonoids and caffeic acid, *trans*-ferulic acid, *trans*-cinnamic acid, *m*-coumaric acid, *p*-coumaric acid, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and gallic acid phenolic acid compounds were analysed using LC-MS/MS. According to our results, significant differences were found in the mean levels of galangin, (+)-naringenin, pinocembrin, quercetin, luteolin, caffeic acid, *trans*-cinnamic acid, *m*-coumaric acid, *p*-coumaric acid and CAPE in propolis across the seasons and altitudes. However, the amounts of rutin, apigenin, kaempferol, *trans*-ferulic acid and gallic acid in propolis were not significantly different across the seasons and altitudes. The main phenolic compounds determined that were pinocembrin, naringenin, *p*-coumaric acid, *m*-coumaric acid, caffeic acid and CAPE of Marmara region propolis. Researchers reported that a universal standardization of propolis is impossible but local standardization can be possible. According to our results, the chemical composition of propolis in the same area is affected by seasons and altitudes. For this reason, propolis should be standardized according to seasons and altitudes in the same areas instead of regional standardization. It was proved that it would be more useful to convert propolis into a commercial commodity and use in scientific studies in terms of identifying biological effects of active compounds in propolis.

Keywords: Propolis, Phenolic Compounds, LC/MS/MS, Season, Altitude, Marmara Region.

1. GİRİŞ

İnsanoğlu yaşamı boyunca sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmeyi hedeflemiştir. Bu hedefin gerçekleştirilmesinde insanoğlunun en büyük yardımcılarından biri de ilaçlardır. Son yıllarda kullanılan ilaçların yan etkileri ve antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişmesi bilim adamlarını doğal ürünlere yönlendirmiştir (1-3). Doğal ürünler binlerce yıldır sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır. Çin, Hint, Kuzey Amerika yerlileri, Mısır ve Sümerliler gibi antik uygarlıklar hastalıklara karşı doğal ürünleri kullanmıştır (1, 2, 4). Başta bal olmak üzere arı ürünleri, yüzyıllardır halk arasında birçok hastalığın tedavisi amacıyla kullanılan doğal ürünlerdendir. Apiterapi de genel olarak arı ürünlerinin (bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehiri, arı ekmeği, bal mumu ve apilarnil) hastalıkların iyileştirilmesi ya da önlenmesi için tıbbi amaçla kullanılmasıdır (5-8). Apiterapinin binlerce yıllık bir geçmişi vardır. Balın tıbbi amaçlı kullanımı ile ilgili bilinen ilk yazılı örneği MÖ 2000- 2100 arasında Sümerliler tarafından kil tabletler üzerine yazılmıştır. Antik Mısır ve Hintlilerin balı yara tedavisinde kullandıkları bildirilmektedir. Hipokrat da bal yaraları ve ülserleri temizler, bedeni ısıtır, dudaklardaki sert ülserleri yumuşatır şeklinde balın faydalarını listelemiştir. Tüm dini kitaplarda balın iyileştirici özelliklerinden bahsedilmiştir (5-7, 9). Bal Kuran'da Nahl suresi 69. ayetinde “ onların karınlarından türlü renklerde şerbetler çıkar, onda insanlar için bir şifa vardır” şeklinde geçer. Propolis eski çağlarda Avrupa ve Kuzey Afrika' da, Mısır, Yunan ve Romalılarca ya çeşitli hastalıkların tedavisinde ya da semptomların azaltılmasında yaygın olarak kullanılmıştır (8, 10, 11).

Ülkemizde arıcılık çok eski tarihlere dayanmasına rağmen arıcılığın gelişmesi bilim ve teknolojiadaki gelişmelere bağlı olarak son yıllarda hız kazanmıştır. Arıcılık ülkemizin özellikle gelir durumu düşük, tarım arazisi yetersiz olan orman içi veya orman kenarı köylere gelir sağlaması açısından önemli bir tarımsal faaliyettir. Ayrıca fazla sermaye ve işgücü gerektirmemesi, aynı zamanda aile işgücünün en iyi değerlendirildiği ve kısa zamanda gelir getirebilen bir meslek olması bakımından önem taşımaktadır (12-14). Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Hayvancılık Genel Müdürlüğünün (HAYGEM) 2015 verilerine göre 7.060.973 kayıtlı kovan, 102.486 ton bal ve kovan başına 14 kg bal ortalamasının olduğu bildirilmiştir. Ülkemiz koloni sayısı bakımından Çin'den sonra en çok koloniye sahip ülke konumundadır (15). Türkiye üç farklı iklim kuşağına, zengin bitki örtüsüne ve dünyanın en fazla kolonisine sahip 2. ülke olmasına rağmen bal üretimi dünya ortalamasının altındadır (16).

Son yıllarda balın yanında arı sütü, arı zehiri, polen, propolis ve bal mumunun tıbbi öneminin anlaşılması ile birlikte bu ürünler de birçok araştırmaya konu olmaya başlamıştır (4, 8, 17, 18). Bu arı ürünlerinden propolis de biyolojik etkilerinden dolayı dikkatleri üzerine çekmiş ve bu konuda birçok bilimsel araştırma yapılmıştır (19, 20). Özellikle Brezilya’da, propolislerinin içerik analizleri ve biyolojik aktivitelerini üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Böylece Brezilya propolislerinin kalitesi ortaya konmuş ve dünyaya tanıtılmıştır. Bunun sonucunda da Brezilya arıcuları propolisten büyük ekonomik gelir elde etmektedir (21, 22).

Propolis, bal arılarının (*Apis mellifera*) doğadan topladıkları bitki reçineleri, müsilağ, zamk, lateks ve polen gibi maddeler ile ürettikleri bal mumu ve çeşitli enzimleri karıştırarak oluşturdukları bir arı ürünüdür (23-25). Propolis, genel olarak bitki reçineleri, bal mumu, esansiyel ve aromatik yağlar, polen ve diğer organik maddelerden oluşur (26). Propolisin kimyasal yapısında 300’den fazla aktif bileşik bulunur. Bu aktif bileşikler propolise; antibakteriyel, antiviral, antiparaziter, antifungal, antiinflamatuvar, antitümoral, antioksidan, rejeneratif, antiülser, immunmodülatör, hepatoprotektif, kardioprotektif, nöroprotektif, analjezik, lokal anestezi ve antiseptik gibi bir çok biyolojik aktivite kazandırır (19, 20).

Propolisin içeriği iklim kuşağı, bölgenin bitki örtüsü ve mevsim gibi faktörlere göre değişebilmektedir. Bu durum propolisin biyolojik etkinliğine de yansımaktadır (27, 28). Bu konularda yapılan çalışmalarda, mevsimlerin propolisin antibakteriyel, antitümoral ve antioksidan aktivitelerine ve bu etkileri meydana getiren fenolik bileşiklerin miktarını etkilediği bildirilmiştir. Ancak fenolik bileşiklerin miktarlarının mevsim, yüksekliğe veya her ikisine bağlı olarak ne ölçüde değişeceği ile ilgili detaylı bir çalışmaya rastlanamamıştır (27-37). Ülkemizde propolis içerisinde bulunan bazı fenolik bileşiklerin nicel analizleri ile ilgili çalışmalar bulunmakta fakat propolisinin mevsime ve yüksekliğe bağlı biyolojik etkinliği veya içeriği ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır (38-42).

Mevsime bağlı olarak propolisin içeriğinin araştırıldığı çalışmalarda; Nunes ve Guerreiro (28) farklı mevsimlerde Brezilya’dan topladığı propolis örneklerini GC-MS ile içeriğini analiz etmiş ve içeriğinin mevsimlere göre farklı olduğunu belirlemiştir. Isla ve arkadaşları (27) Arjantin’den ve Loureiro ve arkadaşları (32) Brezilya’dan topladıkları propolis numunelerinin antioksidan aktivitesinin mevsimlere göre farklı olduğunu bildirmiştir. Nunes ve arkadaşları (28), Brezilya’dan topladıkları propolislerin total fenolik içeriklerini ve antioksidan aktivitesini aylara göre farklı olduğunu, aynı zamanda antioksidan aktivite ile total fenolik düzeyin pozitif korelasyonunu tespit etmiştir. Teixeira ve arkadaşları (36), Brezilya’dan topladıkları propolis numunelerinin içeriklerinde ve buna bağlı olarak antioksidan aktivitelerinde mevsime bağlı olarak anlamlı farklılıklar olduğunu saptamıştır. Bankova ve

arkadaşları da (29, 43), Brezilyadan topladıkları propolislerin kimyasal kompozisyonunu GC-MS ile incelemiş ve mevsime bağlı propolis içeriğinin farklı olduğunu fakat esansiyel yağlar üzerinde anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmiştir. Simoes- Amrosino ve arkadaşları (35), yine Brezilya'dan topladıkları propolislerin kimyasal profilinin, sitotoksik etkisi ve antioksidan aktivitesinin mevsimlere göre farklı olduğunu bildirmiştir.

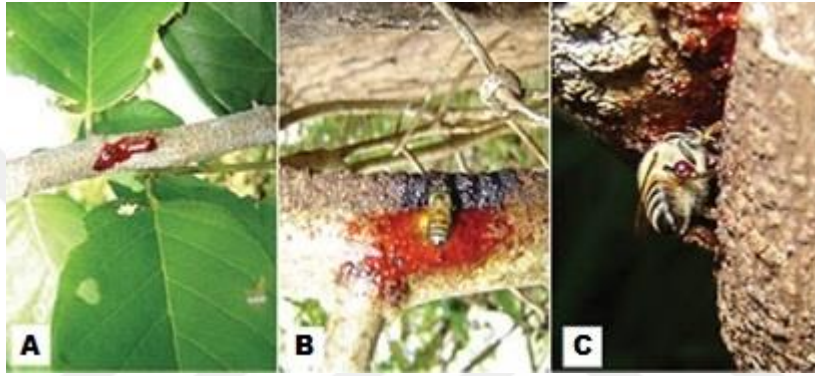
Türkiye'de, propolislerin fenolik bileşikleri ve miktarları üzerine yapılan çalışmalarda, Erdoğan ve arkadaşları (40), Bingöl, Rize, Tekirdağ ve Van'dan toplanan propolis numunelerini HPLC-DAD ile, Ali Yazıcıoğlu ve arkadaşları (38), Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, Zonguldak, İzmir, Erzurum, Sinop ve Artvin bölgelerinden toplanan propolis numunelerini RP-HPLC-UV ile analiz etmiştir. Sarıkaya (42), "Kestane bal ve propolisinin fenolik asit kompozisyonu ve antioksidan özelliğinin belirlenmesi" adlı yüksek lisans tezinde, Zonguldak bölgesinden topladıkları propolis numunelerini HPLC-DAD ile; Bekar (39), "Trabzon yöresi propolisinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile fenolik bileşiklerinin belirlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin tayini" adlı yüksek lisans tezinde, Trabzon yöresine ait propolisleri RP-HPLC-UV ile analiz ederek bazı fenolik bileşiklerin düzeylerini belirlemiştir. Gencay (41), "Tekirdağ bölgesi propolis örneklerinin flavonoid, karboksilik asit ve türevlerinin izolasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve mikroskobik analizi" adlı doktora tezinde, Tekirdağ bölgesinden topladığı propolis numunelerinde kuersetin, naringenin, krisin, pinosembrin ve sinamik asitin HPLC-DAD ile nitel analizini yapmıştır.

Bu çalışma ile Marmara bölgesindeki 58 farklı sabit aralıktan, 0-200 m, 200-500 m ve 500 m üzeri yüksekliklerden, ilkbahar yaz ve sonbahar mevsimlerinde toplanan propolislerin içerisinde bulunan biyolojik etkinliğe sahip fenolik bileşiklerden kafeik asit, *trans*-ferulik asit, gallik asit, *trans*-sinamik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), kuersetin, luteolin, apigenin, (+)naringenin, pinosembrin, galangin, rutin, naringenin, *p*-kumarik asit ve *m*-kumarik asit miktarlarının LC-MS/MS sistemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca mevsim ve yüksekliğin bu fenolik bileşiklerin üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, mevsim ve yüksekliğin propolis standardizasyonuna etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda Marmara bölgesindeki propolislerin bu fenolik bileşiklerin düzeyleri belirlenebilecektir. Marmara bölgesinde belirlenen kaliteli propolis kaynaklarının bulunduğu bölgelerdeki arıcılarımızın propolis üretmeleri teşvik edilecek ve arıcıların ek ekonomik kazanç elde etmeleri sağlanacaktır. Yine Marmara bölgesi propolisleri ile yapılacak olan biyolojik etkinlik çalışmalarına kaynak olacak ve benzer bir çalışmanın Türkiye genelinde yapılması durumunda ülkemizin farklı bölgelerinin propolis içeriğinin ve kalitesinin belirlenmesinde örnek bir araştırma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

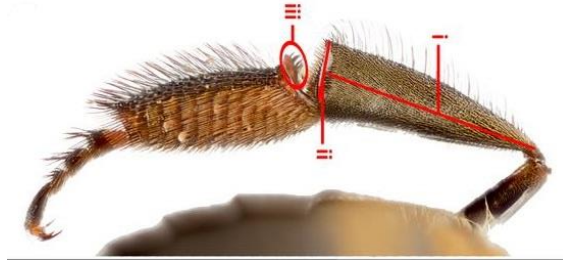
2.1. Propolis Nedir?

Propolis bal arılarının (*Apis mellifera*) doğadan topladıkları bitki reçineleri, müsilaj, zamk, lateks ve polen gibi maddeleri kendi enzim ve bal mumları ile karıştırarak oluşturdukları bir arı ürünüdür (23-25, 44) (Şekil-1).



Şekil-1 Arıların bitki salgılarından (*Dalbergia ecastophyllum*) propolis toplaması. A: Bitki salgısı, B: Arının bu salgıyı toplaması C: Topladığı propolis arka ayaklarında depolaması (21).

Propolis tarlacı işçi arılar tarafından toplanır. Tarmacı arı bitkinin özsuğunu veya reçinesini parçalar, 3. arka ayağının tibiası üzerinde corbiculate apidae denilen bölgede kovana getirir (Şekil-2). Propolisi kovanda çalışan işçi arılara aktarır, kovan içerisinde bulunan işçi arılar propolisi ağızlarında çeşitli enzimler, polen ve bir miktar bal mumu ile birleştirir ve propolisin son halini oluşturur (35, 44-46).



Şekil-2 *Apis dorsata* arka bacak bölümleri i= corbicula, ii= rastellum, iii= auricle (<https://taxo4254.wikispaces.com/Heterotrigona+itama>, 29.07.2015).

Bal arısı, propolisi kovadaki yarık ve çatlakların kapatılmasında, kovan iç yüzeyini ince bir tabaka halinde kaplayarak kovanın dezenfeksiyonunda, kovan içi petek ve çerçevelerin yapıştırılması ve onarılmasında, peteklerdeki yavru gözlerinin propolis ile kaplanarak dezenfeksiyonunda, kovan ön deliğinin kışa girmeden önce propolis ile kapatılarak soğuktan korunmasında, kovana yabancı canlıların girişinin önlenmesinde, kovana giren ve kovandan atılamayacak büyüklükte olan yabancı canlıların öldürülmesinden sonra mumyalanarak kokuşmasının engellenmesi (Şekil-3) gibi amaçlarla kullanmaktadır. Propolis bu etkilerini içerisinde bulundurduğu fenolik bileşikler ve yapışkanlığı sayesinde gerçekleştirir, özellikle fenolik bileşikler sayesinde kovayı bakteri, mantar ve virüs gibi patojenlerin oluşturacağı enfeksiyonlara karşı korur (47-49).



Şekil-3 Kovana giren çekirgenin mumyalanması (www. acbees.org, 29.07.2015).

2.2. Propolis Tarihi

Propolis, “Pro” ön, giriş ve “polis” şehir anlamına gelmektedir ve bal arılarının kovanlarını savunması ile ilgili olarak kullanılmıştır (50). İnsanoğlu propolisi çok eski çağlardan beri farklı amaçlar için kullanmıştır. Propolisin kullanımı ile ilgili ilk kayıtlar antik Mısır, Roman ve Pers uygarlıklarına dayanır. Yunan filozof Aristoteles tarafından hayvanların tarihi üzerine yazılmış olan “Historia animalium” adlı kitapta “mitys” denilen ve iltihabi yaraların tedavisinde kullanılan bir maddeden bahsedilmiştir ve bu maddenin propolis olduğu düşünülmektedir. Antik Mısırlılar siyah mum olarak bahsettikleri propolisin kokuşma ve çürüme önleyici etkisini keşfederek ölümlerinin mumyalamada kullanmışlardır. İnkalar ise propolisi antipiretik olarak kullanmıştır. Günümüze kadar gelen eski Yunan yazıtlarında

propolisin iltihaplanan yaralar ve diş çürükleri için tedavi amacıyla kullanımını tanımlanırken, Romalılar döneminde yara üzerine konulan lapa benzeri karışımın içerisinde propolis kullanılmıştır (51-53). Geçmişte propolisin medikal kullanımının yanında, keman gibi ahşap malzemelerin cilalanmasında da vernik olarak kullanılmıştır (48, 51, 54). 13. Yüzyılda yayınlanan tıbbi bir kitap olan Carbadini’de Gürcistan Kafkas arılarının propolisinin diş çürüklerine iyi geldiği bildirilmiştir (47, 55). Propolis, 17. yüzyılda Londra farmakopesinde resmi ilaç olarak tanımlanmıştır (53).

20. Yüzyılın başlarında propolisin arının poleni sindirdikten sonra ürettiği bir ürün olduğu hipotezi atılmış, fakat 1928 yılında Alman bilim adamı Rösch propolisin bitkilerin tomurcuk kısımlarından elde edildiği bildirmiş ve diğer bilim adamı Plinius’da bu hipotezi doğrulamıştır (48, 56, 57). Rus araştırmacı Popravko’da tomurcuk reçineleri ile propolisi karşılaştırarak bu teoriyi kanıtlamıştır (48, 58, 59). Propolis ile ilgili bilimsel çalışmalar son 30 yıldır daha da hız kazanmış ve propolis ile ilgili birçok bilgi elde edilmiştir (60). 1960’larda propolisin yapısının değişken olmadığı düşünülmüş fakat devam eden yıllarda farklı coğrafik bölgelerden gelen numunelerin analizi ile propolisin yapısının değişken olduğu belirlenmiştir. Bu durum ilk kez Popravko ve Ghisalberti gibi tecrübeli kimyagerlerin yaptıkları analizler ile doğrulanmıştır (61). Propolisin ilk kimyasal analizleri Avrupa’nın farklı bölgelerinden toplanan propolisler ile yapılmış ve kavak tomurcuklarının bileşenleri olan flavonoid aglikonlar, fenolik asit ve esterleri tespit edilmiştir (60). Yapılan çalışmalar ile Avrupa’daki birçok ülkede propolislerinin ana kaynağının kavak olduğu doğrulanmıştır. 1990’larda tropikal bölgelerin propolisleri, bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve bu bölgelerden gelen propolislerin analizleri yapılmıştır. Tropikal bölgelerden toplanan propolislerin kimyasal yapısının oldukça farklı olduğu tespit edilmiş ve bu farklılığın nedenleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Propolisin kimyasal içeriğinin birçok faktöre bağlı olarak değiştiğinin belirlenmesi sonucunda 21. yüzyılda farklı coğrafi bölgelerin propolisleri üzerinde birçok araştırmanın yapılmasına neden olmuştur (60).

2.3. Propolisin Bitkisel Kaynakları

Propolisin hangi bitkiden toplandığını belirlemek için, arıların uçuş mesafesindeki muhtemel propolis kaynağı olabilecek bitkilerin tomurcuk, sürgün ve salgıları ile propolis örneklerinin HPLC-DAD, LC-MS, LC-MS/MS GC-MS gibi cihazlarla karşılaştırmalı olarak analizleri yapılarak muhtemel propolis kaynakları belirlenmiştir (62-67).

Propolisin kaynağı bulunduğu bölgenin bitki örtüsü, mevsim ve iklim kuşağına göre değişmektedir. Bu farklılıklar propolisin kimyasal içeriğini de etkilemektedir. Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Afrika, Asya'nın büyük bir bölümü ve Türkiye'nin de içinde olduğu ılıman iklim kuşağında propolisin ana kaynağı kavak (*Populus* spp.) türlerinin olduğu belirlenmiştir (64). Bal arıları kavak türlerinde reçineyi tercihen yaprak ve özellikle sürgünlerindeki yapışkan maddeden toplamaktadır. Kavak dışında ılıman iklim kuşağındaki propolis kaynakları: Akça ağaç (*Acer* L.), kızılbaş (*Alnus miller*), fındık (*Corylus* L.), meşe (*Quercus* L.), erik (*Prunus* L.), karaağaç (*Ulmus* L.), söğüt (*Salix* L.), at kestanesi (*Aesculus hippocastanum* L.), çam (*Pinus* L.), okaliptus (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.), kestane (*Castanea sativa* Miller), ihlamur (*Tilia* L.), dişbudak (*Fraxinus* L.) ve çeşitli kozaklı reçineli ağaçlardır (52, 64, 68). Rusya gibi soğuk iklim kuşağında huş (*Betula* L.), Malta ve Sicilya gibi Akdeniz iklim kuşağında çalılıklar, maki ve narenciye (*Citrus* spp.), Afrika'da ise propolisin ana kaynağı akasyadır (*Acacia* spp.). Avusturalya'da propolisin kaynağının okaliptus (*Eucalyptus*) ve *Xanthorrhoea* bitkisinin olduğu bildirilmiştir (52, 64, 68).

Brezilya gibi tropikal iklim kuşağında arılar propolisi genellikle *Dalbergia ecastophyllum* (kırmızı propolis kaynağı) ve *Baccharis dracunculifolia* (yeşil propolis kaynağı) bitkilerinden toplamaktadır. Brezilya, Avusturalya, Uruguay ve Mısır gibi ülkelerde *Citrus* spp. (narenciye), Avusturalya, Yunanistan, Brezilya, Endonezya, Japonya, Tayvan ve Kenya gibi ülkelerde *Macaranga* spp., Küba, Venezuela ile Güney Amerika'nın bir bölümünde *Clusia* spp. türleri, Havai adaları'nda *Plumeria acuminata* ve *P. acutifolia*, El Salvador'da *Myroxylon balsamum*, Umman'da *Azadirachta indica*, *Acacia* spp. ve Meksika'da *Ambrosia deltoidea* gibi propolis kaynakları bulunmaktadır (52, 61, 64, 68-70). Bitkilerin coğrafi koşullara göre propolis kaynakları Tablo-1'de sunulmuştur. Bal arıları, propolis kaynağı bulamadığı veya kaynakların uzak olduğu durumlarda en yakın bölgeden bitki reçine ve salgıları yerine çeşitli boya, asfalt, cam macunu ve mineral yağları kovana getirerek propolis olarak kullanabilmektedir. Bu maddelerin bulunduğu propolislerin kullanımı sağlık açısından bazı riskler oluşturabilecektir (64, 71).

Tablo-1 Bazı ülke ve bölgelerde propolis kaynağı bitki türleri.

Ülke/Coğrafi bölge	Bitki türleri	Kaynak
Bulgaristan	<i>Populus nigra</i> , <i>Populus tremula</i>	(52, 63)
Arnavutluk	<i>Populus nigra</i>	(52)
Moğolistan	<i>Populus suaveolens</i>	(52, 63)
Amerika Birleşik Devletleri	<i>Populus fremontii</i>	(52)
Havai Adaları	<i>Plumeria acuminata</i> , <i>P. acutifolia</i>	(52)
İngiltere	<i>Populus euramericana</i>	(52)
Macaristan	<i>Betula</i> spp., <i>Populus</i> spp., <i>Pinus</i> , <i>Prunus</i> , <i>Acacia</i> spp., <i>Aesculus hypocastane</i>	(52)
Polonya	<i>Betula</i> spp., <i>Alnus</i> spp.	(52)
Ekvator bölgesi	<i>Delchampia</i> spp., <i>Clusia</i> spp.	(52)
Avusturalya	<i>Xanthorrhoea</i>	(52)
Kuzey ılıman kuşak	<i>Populus</i> spp., <i>Betula</i> spp., <i>Ulmus</i> spp., <i>Alnus</i> spp., <i>Fagus</i> spp., <i>Aesculus</i> spp., <i>conifer</i>	(52)
Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya (tropik olmayan bölüm)	<i>Populus</i> spp., <i>Aigeiros</i> , <i>Populus nigra</i>	(52, 64)
Rusya	<i>Betula verrucosa</i>	(52, 64)
Brezilya	<i>Baccharis</i> spp., <i>B. dracunculifolia</i>	(52, 64)
Küba, Venezüella	<i>Clusia minor</i> , <i>Clusia</i> spp.	(52)
Güney Brezilya, Arjantin, Uruguay	<i>Populus alba</i>	(52)
Kuzey Brezilya	<i>Hyptis divaricate</i> , <i>Dalbergia ecastaphyllum</i>	(52)
Japonya, Tayvan	<i>Macranga</i> spp.	(52)
El Salvador	<i>Myroxylon balsamum</i>	(52)
Meksika	<i>Ambrosia deltoidea</i>	(52)
Nepal	<i>Dalbergia</i> spp.	(69)
Avusturalya, Brezilya, Mısır, Uruguay	<i>Citrus</i> spp.	(69)
Avusturalya, Brezilya, Yunanistan, Endonezya, Kenya	<i>Macaranga</i>	(69)
Umman	<i>Azadirachta indica</i> , <i>Acacia</i> spp.	(70)

2.4. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı

Propolis kaynağına ve bekleme süresine bağlı olarak parlak, mat ve lifli bir görünüme sahiptir. Propolisin rengi sarımsı yeşilden, kırmızı koyu kahverengiye kadar değişiklik gösterir ve farklı aromatik kokulara sahiptir (Şekil-4). Propolis 15-20°C'de mum, 30-40°C'de yapışkan ve sakız kıvamındadır. Genel olarak 60-70 °C'de erir, fakat bazı propolisler 100 °C'de erir, dondurulduğu zaman ise sert ve kırılğan bir yapı alır (26, 64, 72).



Şekil-4 Propolis tuzaklarındaki farklı renk ve görünümdeki propolis numuneleri.

Propolis CAS-9009-62-5 (Chemical Abstracts Servise) numarasına sahiptir (73). Genel olarak propolis % 45-50 reçine, % 30 mum, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen ve % 5 diğer organik maddelerden oluşur (64, 72). Fakat iklim kuşağı, mevsim ve arı türü gibi faktörler propolisin kimyasal yapısında değişikliklere neden olur (52).

Propolisin yapısında 300'den fazla bileşik bulunur. Bu bileşiklerin başlıcaları fenolik bileşikler (flavonoidler ve fenolik asitler), benzoik asit ve türevleri, sinamik alkol, sinamik asit ve türevleri, monoterenler, diterpenler, triterpenler ve sesquiterpenler ile bunların alkol ve benzaldehit türevleri, diğer fenolik asit ve türevleri, alkoller, ketonlar, heteroaromatik bileşikler, alifatik hidrokarbonlar, mineraller, steroid hidrokarbonlar ve aminoasitlerdir. Propoliste lipidlerden en fazla yağ asitleri bulunur. Bunların yanında steroller, hidrokarbonlar ve uzun zincirli alkoller gibi sabunlaşmayan maddeler de bulunur. Ayrıca stearik, palmitik, nervolik, ekosapentanoik, araşidonik, oleik, linoleik ve linolenik asit propolisten izole edilmiştir (74). Propolisin içerisinde şekerlerden sukroz, glukoz, ksiloz, galaktoz, maltoz,

ramnoz, furuktoz, ksilitol, taloz ve ribofuranoz tespit edilmiştir (74, 75). Propolisin içerisinde minerallerden; Na, K, Mg, Ca, Ba, Sr, Zn, Cd, Al, Si, Sn, Pb, Fe, Ni, Cr, Mn, Ti, Ag, Cu, Co ve Mo, vitaminlerden; B1, B2, B6, C ve E ile enzimlerden; süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenzin trifosfataz ve asit fosfataz tespit edilmiştir (48, 68, 69, 74). Propolis lipofilik karakterde olduğu için metanol, etanol, kloroform, diklorometan, aseton, eter, dimetil sülfoksit (DMSO) ve gliserin (gliserol) gibi organik çözücülerde yüksek düzeyde, suda ise kısmen çözünmektedir (72-76). Propolis içerisinde tespit edilen bileşikler ve tespit edildiği ülke Tablo-2’de sunulmuştur.

Tablo-2 Propolis içerisinde tespit edilen bileşikler (64, 69, 74).

Propoliste bulunan kimyasal maddeler	Coğrafik bölge
Flavonoidler	
Chrysin	B*
Rhamnositrin	B*
Kaempferide	B*
Quercetin	B*
Acacetin	B*
Alnusitol	B*
Tectochrysin	B*
AlnusinAlpinetin	B*
Rhamnetin	B*
Rhamnazin	B*
Apigenin	B*
Kaempferol	B*
Isorhamnetin	B*
Betuletol	B*
Pinobanksin	B*
Pinobanksin 3-acetyl	B*
Quercetin-3,3'-dimethyl	B*
Isosakur unetin	B*
Sakuranetin	B*
Pinocebrin	B*
Pinostrobin	B*
Pectonaringenin	B*
Ermanin	B*
Isalpinin	B*
Galangin	B*
Benzoik asit ve türevleri	
Benzoic acid	B*
Salicylic acid (2-hydroxybenzoic acid)	B*
4-hydroxybenzoic acid	B*
4-methoxybenzoic acid	B*
2-amino-3-methoxybenzoic acid	B*
Gentisic acid (2,5-dihydroxybenzoic acid)	B*
Protocatechuic acid (3,4-dihydroxybenzoic acid)	B*
Gallic acid (3,4,5-trihydroxybenzoic acid)	B*
Phenylmethyl ester of benzoic acid	B*
Phenylmethyl ester of salicylic acid	B*
Trans-p-coumaryl benzoate	B*
Trans-coniferyl benzoate	B*

Benzaldehit türevleri	
Vanillin	B*
Isovanillin	B*
Sinamil alkol ve sinamik asit türevleri	
Cinnamyl alcohol	B*
Cinnamic acid	B*
3,4-dimethoxycinnamic acid	B*
<i>o</i> -coumaric acid	B*
<i>p</i> -coumaric acid	B*
Caffeic acid	B*
Caffeic acid phenethyl ester (CAPE)	B*
Hydrocaffeic acid	B*
Ferulic acid	B*
Isoferulic acid	B*
Cinnamic acid methyl ester	B*
Cinnamic acid ethyl ester	B*
1,3-diferuloyl-2-acetylgllycerol	B*
1-feruloyl-3 <i>p</i> -coumaroyl-2-acetylgllycerol	B*
Cinnamylidene acetic acid	B*
Diğer asit türevleri	
Methyl ester of 2,8-dimethylundecanoic acid	B*
Phenylmethyl ester of 14-methylpentadecanoic acid	B*
Ethyl ester of palmitic acid (hexadecanoic acid)	B*
Myristic acid (tetradecanoic acid)	B*
Sorbic acid (2,4-hexadienoic acid)	B*
Butyl-2-methylpropyl ester of phthalic acid	B*
Stearic acid	B*
Methyl ester of alnustic acid	B*
Alkol, keton, fenol ve heteroaromatik bileşikler	
Benzyl alcohol	B*
3,5-dimethoxybenzyl alcohol	B*
1,5-pentanediol monobenzoate	B*
6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone	B*
2-heptadecanone	B*
4-allyl-2-methoxyphenol	B*
Hexadecanol acetate	B*
Pterostilbene	B*
Xanthorrhoeol	B*
Coumarin	B*
Scopoletin	B*
3,5-dihydroxystilbene (pinosylvin)	B*
Flavonlar	
Luteolin	B*
6-Cinnamylchrysin	Çin
3',5-Dihydroxy-4',7-dimethoxy flavone	Polonya
Hexamethoxy flavone	Mısır
(7'' <i>R</i>)-8-[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl) prop-2-en-1-yl]chrysin	Meksika
Flavonollar	
2'-(8''-Hydroxy-3'',8''-dimethyl-oct-2''-enyl)-quercetin	Solomon Adaları
8-(8''-Hydroxy-3'',8''-dimethyl-oct-2''-enyl)-quercetin	Solomon Adaları
2'-Geranylquercetin	Solomon Adaları
Macaranga	Kenya
(7'' <i>R</i>)-8-[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]-galangin	Meksika
Flavanonlar	
3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2-Methylbutyroyl]pinobanksin	Çin
(2 <i>S</i>)-5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-8-prenylflavanone	Solomon Adaları
Hesperitin-5,7-dimethyl ether	Portekiz
Pinobanksin-5-methyl-ether-3- <i>O</i> -pentanoate	Portekiz

7- <i>O</i> -Prenylstrobopinin	Yunanistan
7- <i>O</i> -Prenylpinocembrin	Yunanistan
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,5-Dihydroxy-7-methoxyflavanone 3-(2-methyl)-butyrate	Meksika
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl) prop-2en-1-yl] pinobanksin	Meksika
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl) prop-2en-1-yl]-pinobanksin-3-acetate	Meksika
3',4',6-Trihydroxy-7-methoxy flavanone	Nepal
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-5'- <i>C</i> -geranylflavanone	Japonya
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6- <i>C</i> -geranylflavanone	Japonya
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'- <i>C</i> -geranylflavanone	Japonya
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'- <i>C</i> -geranyl-6-prenylflavanone	Japonya
Propolin A	Tayvan
Propolin B	Tayvan
Propolin E	Tayvan
Sigmoidin B	Tayvan
Bonannione A	Tayvan
Solophenol A	Solomon Adaları
Sophoraflavanone A	Solomon Adaları
(2 <i>S</i>)-7-Hydroxyflavanone	Brezilya
(2 <i>S</i>)-Liquiritigenin	Brezilya
(2 <i>S</i>)-7-Hydroxy-6-methoxyflavanone	Brezilya
(2 <i>S</i>)-Naringenin	Brezilya
(2 <i>S</i>)-Dihydrobaicalein	Brezilya
(2 <i>S</i>)-Dihydrorooxylin A	Brezilya
Flavanonlar	
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,7-Dihydroxyflavanone	Brezilya
Garbanzol	Brezilya
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,7-Dihydroxy-6-methoxyflavanone	Brezilya
Alnustinol	Brezilya
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-3,6,7-Trihydroxyflavanone	Nepal
5-Methoxy-3-hidroxyflavanone	Portekiz
5,7-Dihydroxy-6-methoxy-2,3-Dihydroflavonol-3-acetate	Avusturalya
İzoflavonlar	
Odoratin	Nepal
7,3',4'-Trihydroxy-5'-methoxyisoflavonoid	Nepal
6,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Nepal
7,3'-Dihydroxy-6,5'- methoxyisoflavonoid	Nepal
7-Hydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Küba
5,7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Küba
Calycosin	Brezilya
7,4'-Dihydroxyisoflavone	Brezilya
Homopterocarpin	Brezilya
Medicarpin	Brezilya
4',7-Dimethoxy-2'-isoflavonol	Brezilya
İzohidroflavonlar	
Daidzein	Brezilya
Formononetin	Brezilya
Xenognosin B	Brezilya
Biochanin A	Brezilya
Pratensein	Brezilya
2'-Hydroxybiochanin A	Brezilya
(3 <i>S</i>)-Vestitone-	Brezilya
(3 <i>S</i>)-Violanone	Brezilya
(3 <i>S</i>)-Ferreirin	Brezilya
(3 <i>R</i>)-4'-Methoxy-2',3,7-trihydroxyisoflavonone	Brezilya
Biochanin	Küba
Kalkonlar	

3,4,2',3'-Tetrahydrochalcone	Brezilya
Isoliquiritigenin	Brezilya
4,4'-Dihydroxy-2'-methoxychalcone	Brezilya
Dihidro kalkanlar	
(α S)- α ,2',4,4'-Tetrahydroxydihydrochalcone	Brezilya
2',4'-Dihydroxychalcone	Brezilya
2',6'-Dihydroxy-4',4-dimethoxydihydrochalcone	Kanada
2',4',6'-Trihydroxy-4-methoxydihydrochalcone	Kanada
2',6',4-Tryhydroxy-4'-methoxydihydrochalcone	Kanada
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2R,3S)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol,	Çin
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2S,3R)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol	Çin
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2R,3S)-2-(3-methoxyl-4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol	Çin
3-Hydroxy-5,6-dimethoxyflavan	Meksika
İzoflavanlar	
(3S)-Vestitol	Brezilya
(3S)-Isovestitol	Brezilya
(3S)-7-O-Methylvestitol	Brezilya
(3S)-Mucronulatol	Brezilya
7,4'-Dihydroxy-2'-methoxyisoflavone	Küba
Neovestitol	Küba
Pterokarpinler (A tipi neoflavonoid)	
Medicarpin	Küba
4-Hydroxymedicarpin	Küba
Homopterocarpin	Küba
4'-Methoxy-5'hydroxyvesticarpin	Küba
3,8-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Küba
3-Hydroxy-8,9-dimethoxypterocarpan	Küba
3,4-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Küba
3,10-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Brezilya
6a-Ethoxymedicarpin	Brezilya
(6aR,11aR)-4-Methoxymedicarpin	Brezilya
Açık zincirli neoflavonoidler	
Neoflavonoid 1	Nepal
Neoflavonoid 2	Nepal
Neoflavonoid 3	Nepal
Neoflavonoid 4	Nepal
Neoflavonoid 5	Nepal
Neoflavonoid 6	Nepal
Neoflavonoid 7	Nepal
Neoflavonoid 8	Nepal
Neoflavonoid 9	Nepal
Neoflavonoid 10	Nepal
(S)-3'-hydroxy-4-methoxydalbergione	Nepal
(S)-3',4'-dihydroxy-4-methoxydalbergione	Nepal
(S)-4-methoxydalbergione	Nepal
Diğer flavonoidler	
2,6-Dihydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-3-benzofuranone	Brezilya
2-(2',4'-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6-methoxybenzofuran	Brezilya
1-(3',4'-Dihydroxy-2'-methoxyphenyl)-3-(phenyl)propane	Meksika
(Z)-1-(2'-Methoxy-4',5'dihydroxyphenyl)-2-(3-phenyl)propene	Meksika
Monoterpenler	
<i>trans</i> - β -Terpineol	Yunanistan
Linalool	Brezilya
Camphor	İran

Sesquiterpenler	
Junipene	Yunanistan
γ -Elemene	
α -Ylangene	Brezilya
Valencene	Brezilya
8- β H-Cedran-8-ol	Türkiye
4- β H,5 α -Eremophil-1(10)-ene	Türkiye
α -Bisabolol	Türkiye
α -Eudesmol	Türkiye
α -Cadinol	Türkiye
Patchoulene	Endonezya
Diterpenler	
Manoyl oxide	Yunanistan
Ferruginol	Yunanistan
Ferruginolone	Yunanistan
2-Hydroxyferruginol	Yunanistan
6/7-Hydroxyferruginol	Yunanistan
Semperviol	Yunanistan
Abietic acid	Yunanistan
18-Succinyloxyabietadiene	Yunanistan
18-Succinyloxyhydroxyabietatriene	Yunanistan
18-Hydroxyabieta-8,11,13-triene	Yunanistan
Imbricataloic acid	Yunanistan
Imbricatoloic acid	Yunanistan
Diterpenic acid	Yunanistan
Neoabietic acid	Yunanistan
Labda-8(17),12,13-triene	Yunanistan
Hydroxydehydroabietic acid	Yunanistan
Dihydroxyabieta-8,11,13-triene	Yunanistan
13(14)-Dehydrojunicedric acid	Yunanistan
Dehydroabietic acid	Yunanistan
18-Hydroxyabieta-8,11,13-triene	Yunanistan
Junicedric acid	Yunanistan
14,15-Dinor-13-oxo-8(17)-labden-19-oic acid	Yunanistan
<i>trans</i> -Communal	Yunanistan
Palmitoyl isocupressic acid	Yunanistan
Oleoyl isocupressic acid	Yunanistan
13-Hydroxy-8(17),14-labdadien-19-oic acid	Yunanistan
15-Oxolabda-8(17),13(<i>E</i>)-dien-19-oic acid	Yunanistan
Pimaric acid	Yunanistan
Totarolone	Yunanistan
Triterpenler	
Lupeol alkanooates	Brezilya
Lupeol	Brezilya
Lupeol acetate	Küba
Lanosterol acetate	
Lanosterol	Küba
Germanicol acetate	Küba
Germanicol	Küba
β -Amyrin acetate	Küba
β -Amyrone	Küba
α -Amyrin acetate	Küba
α -Amyrone	Küba
24-Methylene-9,19-ciclolanostan-3 β -ol	Brezilya
(22Z,24E)-3-Oxocycloart-22,24-dien-26-oic acid	Burma
(24E)-3-Oxo-27,28-dihydroxycycloart-24-en-26-oic acid	Burma
3,4-seco-Cycloart-12-hydroxy-4(28),24-dien-3-oicacid	Yunanistan
Cycloart-3,7-dihydroxy-24-en-28-oic acid	Yunanistan

3-Oxo-triterpenic acid methyl ester	Mısır
Alifatik hidrokarbonlar	
Eicosane	B*
Eicosine	B*
Heneicosane	B*
1-octadecene	B*
Tricosane	B*
Pentacosane	B*
Steroid ve steroid hidrokarbonlar	
Cholestrilene	B*
Cholinasterol	B*
Stigmasterol	B*
P-dihydrofucosterol	B*
Lanosterol	B*
Cholesterol	B*
Fenilproponoidler	
<i>cis</i> -3-Methoxy-4-hydroxycinnamic acid	Brezilya
<i>trans</i> -3-Methoxy-4-hydroxycinnamic acid	Brezilya
3-Prenyl cinnamic acid allyl ester	Brezilya
<i>p</i> -Methoxycinnamic acid	B-rezilya
Dihydrocinnamic acid	Brezilya
3-Prenyl-4-hydroxycinnamic acid	Brezilya
3,5-Diprenyl-4-hydroxycinnamic acid	Brezilya
3-Methyl-2-butenyl isoferulate	Brezilya
3-Methyl-3-butenyl caffeate	Brezilya
Hexadecyl caffeate	Brezilya
Methyl(<i>E</i>)-4-(4'-hydroxy-3'-methylbut-(<i>E</i>)-2'-enyloxy) cinnamate	Avusturalya
Tetradecenyl caffeate (isomer)	Mısır
Tetradecenyl caffeate	Mısır
2-Methyl-2-butenyl ferulate	Uruguay
Kolorojenik asit türevleri	
4-Feruoyl quinic acid	Brezilya
5-Feruoyl quinic acid	Brezilya
3,4,5-tri- <i>O</i> -Caffeoylquinic acid	Brezilya
Stilbenler	
Schweinfurthin A	Kenya
Schweinfurthin B	Kenya
5'-Farnesyl-3'-hydroxyresveratrol	Solomon Adaları
5,4'-Dihydroxy-3'-methoxy-3'-prenyloxy- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
3,5,3',4'-Tetrahydroxy-2'-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
3,5,4'-Trihydroxy-3'-methoxy-2'-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
5,3',4'-Trihydroxy-3'-methoxy-2'-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
5,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-2'-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
5,4'-Dihydroxy-3'-prenyloxy- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
3',4'-Dihydroxy- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
3',4'-Dihydroxy-3,5-dimethoxy- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
Diprenylated dihydrostilbene	Avusturalya
3,5-Dihydroxy-2'-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Avusturalya
4-Prenyldihydroresveratrol	Avusturalya
3-Prenylresveratrol	Avusturalya
(+)-Pinoresinol dimethyl ether	Brezilya
(+)-Pinoresinol	Brezilya
(+)-Syringaresinol	Brezilya
Lignanlar	
Tetrahydrojusticidin B	Kenya
6-Methoxydiphyllin	Kenya
Phyllam ricin C	Kenya
Diğer fenolikler	

8-(Methyl-butanechromane)-6-propenoic acid	Brezilya
3-Hydroxy-2,2-dimethyl-8-prenylchromane-6-propenoic acid	Brezilya
2,2-Dimethyl-8-prenylchromene-6-propenoic acid	Brezilya
2,2-Dimethylchromene-6-propenoic acid	Brezilya
2,2-Dimethyl-6-carboxyethenyl-2H-1-benzopyran	Brezilya
2,2-Dimethyl-6-carboxyethenyl-8-prenyl-2H-1-benzopyran	Brezilya
Nemorosone	Brezilya
7-epi-clusianone	Brezilya
Xanthochymol	Brezilya
Gambogenone	Brezilya
Hyperibone A	Brezilya
5-Pentadecylresorcinol	Endonezya
5-(8'Z,11'Z-Heptadecadienyl)-resorcinol	Endonezya
5-(11'Z-Heptadecenyl)-resorcinol	Endonezya
5-Heptadecylresorcinol	Endonezya
1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-5,5-proylbenzene	Endonezya
3,4-Dimethylthioquinoline	Endonezya
4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinepropionic acid	Endonezya
D-glucofuranuronic acid	Endonezya
Dofuranuronic acid	Endonezya
3-Quinolinecarboxamine	Endonezya
Baccharin	Fransa
Suberosin	İran
Tschimgin	İran
Tschimganin	İran
Bornyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	İran
Bornyl vanillate	İran
Ferutin	İran
Tefernin	İran
Ferutinol <i>p</i> -hydroxybenzoate	İran
Ferutinol vanillate	İran
2-Acetoxy-6- <i>p</i> -methoxybenzoyl jaeschkeanadiol	Malta
2-Acetoxy-6- <i>p</i> -hydroxybenzoyl jaeschkeanadiol	Malta
İz elementler	
Ca, K, Mg, Na, Al, B, Ba, Cr, Fe, Mn, Ni, Sr, Zn	Hırvatistan
Br, Co, Cr, Fe, Rb, Sb, Sm, Zn	Arjantin
Na, K, Mg, Ca, Ba, Sr, Zn, Cd, Al, Si, Sn, Pb, Fe, Ni, Cr, Mn, Ag, Cu, Co, Mo	B*
Diğer elementler	
As, Cd, Hg, Pb	Hırvatistan
Şekerler ve şeker alkoller	
Glukoz, fruktoz, sukroz, taloz, d-ribofuranoz, d-fruktoz, d-glusitol, d-glukoz, ksiloz, galaktoz, mannoz, glukoronik acid, laktoz, meliboz, eritrol, ksilitol, inositol	B*

B*:Bilinmiyor

Propolisin kimyasal yapısı, iklim koşulları ve bitki örtüsüne bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Ilıman iklim kuşağı propolislerinde flavonoid ve sinamik asit türevlerini içeren fenolik bileşikler yoğun olarak bulunmaktadır. Diterpenler ve prenilatlı bileşikler ılıman bölge propolislerinde çok az bulunurken, Güney Amerika'dan elde edilen tropikal iklim kuşağı propolislerinde lignan, flavonoidler ve diğer gruptan bileşiklerle birlikte daha

çok bulunduğu rapor edilmiştir (50, 61, 77). Propolis tipi, bulunduğu coğrafik yapı, kaynağı ve en çok bulunan kimyasal bileşikler Tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo-3 Propolis tipi, coğrafi bölgesi, kaynakları ve en çok bulunan bileşikler (50).

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

2.5. Fenolik Bileşikler

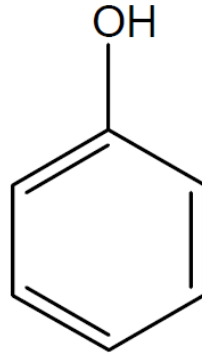
Propolis, içeriğinde bulunan aktif bileşiklerin çeşitliliği ve miktarına bağlı olarak birçok biyolojik aktivite kazanır. Fenolik bileşikler de propolis içinde ve propolise biyolojik etkinlik kazandıran en önemli grubudur.

Fenolik bileşikler, bitkileri bakteri, mantar ve zararlı böcek gibi patojenler ile UV ışınlarla karşı koruyan sekonder metabolitlerdir (78, 79). Fenolik bileşikler oluşturduğu çeşitli renklerle polinatör böcekleri bitkilere çekerek tozlaşmanın sağlanmasına yardımcı olur. Bu etkilerin yanında fenolik bileşikler bitkilerde fotosentez, enerji transferi, bitki büyüme hormonunun aktive edilmesi ve düzenlenmesi, yapı ve cinsiyetin belirlenmesi gibi birçok fonksiyonları da vardır (79). Fenolik bileşikler bitkilerin meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövdelerinde bulunur ve lezzetinin oluşmasında, özellikle ağızda acılık ve burukluk gibi tat unsurunun oluşmasında etkilidir (79, 80). Bir kısmı ise meyve ve sebzelerin sarı, sarı-esmer, kırmızı-mavi tonlardaki renklerinin oluşmasını sağlamaktadır. Fenolik bileşiklerin alt sınıfı

olan flavonoidler sağlık alanında birçok biyolojik etkisi nedeniyle fonksiyonel gıda veya biyoflavonoid adını almıştır. Aynı zamanda bu bileşikler P faktörü (permeabilite faktörü), P vitamini ve sitrin olarak adlandırılır (79). Fenolik bileşikler bitkiler için karakteristiktir ve genellikle bitkilerde hidroksi, metoksi, ester, metil ester veya glukozit formlarında bulunurlar (81).

2.5.1. Kimyasal yapıları ve sınıflandırılması

Fenolik bileşikler bir benzen (aromatik halka) halkasına bir hidroksil (OH) grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir (Şekil-5) (80, 82). Bir veya daha fazla benzen halkasına OH gruplarının bağlanması durumunda polifenoller oluşur (80, 82). Benzen halkasına bağlanan OH diğer fonksiyonel yapılar birçok fenolik bileşiğin oluşmasına neden olur (80). Fenolik bileşiklerin sınıflandırması Tablo-4’de sunulmuştur.



Şekil-5 Fenolik halka (80).

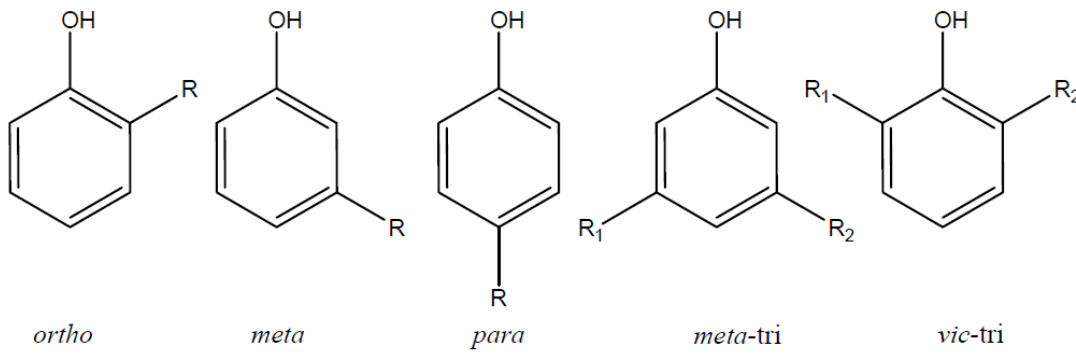
Tablo-4 Fenolik bileşiklerin sınıflandırması (80).

Sınıflandırma	Kimyasal yapı
Basit fenolikler	C6
Fenolik asitler ve benzer bileşikler	C6-C1
Asetofenonlar ve fenilasetik asitler	C6-C2
Sinamik asitler, sinamil aldehytler, sinamil alkoller, kumarinler, izokumarinler ve kromonlar	C6-C3
Flavonoidler; kalkonlar, avronlar, dihidrokalkonlar, flavanlar, flavonlar, flavononlar, flavonoller, antosiyaninler, antosiyanidinler	C15
Biflavoniller	C30

Benzofenonlar, ksantonlar, stilbenler	C6-C1-C6, C6-C2-C6
Kinonlar	C6, C10, C14
Betasiyaninler	C18
Dimerler ve oligomerler	Lignanlar ve neolignanlar,
Oligomerler ve polimerler	Taninler (tanenler)
Polimerler	Lignin ve flobafenler

2.5.2. Basit Fenolik Bileşikler

Benzen halkasında 1-2, 1-3 ve 1-4 pozisyonlarında bir radikal grup bir OH grubu taşıyan para, meta ve orto olarak isimlendirilen fenollerdir. Yapısında 1-3-5 ve 1-2-6 pozisyonlarında bir OH ve 2 farklı radikal grup bulundurduğu zaman meta-tri ya da vic-tri olarak adlandırılırlar (Şekil-6) (80, 82).



Şekil-6 Basit fenoller ve yapıları (80, 82).

2.5.3. Benzoik Asitler

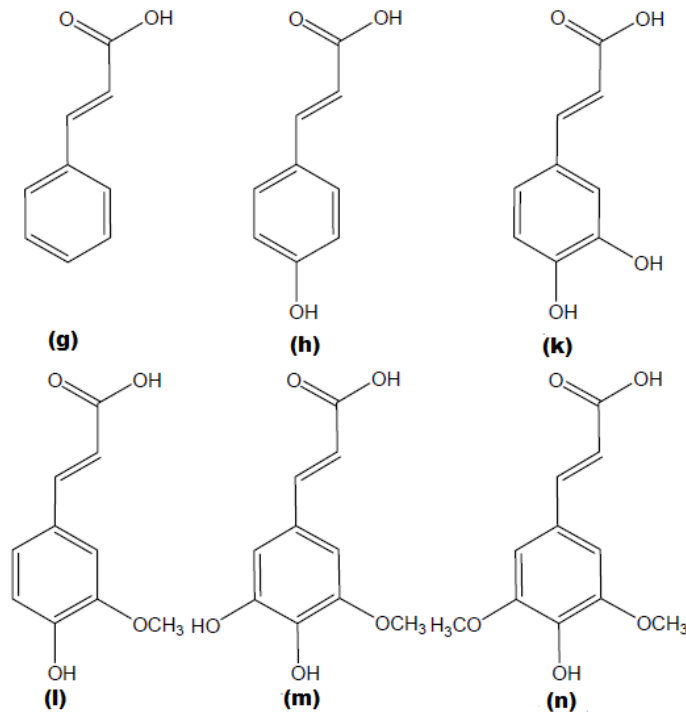
Benzen halkasına karboksil gurubu bağlanmasıyla oluşurlar ve hidroksibenzoik asitler olarak adlandırılırlar (80, 82). C6-C1 fenilmetan yapısında olup, bitkisel gıdalarda genelde iz miktarda bulunurlar (80, 82). Aromatik halkanın metilasyonu ve hidroksilasyonu ile farklı yapılarda benzoik asit türevleri ortaya çıkar. *p*-Hidroksibenzoik asit, gallik asit, protokatheşuik asit, salisilik asit ve vanillik asit bu grubun üyelerindedir. Vanillin ise hidroksibenzoik asitinin aldehitidir (80).

2.5.4. Asetofenonlar ve Fenilasetik Asitler

Doğada nadir bulunan C6-C2 yapısında olan fenolik bileşiklerdir. 2-hidroksiasetofenon ve 2-hidroksifenil asetik asit bu grubun üyelerindedir (80).

2.5.5. Sinamik Asitler

C6-C3 fenilpropan yapısında olup hidroksisinamik asitler olarak adlandırılır ve bitkilerde bol miktarda bulunan fenolik asit grubudur (82). Bir bitkinin yapısında en az 3 sinamik mutlaka bulunur. Sinamik asitler bitkilerde kuinik, tartarik ve şikimik asit gibi organik asitler ve şekerler ile esterler yapabilirler (80, 82). Örneğin klorojenik asit kafeik asit ve kuinik asitin esteridir. Bitkilerde en yaygın bulunan fenolik asitler; sinamik asit (g), *p*-kumarik asit (h), kafeik asit (k), ferulik asit (l), 5 hidroksiferulik asit (m) ve sinapik asittir (n) (Şekil-7). Bu sinamik asitlerin yanında *m* ve *o*-kumarik asit, izoferulik asit ve (CAPE) gibi biyolojik aktiviteleri olan önemli fenolik bileşikler vardır (80).



Şekil-7 Sinamik asitlerin kimyasal yapıları (80).

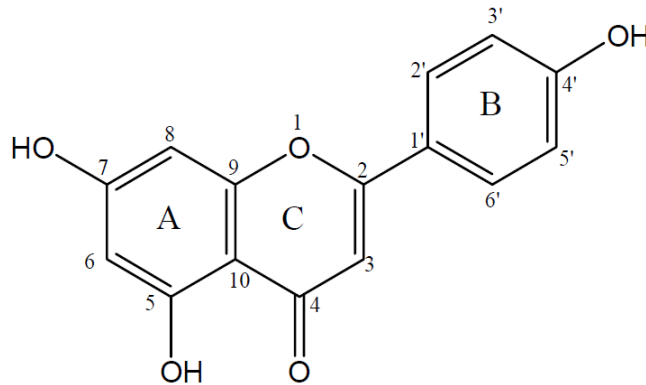
2.5.6. Kumarinler

Kumarinler, sinamik asitler gibi C6-C3 karbon yapısına sahiptir fakat C3 yapısına bağlı heterosiklik oksijen bulundurur (80, 82). Doğada birçok yapıda kumarin vardır, bunlar bitkilerin hastalıklara ve böceklere karşı olan direncini artırır, aynı zamanda UV ışınlarına karşı toleransını sağlar (80).

2.5.7. Flavonoid Bileşikler

Birçok biyolojik etkiye sahip düşük moleküllü bileşiklerdir. Doğal bileşikler olduğundan biyoflavonoid olarak da adlandırılırlar. Sarı renkli olmaları nedeniyle latince sarı anlamına gelen flavus sözcüğünden türetilerek flavonoid adını almışlardır (83).

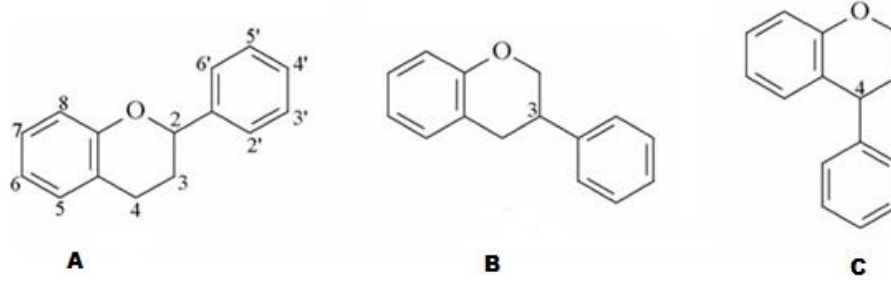
Flavonoid bileşikleri üç halkadan oluşan heterosiklik yapıdaki bileşiklerdir. Flavan çekirdeği ile karakterize edilen flavonoidler iki benzen (aromatik) halkasının (A ve B) oksijen içeren heterosiklik halka (C) ile bağlanması ile oluşmaktadır (Şekil-8) (80, 83). Genel yapıları göz önüne alındığında kalkonlar, auronlar ve flavonoidler olarak üç büyük grupta sınıflandırılırlar (80). Şekil-8'de numara ile gösterilen yerlere genellikle -OH ve diğer fonksiyonel yapıların bağlanması ve heterosiklik C halkasının bağlanma biçimine göre birçok flavonoid bileşik meydana gelir. Flavonoidlerin A halkası genellikle *meta*-dihidroksi veya *meta*-trihidroksi yapısındadır (80).



Şekil-8 Flavonoidlerin molekül yapısı (80).

Oksijen içeren heterosiklik C halkası flavonoidlerde genellikle piran (v), pirilyum (y) veya pirone (z) halkası şeklinde bulunur (80).

B halkası genellikle mono-hidroksil ortho-dihidroksil ve vic-trihidroksil yapısında bulunur. B halkasının aynı zamanda metil ester alt sınıfları da bulunabilir (80). Flavonoidler B halkasının bağlanma şekline göre flavonoidler (2-phenylbenzopyranlar), İzoflavonoidler (3-benzopyrans) ve neoflavonoidler (4-benzopyranlar) olmak üzere 3 sınıfa ayrılır (Şekil-9) (80, 84).



Şekil 9 Flavonoidler (A), izoflavonoidler (B) ve neoflavonoidlerin (C) molekül yapıları (85).

2.5.8. Flavonoidler

Doğada 5000 den fazla fenolik bileşik bulunmaktadır. Bunlar 10 dan fazla alt sınıf içermekle birlikte genel yapılarına göre flavon, flavonon, flavanon, flavanon-3-ol, flavan, flavan-3-ol, flavan-3,4-diol, antosiyanidin ve proantosiyanidin alt sınıflarına ayrılır (Şekil-10) (80, 84-88). Flavonoidlerin alt sınıfları ve fonksiyonel bileşiklerin bağlanma pozisyonları Tablo-5’da sunulmuştur.

Tablo-5 Flavonoidlerin alt sınıfları ve fonksiyonel yapıların pozisyonları (89).

Flavonoidler	Alt sınıflarının C atomlarına bağlanma pozisyonları											
	2	3	4	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	6'
Flavon ve glukozitleri												
Acacetin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	OCH3	-	-
Apigenin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	OH	-	-
Baicalin	-	-	-	OH	OH	OR1	-	-	-	-	-	-
Baicalein	-	-	-	OH	OH	OH	-	-	-	-	-	-
Chrysin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	-	-	-
Gardenin A	-	-	-	OH	OH	OH	OH	-	OH	OH	OH	-
Genkwanin	-	-	-	OH	-	OCH3	-	-	-	OH	-	-
Luteolin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Luteolin 7-glucosid	-	-	-	OH	-	OR2	-	-	OH	OH	-	-
7,8-Dihydroxyflavone	-	-	-	-	-	OH	OH	-	-	-	-	-
5,5'-Dihydroxy-8,2',4'-trimethoxyflavone	-	-	-	OH	-	-	OCH3	OCH3	-	OCH3	OH	-
5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone	-	-	-	OH	-	OCH3	-	-	-	OCH3	-	-

5,7,4'-Trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone	-	-	-	OH	-	OH	-	-	CH3	OH	CH3	-
6,7,4'-Trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone	-	-	-	-	OH	OH	-	-	CH3	OH	CH3	-
İzoflavonlar												
6,8-Diprenylgenistein	-	-	-	OH	R3	OH	R3	-	-	OH	-	-
Sophoraizoflavone A	-	-	-	OH	-	OH	-	*	*	OH	-	-
Flavonollar												
Galangin	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	-	-	-	-
Kaempferol	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	-	OH	-	-
3-O-methylquercetin	-	OC H3	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Morin	-	OH	-	-	-	OH	-	OH	-	OH	OH	-
Myricetin	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	OH	-
Quercetagenin	-	OH	-	OH	OH	OH	-	-	OH	OH	-	-
Quercetagenin-7-arabinosyl-galactoside	-	OH	-	OH	OH	OR4	-	-	OH	OH	-	-
Quercetin	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Quercetin-3-O-(2"-galloyl)- α -larabinopyranoside	-	OR5	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Quercetin	-	OR6	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Robinetin	-	OH	-	-	-	OH	-	-	OH	OH	OH	-
Rutin	-	OR7	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
3,2'-Dihydroxyflavone	-	OH	-	-	-	-	-	OH	-	-	-	-
3,6,7,3',4'-Pentahydroxyflavone	-	OH	-	-	OH	OH	-	-	OH	OH	-	-
Flavan-3-ol'ler												
Catechin	-	OH	OH	-	-	OH	-	-	OH	-	OH	-
Epicatechin gallat	-	R8	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Epigallocatechin	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	OH	-
Epigallocatechin gallat	-	R8	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	OH	-
3-O-octanoyl-(+)-catechin	-	R9	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
3-O-octanoyl(-)-epicatechin	-	R9	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Flavanon-3-ol'ler												
Dihydrofisetin	-	OH	-	-	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Dihydroquercetin	-	OH	-	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Flavanon ve glukozitleri												
Lonchocarpol A	-	-	-	OH	R3	OH	R3	-	-	OH	-	-
Naringenin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	OH	-	-
Naringin	-	-	-	OH	-	OR7	-	-	-	OH	-	-
Pinoembrin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	-	-	-
Ponciretin	-	-	-	OH	-	OH	-	-	-	OCH3	-	-
Sophoraflavanone G	-	-	-	OH	-	OH	R10	OH	-	OH	-	-
3-Methylene flavanone	-	CH2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5,7,4'-Trihydroxy-8-methyl-6-(3-methyl-[2-butenyl])-(2S)-flavanone	-	-	-	OH	R3	OH	CH3	-	-	OH	-	-
Kalkonlar												
Licochalcone	A	-	R11	OH	-	OCH3	-	-	-	-	OH	-
Licochalcone	C	-	-	OH	R3	OCH3	-	-	-	-	OH	-

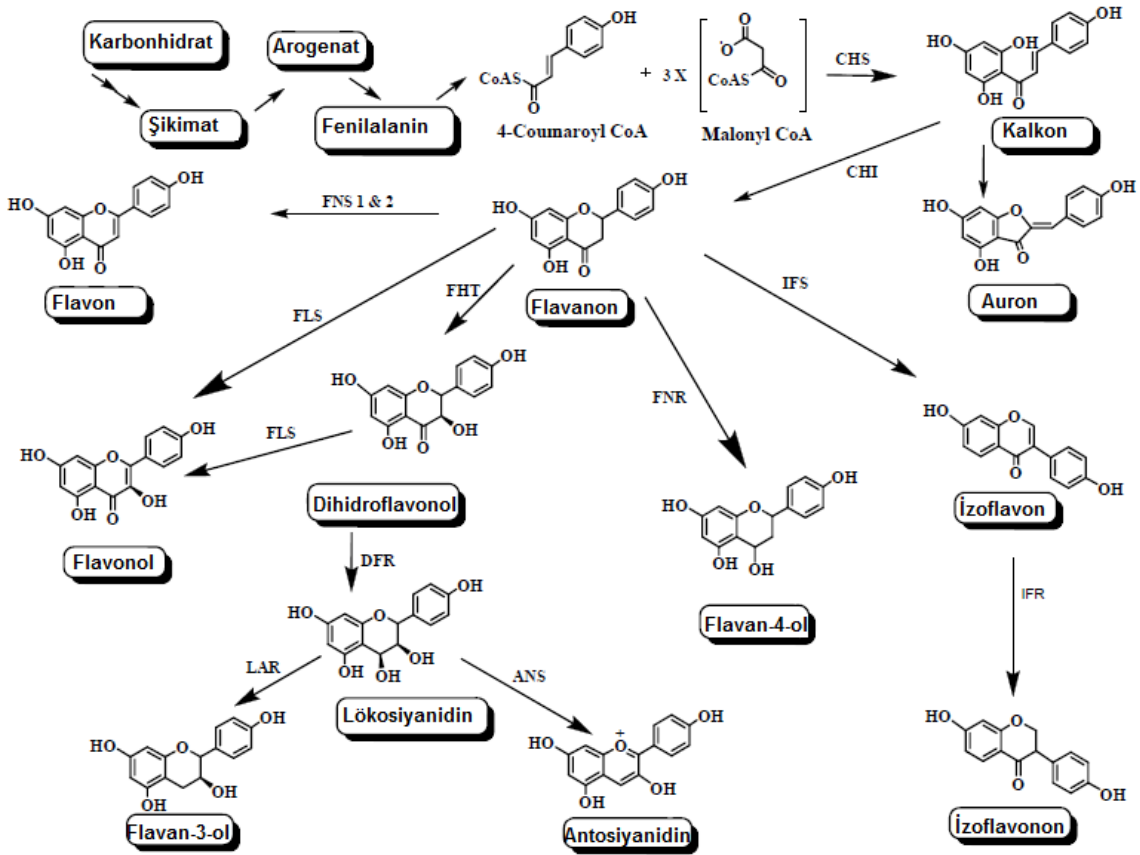
2,4,2'-Trihydroxychalcone	OH	-	OH	-	-	-	-	OH	-	-	-	-
2,4,2'-Trihydroxy-5'-methylchalcone	OH	-	OH	CH3	-	-	-	OH	-	-	-	-
Flavan-3,4-diol ve glukozitleri ve antosiyanidinler												
Leucocyanidin	-	OH	OH	OH	-	OH	-	-	OH	OH	-	-
Pelargonidin klorid	-	Cl	-	OH	-	OH	-	-	-	OH	-	-
Flavanlar												
6,4'-Dichloroflavan	-	-	-	-	Cl	-	-	-	-	Cl	-	-
7-Hydroxy-3',4'-(methylenedioxy)flavan	-	-	-	-	-	OH	-	-	#	#	-	-

R1: Glukuronik asit, R2: Glukoz, R3: Prenil grup, R4: Arabinoz-galaktoz, R5: (2''-galloyl)- α -l-arabinopiranosid, R6: Ramnoz, R7: Ramnoz-glukoz, R8: Gallik asit, R9: Oktanoyl, R10: Lavandulyl, R11: 3-metil-1-buten. -: foksiyonel grup yok; *: piran halka 2' ve 3' pozisyonunda, #: O-CH₂-O 3' ve 4' pozisyonunda.

2.5.9. Flavonoidlerin Biyosentezi

Flavonoidlerin A halkası glukoz metabolizması sonucu oluşan malonil koenzim A'nın 3 molekülünün kondenzasyonu ile B ve C halkaları ise yine glukoz metabolizması sonucu oluşan şikimik asit üzerinden sinamik asit gibi fenil propanoid yapıdaki bileşiklerinden oluşur (90-92). Flavonoid iskelet yapısının oluşumu için kalkon sentetaz (CHS) enziminin katalizörlüğünde malonil-CoA'nın 3. asetat ünitesinin ve 4-kumaril-CoA'nın kondenzasyonu sonucu flavonoidlerin öncü molekülü olan kalkonlar sentezlenir. Kalkonlar, kalkon izomeraz (CHI) enziminin katalizörlüğü ile tipik flavonol molekülü olan flavanonlara dönüşürler. Aynı zamanda kalkonlar auronlar ve difenil propanoidlerin öncüsüdür fakat bu mekanizma henüz aydınlatılamamıştır (91). Flavanonlar birçok farklı mekanizma ile flavon, flavonol, dihidroflavonol, flavan-4-ol, izoflavan ve lökosiyanidine dolaylı olarak flavan-3-ol, antosiyanidin ve izoflavanon bileşiklerine dönüşürler (91). Flavonlar, flavon sentetaz I ve II (FNS1-2) enzimlerinin katalizasyonu sonucunda flavanollerin C2 ve C3 atomları arasında çift bağ oluşması sonucu sentezlenirler (91). İzoflavanlar, 2-hidroksi izoflavanon sentetaz (IFS) enzimi katalizasyonu ile flavanollerden sentezlenir. Flavan-4-oller; flavan-4-ol redüktaz (FNR) enziminin katalizasyonu ve izoflavanonlar ise izoflavanon redüktaz (IFR) enziminin katalizasyonu ile flavanonların redüksiyonu sonucu sentezlenir. Flavonol, kateşin, proantosiyanidin, antosiyanidinlerin biyosentetik ara ürünü olan dihidroflavoller Flavanon 3-hidroksilaz ve dioksijenaz bağımlı 2-oxoglutarat enzimlerinin katalizasyonu sonucu sentezlenir. Dihidroflavanoller, birçok flavonol ve flavan-3,4-diol (lökantosiyanidin) bileşiklerinin substratıdır (90-92) Flavonoller dihidroflavanollerin C2 ve C3 karbon atomları arasında flavonol sentetaz (FLS) ve dioksijenaz bağımlı 2-oxoglutarat enzimlerinin

katalizasyonu sentezlenir (90-92). Dihidroflavonollerin 4. pozisyonun redüksiyonu dihidroflavonol-4-redüktaz (DFR) enzimin katalizasyonu ile kateşin, proantosiyanidinlerin ve antosiyanidinlerin ara ara ürünü lökoantosiyanidin (flavan-2,3-*trans*-3,4-*cis*-diol) bileşikleri oluşur. Lökoantosiyanidinlerin 4. pozisyonun flavan-3,4-*cis*-diol-redüktaz ile redüksiyonu sonucunda kateşinler, lökoantosiyanidin redüktaz (LAR) enzimi ile flavan-3-oller, antosiyanidin sentetaz (ANS) enzimi katalizasyonu ile antosiyanidinler oluşur (91). Lökoantosiyanidinler ve kateşinlerin kondenzasyonu ile proantosiyanidinler meydana gelir (90-92). Flavonoidlerin sentez basamakları Şekil-10'de gösterilmektedir.



Şekil-10 Flavonoidlerin molekül yapıları ve biyosentezi (91).

2.5.10. İzoflavonoidler

İzoflavonoidler flavonoidlerin bir alt grubudur. B halkası C halkasında 3. pozisyona bağlanarak flavonoidlerin izomerlerini oluşturur. İzoflavonoidler bitkilerde az bulunmasına rağmen yapısal olarak birçok alt sınıfı vardır (Şekil-9) (81, 85).

2.5.11. Neoflavonoidler

Yapısal ve biyogenetik olarak flavonoidler ve izoflavonoidlere benzerler. Yapısal olarak B halkası C halkasında 4. pozisyonda yer alır (Şekil-9) (85).

2.5.12. Kalkonlar

Kalkonlar flavonoidlerin sentezi için öncü bileşiklerdendir. C3 düz zinciri kalkonlar ve dihidrokalkonlar olarak iki gruba ayrılırlar (84, 85).

2.5.13. Auronlar

Kalkonların 1. ve 2. pozisyonundan halkalı yapıya dönüşmesi ile oluşur. Aynı zamanda auronlar çiçeklerde sarı rengin oluşumunu sağlar (85).

2.5.14. Tanenler

Tanenler; hidrolize olabilen tanenler ve kondense tanenler olarak iki gruba ayrılırlar. Hidrolize olabilen tanenler, fenol asitleri ve türevlerinin karbohidratlarla oluşturduğu esterlerdir. Kondanse tanenler ise flavan-3-ol veya kateşinlerin polimerizasyonu sonucu oluşan dimerlerdir (85, 93, 94). Azotsuz, polifenolik yapıda ve amorf bileşikler olan tanenler, bitkilerin kabuk, odun, meyve, meyve tohumu, yaprak, kök gibi çeşitli dokularında ve bitki özünde bulunabilir ve bu dokuların gelişiminde rol oynarlar (94). Tomurcuk dokularında yerleşen tanenler bitkileri donmaya karşı, yaprak dokusunda bulunanlar ise yaprakların lezzetini azaltarak bitkiyi otçul hayvanlara karşı korur. Kök dokusunda yerleşmiş olan tanenler kökleri bitki patojenlerinden korurken, tohum dokusunda yerleşenler bitki türlerinin devamını sağlar (85, 93, 94).

2.6. Fenolik Bileşiklerin Biyolojik Etkileri

Fenolik bileşikler bitkiler aleminde bulunan en yaygın bileşik gruplarından biridir (95). Bu bileşikler bitkilere tat renk vb. özellikler kazandırırken aynı zamanda yabancı organizmalara ve UV ışınlarına karşı bitkileri korumaktadır (96, 97). Fenolik bileşikler bitkilerde oluşturduğu bu etkilerin yanında insan ve hayvanların bu bileşikleri içeren bitki, meyve ve ürünleri tüketmeleri sonucunda birçok biyolojik etki ortaya oluşturabilmektedir (95, 98). Yapılan araştırmalar ile fenolik bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, antitümoral, antioksidan, antiinflamatuvar, immunmodulator, gastroprotektif ve antiülser, antidiyaretik, antispazmodik, kardioprotektif, hepatoprotektif, nöroprotektif, analjezik, antidiyabetik, şelatör ve sedatif etkilerin de içinde olduğu birçok biyolojik etkisi belirlenmiştir (78, 88, 89, 95, 96). Fenolik bileşiklerin belirtilen biyolojik aktivitelerinin ortaya konulmasına rağmen bu etkilerin oluşumuna neden olan birçok mekanizma henüz aydınlatılamamıştır.

2.7. Biyolojik Etkiler ve Bu Etkilere Sahip Başlıca Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler yapılarında bulundukları aktif bölgeler (özellikle hidroksil (OH) sayısı ve bağlanma pozisyonları) ile birçok biyolojik aktiviteye neden olurlar. Fenolik bileşikler bir veya birden çok biyolojik etkileri bulunmaktadır. Biyolojik etkiler ve bunları oluşturan başlıca fenolik bileşikler aşağıda belirtildiği gibidir.

Antibakteriyel: CAPE (99), gallik asit (100), ferulik asit (100), kuersetin (101), pinosembrin (20, 89, 102), galangin(89), kaemferol (101, 103), rutin (89), naringenin (89), kalkon (89) ve *p*-kumarik asit (104).

Antifungal: Pinosembrin (105), galangin (89, 105) ve kateşin (106).

Antitümoral: CAPE (107-109), kafeik asit (107, 110), sinamik asit (19), gallik asit (111), ferulik asit (112), kuersetin (113), naringenin (60), pinosembrin (102), kaemferol (103), kateşin (114), epigallokateşin (114), apigenin (115), luteolin (116) ve kalkon (78).

Antioksidan: CAPE (104), kafeik asit (117), ferulik asit (117), pinosembrin (118), kaemferol (103), kuersetin (78) ve luteolin (119).

Antiinflamatuvar: Ferulik asit (120), pinosembrin (102), apigenin (78, 121), kuersetin (78) ve kaemferol (103, 121).

Antiviral: CAPE (104, 109), rutin (89), kateşin (89), naringenin (122, 123) ve kuersetin (119).

Gastroprotektif ve Antiülser: Kafeik asit (124), sinamik asit (124), *p*-kumarik asit (124), kaemferol (124, 125), kuersetin (124, 125), kalkon (125), kateşin (79), rutin (121) ve naringenin (125).

Antidiyaretik: Kuersetin, apigenin, kaemferol ve naringenin (121).

İmmunmodulatör: CAPE (126) ve naringenin (123, 127).

Nöroprotektif: Ferulik asit (120), pinosembrin (118) ve epigallokateşingallate (113).

Nörotropik aktivite: *m*-kumarik asit, kateşin ve kolorojenik asit (128).

Antispazmodik: Kateşin (113, 121), kuersetin (121), kaemferol (103) ve apigenin (121).

Şelatör: Kuersetin (119, 129), rutin (129) ve epikateşin (129).

Antialerjik: Luteolin (130), kuersetin (121, 130) ve kaemferol (103, 130).

Sedatif: Apigenin (78).

Kardioprotektif: Ferulik asit (120), luteolin (78), kaemferol (103), apigenin (78) ve kuersetin (113).

Hepatoprotektif: Ferulik asit (120), rutin (131) ve kuersetin (121).

Antidiyabetik: Kateşin (113), kuersetin (113, 121), kaemferol (103) ve ferulik asit (120).

Analjezik: Epikateşin ve rutin (78).

Anti ageing (yaşlanma önleyici): Ferulik asit (120).

Radiprotektif: Ferulik asit (120).

Östrojenik aktivite: Genistein ve daidzein (88).

2.8. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri

Propolis içerisinde bulundurduğu aktif bileşikler sayesinde birçok biyolojik etkiye sahiptir (104). Propolis eski çağdan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmış fakat son 30 yıl içerisinde biyolojik aktiviteleri ile ilgili birçok çalışma yapılarak değeri bilimsel olarak ortaya konmaya başlamıştır (104). Yapılan araştırmalar ile propolisin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümoral, antioksidan, immünmodulatör, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, radyoprotektif, antidiyabetik, rejeneratif, gastroprotektif, renalprotektif, antiülser, şelatör, antimitojenik, anestezi, analjezik, peridontitis, gingivitis, osteoarthritis, mastitis, otorinolaringojenik, alerji, rinitis, astım, diş çürüğünü önleyici, üreme sistemi ve göz üzerinde birçok biyolojik etkisi araştırılmıştır (18, 50, 68, 104, 127, 132-140). Her propolisin tüm bu etkileri göstermediği ve kimyasal içeriğine göre de farklı biyolojik etkiler gösterdiği belirlenmiştir (52). Propolisin içeriğinin kaynağa, mevsime ve iklim kuşağına bağlı olarak değişmesinden dolayı, son zamanlarda propolisin

bulunduğu bölgeye bağlı olarak biyolojik aktiviteleri incelenmektedir (31, 32, 52). Propolisin belirlenen başlıca biyolojik etkileri aşağıda belirtilmiştir.

2.8.1. Antimikrobiyal Etki

Son yıllarda propolisin antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter etkinliği birçok bilimsel çalışma ile ortaya konmuştur. İnsanoğlu propolisi çok eski tarihlerden beri antimikrobiyal etkilerinden dolayı enfeksiyon ve yaralar için kullanmıştır (141). Propolisin antimikrobiyal etkinliği ile ilgili bilinen en eski uygulamalardan biri, Antik Mısırlıların ölümlerini propolis ile mumyalayarak bakteri, mantar ve virüs gibi patojenlere karşı korumaları ve bu sayede ölümlerini yıllarca bozulmadan saklayabilmeleridir (50).

Birçok araştırmacı propolisin farklı çözücüler ve farklı teknikler ile Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerine etkisini araştırmış ve antibakteriyel etkinliğini ortaya koymuştur (135). Propolisin Gram pozitif bakteriler üzerinde kuvvetli, Gram negatif bakteriler üzerinde ise düşük düzeyde antibakteriyel etkisinin olduğu belirlenmiştir (50, 135). Propolisin antibakteriyel etkinliğinin büyük oranda fenolik bileşiklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (18, 104, 135). Propolisin antimikrobiyaller ile yapılan kombinasyon çalışmalarında sinerjik etki oluşturduğu ve antibiyotiklerin etkisini arttırdığı tespit edilmiştir (18, 50, 135, 142, 143). Propolisin antibakteriyel etkinliğinin mekanizması ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. Propolisin antibakteriyel etki mekanizması incelenmiş, bakterinin protein sentezini engellediği, sitoplazma membran bütünlüğünün ve geçirgenliğinin bozulmasına neden olarak etkisini gösterdiği bildirilmiştir (135). Propolisin normal bakterilerin yanında insan ve hayvan sağlığı için tehlikeli olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve vankomisin dirençli enterokoklar gibi birçok dirençli bakteri üzerinde antibakteriyel etkinliğinin olduğu belirlenmiştir (144-146).

Propolisin antifungal etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda; *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. pelliculosa*, *C. parapsilosis*, *Trichosporon* spp., *Pichia ohmeri*, *Rhodotorula* spp., *Microsporium*, *Fusarium* ve *Dermatophytes* gibi birçok mantar etkenine karşı antifungal etkinliği belirlenmiştir (134, 135, 147, 148). Propolis antifungal ilaçlar ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturduğu da belirtilmiştir (68, 135).

Propolisin in vitro antiviral çalışmalarında; *Herpes simplex virus tip 1*, *influenza virus A1*, *HIV influenza virus A ve B*, *Vaccinia virus*, *Newcastle disease virus*, *Herpes simplex type 1*, *asikovir dirençli Herpes simplex tip 2*, *Adenovirus tip 2*, *Poliovirus* ve *Vesicular stomatitis*

virus gibi birçok DNA ve RNA virüsüne karşı etkinliğinin olduğu belirlenmiştir (68, 132, 135, 149). Kavak propolisinden izole edilen 3-methyl-but-2-enyl caffeate bileşiğinin *Herpes simplex* tip 1 virusüne karşı etkinliği araştırılmış ve DNA sentezini engelleyerek antiviral etki gösterdiği ortaya konulmuştur (132). Propolis içerisinde bulunan isopentyl ferulated bileşiğinin influenza A1 virusünü inhibe ettiği ve moronik asitin de anti HIV aktivite gösterdiği belirlenmiştir (149).

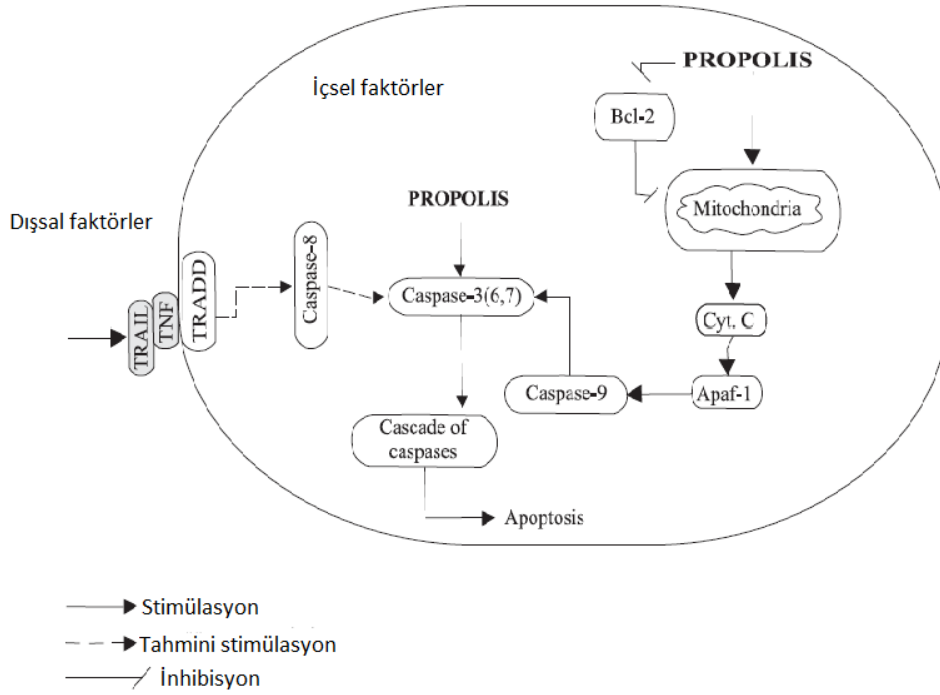
Propolisin farklı çözücülerde antiparaziter etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda *Trypanosoma cruzi*, *T. evansi*, *Eimeria magna*, *E. media*, *E. perforans*, *Chilomonas paramecium*, *Giardia lamblia*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium berghei* ve *Ascaris suum* gibi parazit etkenlerine karşı etkinliğini ortaya konulmuştur (68, 135, 150, 151).

Propolisin antimikrobiyal etki mekanizmalarının yanında bağışıklık sistemini aktive ederek dolaylı olarak antimikrobiyal etki oluşturduğu düşünülmektedir (50).

2.8.2. Antitümoral Etki

Propolis son yıllarda *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar ile antitümöral etkinliği belirlenmiştir (140, 152-156). Başta Brezilya olmak üzere farklı bölge propolislerini birçok kanser hücre hattında inceleyerek antitümoral etkinliklerini ortaya koymuşlardır. Bu etkinliğin propolis içerisinde bulunan antitümoral etkinliğe sahip fenolik bileşiklerden kaynaklandığı belirtilmektedir (157-161).

Orsolice ve Basic (162) yaptıkları çalışmada, Brezilya ve Hırvatistan propolisinin su bazlı ekstraktının mammary carcinoma (MCA), human epithelial carcinoma (HeLa) ve Chinese hamster lung fibroblast (V79) hücreleri üzerinde antitümoral etkinliğini ortaya koymuştur. Propolisin etanol ekstraktının insan meme tümörü hücre hattı (MCF-7) ile yapılan bir çalışmada, kanser hücrelerinde apoptozu uyardığı belirlenmiştir (163). Birçok araştırmacı propolisin pro-apoptotik mekanizmasını aydınlatmaya çalışmış ve bu etkinin genellikle kaspaz (caspase) bağımlı apoptotik yol ile olduğunu bildirmiştir (Şekil-11) (140).



Şekil-11 Propolisin antitümoral mekanizmaları (140).

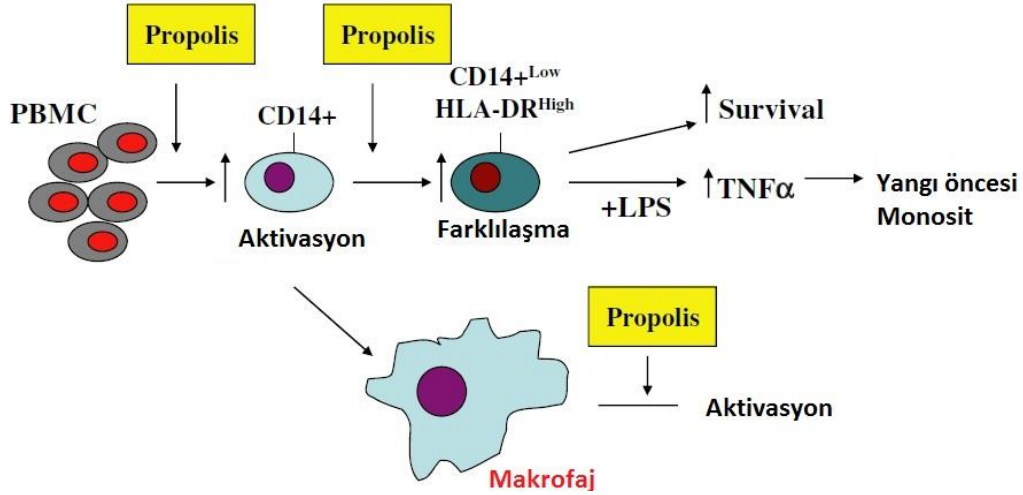
Propolisin etanol ekstraktının U937 kanser hücre hattında kaspaz-3 aktivasyonu ile antitümoral aktivite gösterdiği belirlenmiştir (163). Yapılan diğer bir çalışmada, propolisin mitokondriden sitokrom C'nin salınımı, kaspaz-3 aktivasyonu, HL-60 (Human promyelocytic leukemia cells) hücrelerini apoptoza uğrattığı belirlenmiştir (163). Propolisin pro-apoptotik etkilerinin yanında dış uyarmı ile TNF (tumor necrosis factor) salınımını uyararak apoptoza başlattığı belirlenmiştir (Şekil-11) (140). Propolis içerisinde bulunan CAPE ve krisinin güçlü antitümoral etkinliğe sahip olduğu hücre kültürü çalışmalarında ortaya konulmuştur (164-170). Buccal mucosal fibroblast (BF), oral submucosal fibroblast (OSF), boyun metastazı olan gingival carcinoma (GNM) ve tongue squamous cell carcinoma (TSCCa) hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, CAPE'in OSF, GNM ve TSCCa hücreleri üzerinde antitümoral etkinliği belirlenmiş ve bu bileşiğin oral tümörlerde potansiyel bir kemoterapötik olabileceği sonucuna varılmıştır (171). CAPE aynı zamanda sitokrom C salınımını artırılması gibi pro-apoptotik faktörleri uyararak antitümoral aktivite göstermektedir. CAPE'in serviks kanser kökenli HeLa cells hücre hattında DNA, RNA ve protein sentezini engelleyerek apoptoza neden olduğu belirlenmiştir (140).

Propolisin antitümoral etkinliğinin yanında kanser ilaçlarının olumsuz etkilerini de azaltabilmektedir (172, 173). Propolis içerisinde bulunan bileşiklerin apoptozun uyarılması, immun stimülasyon ve kanser ilaçlarının etkilerinin azaltılması etkilerinin yanında kanser

hücrelerinin anjiogenesis (damar ağı oluşumu) ve metastazını (yayılım) engelleyerek kanser hücrelerin beslenmesini ve başka dokulara yayılmasını engellediği belirlenmiştir (174-176). CT26 kolon adenokarsinoma hücre hattı üzerinde yapılan bir çalışmada, CAPE'in bu hücrelerin başka dokulara metastazını % 47.8 oranında azalttığı aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) salınımını azaltarak tümör hücrelerinin damar ağı oluşturarak beslenmesini engellemiştir (177).

2.8.3. İmmunmodulatör ve Antiinflamatuvar Etki

Propolisin immunmodulatör aktivitesi, genellikle makrofaj, nötrofil ve T lenfositlerin aktivasyonu ile fagositoz aktivitesinin artması ve antikor üretiminin uyarılması ile gerçekleşmektedir (Şekil-12) (104, 178-180). Makrofajlar, savunma mekanizmalarını içeren doğal ve kazanılmış bağışıklıkta önemli role sahip hücrelerdir. Fagositoz, enzim ve sitokin salınımı, serbest radikallerin oluşumu gibi fonksiyonlara sahip bu hücreler, mikroorganizmalarla mücadelede vazgeçilmez yere sahiptir (181). Ancak makrofajların fazla aktivasyonu, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin fazla üretimi nedeniyle, hücrelerde hasara ve inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklara yol açar (182). Propolis hem makrofajları aktive ederek nonspesifik bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici rol oynar, hemde pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki oluşturur (183, 184). Propolis toplandığı bölgenin bitki örtüsü veya içeriğine bağlı olarak bağışıklık hücrelerinde farklı etkilere neden olmaktadır (Tablo-6) (156, 181). Propolis makrofaj aktivasyonu ile aynı zamanda antimikrobiyal ve antitümoral etki de göstermektedir (156, 185).



PBMC: Periferal mononükleer kan hücresi, CD14: Monosit, TNF- α : Tümör nekroz faktör, LPS: Gram negatif bakterilerin dış membran komponenti.

Şekil-12 Propolisin makrofaj aktivasyonu veya farklılaşmasına üzerine etkisi (156).

Tablo-6 Propolisin immunmodulator ve antiinflamatuvar aktivitesi ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar (156).

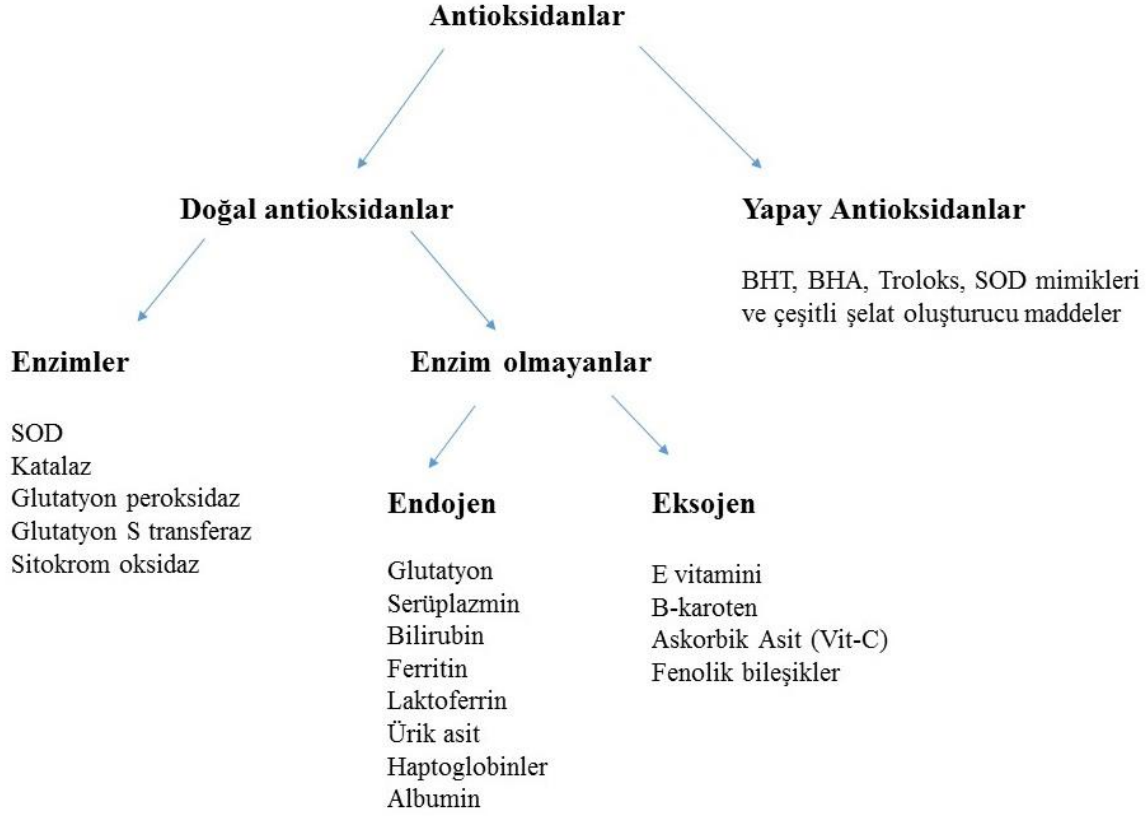
Propolis	Ekstraksiyon	Spesifik test	Oluşturduğu etkiler
Brezilya	%70 Etanol	Fare	Stres kaynaklı IL-6, IL-1B, TLR2 ve TLR4 baskılanması, TLR4 modülasyonu IL-6, IL-1B, TLR2'de değişiklik yok.
Brezilya	%70 Etanol	Fare	IL-4 modülasyonu IFN- γ ve IL-10'de değişiklik yok.
Brezilya	%70 Etanol	Fare	Lenfoid poliferasyonunun inhibisyonu Con-A olmaksızın stimülasyon, IFN- γ üretiminde azalma.
Kuzey Çin	%80 Etanol ve su	Fare	Monosit- makrofaj aktivasyonu,ve farklılaşmasını düzenleme IL-6 üretimini baskılama.
Polonya	Etanol –kloroform-su	İnsan	Monosit ve makrofajların sitokin üretimini baskılama (IL-1 β , IL-12), Th1 (IL-2), T regülatör hücrelerden TGF- β 1 salınımında artma.
Türkiye	%96 Etanol	İnsan	FN- γ ve TNF α gibi inflamasyon öncesi sitokin salınımını engelleme.
Brezilya Bulgaristan	%70 Etanol	İnsan	H2O2 ve NO miktarını artırarak makrofajların bakterisidal aktivitesini artırma.
Kore	%95 Etanol	Fare hücre kültürü	LPS ve IFN- γ inhibisyonu, NO salınımı artışı, NF κ B yolakımını baskılama.
Bulgaristan	Etanol	Rat	Antikor üretiminde artma (propolisden saflaştırılmış kafeik asit ve kuersetin kullanımıyla).

Antiinflamatuvar etki için inflamasyonu başlatan TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve INF- γ salınımının baskılanması ve inflamasyon oluştuktan sonra baskılayıcı olan IL-10 ve TGF- β 1 sitokinlerin salınımının artırılması istenir. Propolis, inflamasyondan sorumlu bu sitokinler üzerinde düzenleyici rol oynar ve aynı zamanda inflamasyon oluşturan NO, histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi bazı mediatörlerin salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (Tablo-6) (180, 186-188).

2.8.4. Antioksidan Etki

Hücre metabolizması ve fagositoz sırasında ortaya çıkan ürünler veya radyasyon, ilaçlar, toksinler, pestisitler, sigara dumanı ve kontamine sular gibi birçok çevresel etken sonucunda hidrojen radikali (H), süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (O_2), perhidroksi radikali (HO_2), peroksil radikali (ROO^-), triklorometil radikali (CCl_3), tiyol radikali (RS), alkoksil radikali (RO), azot monoksit (NO) ve azot dioksit (NO_2) gibi serbest radikallerin oluşmasına neden olur (189, 190).

Serbest radikaller, elektron alıcı (yükseltgen) ya da elektron verici (indirgen) özelliklere sahiptir. Eşleşmemiş elektronların bir başka radikalın aynı durumdaki elektronu ile eşleşmek ya da bir elektron transferi reaksiyonuyla eşleşerek kararlı hale gelme eğilimleri vardır (190). Bu nedenle serbest radikaller, diğer atom ya da moleküllerle kolayca reaksiyona girerler. Serbest radikaller DNA, protein ve lipid gibi makro moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasara neden olur (189). Eğer serbest radikal miktarı antioksidan kapasitesini aşarsa oksidatif stres oluşur bunun sonucunda hücrede moleküler değişimlere, gen mutasyonlarına, hücresel hasara ve dokuların yıkımına, kanser, erken yaşlanma, kardiyovasküler, ateroskleroz ve diyabet gibi birçok hastalığa neden olur (189). Antioksidan bileşikler bu serbest radikallerle birleşerek bunları zararsız hale getirir (191). Antioksidanlar doğal ve yapay olmak üzere 2 gruba ayrılır (Şekil-13) (39).



Şekil-13 Antioksidanların sınıflandırılması (39).

Doğal antioksidanların çoğu bitkisel kaynaklıdır. Bitkilerde bulunan antioksidan bileşikler; vitaminler (A, C, E), fenolik asitler veya flavonoidler halinde bulunurlar (39, 192).

Propoliste yapısında bulundurduğu fenolik bileşiklerden dolayı bilinen en iyi doğal antioksidanlardan biridir (135, 193). Yapılan çalışmalarda her bölgenin propolisinin içerisinde bulunan fenolik bileşik miktarı ve çeşitliği farklı olduğu ve buna bağlı olarak antioksidan etkinliğinin farklı olduğu belirlenmiştir (193, 194). Propolisin antioksidan etkinliği farklı birçok yöntemle ortaya konulmuştur (104, 135, 195, 196). Propolisin antioksidan aktivitesinin içerisindeki fenolik bileşik miktarı ile antioksidan aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (197). Propolisin antioksidan aktivitesinin vitamin E ve C den daha yüksek olduğu belirlenmiştir (198). Bir çalışmada, Rusya ve İtalya propolislerinin fenolik bileşik profili ve antioksidan kapasitelerinin benzer olduğu fakat Brezilyadan toplan propolislerin fenolik bileşik miktarı ve antioksidan kapasitesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (199).

2.8.5. Propolisin Diğer Biyolojik Etkileri

Propolisin karaciğer koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmalarda, karaciğerde toksik etkileri olan alkol, CCl₄, parasetamol, asetaminofen, α -naphthylisothiocyanate, berilyum, civa ve D-galaktosamid gibi kimyasallar ile deneysel karaciğer hasarı oluşturarak propolisin etkileri incelenmiştir (200-205). Parasetamol ve asetaminofen ile karaciğer toksisitesi oluşturulan ratlarda farklı dozlarda propolis verilmiş, propolisin karaciğer dokusu üzerindeki hasarı onardığı ve karaciğer enzimlerini normal değerlerine indirdiği saptanmıştır (206). α -Naphthylisothiocyanate ile oluşturulan kolestatik hepatitte tedavi amaçlı karşılaştırmalı propolis ve vitamin E uygulanmış, her iki bileşiminde karaciğeri koruyucu etkisinin olduğu fakat propolis ile tedavi edilen ratların karaciğer enzim ve histopatolojik değerlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (207).

Serbest radikaller, kurşun ve civa vb toksik metaller nörotoksik etkiler oluşturur. Propolis, içerisinde bulundurduğu fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi ile serbest radikallerin bağlayarak veya toksik metaller ile şelasyon yaparak sinir sistemini korur (18, 208). Kurşuna bağlı sinirsel hasar oluşturulan modellerde koruyucu amaçlı propolis uygulanmış ve propolis uygulan grupta nörotoksik etkilerin azaldığı tespit edilmiştir (209).

Propolis antioksidan aktivitesi ile serbest radikalleri bağlamakta ve kan kolesterol düzeyini düşürmektedir. Kalp üzerine toksik olan doksorubisin gibi maddeler ile oluşturulan deneysel çalışmalarda propolisin kardiyovasküler sistemi koruyucu etkinliği bildirilmiştir (210, 211). Doksorubisin kanser tedavisinde kullanılan hücre içinde serbest radikallere neden olan kardiyotoksik bir ilaçtır. Doksorubisin uygulanarak deneysel kardiyomyopati oluşturulmuş tedavi amaçlı propolis uygulanmış ve kalp kası hasarını gösteren serum kreatin fosfokinaz, aspartat aminotransferaz, glutatyon ve tiyobarbiturik asit reaktif substrat değerlerinin normale döndüğü belirlenmiştir (210). Yüksek tansiyonlu hastalarda propolis uygulaması sonucunda propolisin asetilkolini uyarak vasodilatasyon yaptığı bu yol ile antihipertansif etki gösterdiği belirlenmiştir (212).

Ratlarda diyabete bağlı ayak ülserlerinin tedavisi için propolis kullanılmış, propolis hem antidiyabetik etki hem de antiinflamatuvar etki göstererek bu yaraların iyileşmesini hızlandırmıştır (213). Diyabetli ratlarda propolisin su ve etanol ekstraktı kan glukoz, fruktosamid, malonaldehit, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, total kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Böylece propolisin kan şekerinin ve kolesterolünün düzenlenmesinde rolü olduğu tespit edilmiştir (211). Diyabetli ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise propolisin kan glukoz ve kolesterol seviyesi değişmeden kan insülin değeri ve

vücut ağırlığında bir azalma oluşturarak antidiyabetik etkinliğe neden olduğu belirlenmiştir (127).

Propolisin diş minesinde, kıkırdak ve kemik dokuda rejenerasyon yapıcı etkileri bulunmaktadır (214) Propolis diş eti yangısı, diş çürüğü, ağız içinde yara ve ülserleri ile oral kandidiazisi iyileştirdiği ve propolisin iyi bir ağız antiseptiği olabileceği vurgulanmaktadır (214-216).

Deri üzerinde trikofiton lezyonları bulunan 110 hastanın yer aldığı bir klinik çalışmada, 97 hastada başarılı sonuç elde edilmiş ve propolisin deri lezyonlarında antiseptik, antimikotik, antibakteriyel ve antiviral olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür (214). Propolisin deri lezyonlarında; yara iyileşmesi, yanık iyileşmesi, nörodermatit, mikrobiyal egzama, dermatofit ve ayak ülserlerinin bulunduğu birçok dokuda rejeneratif etkisi belirlenmiştir (214). İkinci derece yanık oluşturulan ratlarda tedavi amaçlı propolis uygulanmış ve propolisin epitelizasyonu uyararak yanık iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (217).

Dış kulak yolu yangısı, kronik kulak zarı yangısı, rinitis, laringitis, laringofaringitis, rinolaringofaringitis ve kronik bronşit olgularında propolis kullanımının olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir (214).

Astımı olan 46 gönüllü hastanın kullanıldığı bir klinik çalışmada, 2 ay boyunca her gün propolis kullanılmış ve hastaların astım semptomlarının azaldığı bildirilmiştir. Bu etkinin pro-inflamatuar TNF α , IL-6 ve IL-8 sitokinlerin ve yangı mediatörü olan prostaglandin ve lökotrienlerin baskılanmasıyla sağladığı ileri sürülmüştür (218).

Propolisin genital sistemde; vajina ve uterusu meydana gelen *S. pyogenes* enfeksiyonlarında, genital sistem mantar ve protozoonlarında, uterus yangı ve ülserlerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (208, 214). Propolis sindirim sisteminde akut ve kronik kolitis, akut gastirik ülser, akut duodenal ülser, ülser oluşumundan sorumlu *Campylobacter spp.*, *Helicobacter pylori* ve ishale neden olan giargiasis üzerinde etkinliği araştırılmış ve propolisin sindirim sistemini koruyucu ve ülserleri iyileştirici etkinliği belirlenmiştir (18, 214, 219-221).

Propolisin nitrik oksit sentetaz (NOS), ağrı oluşturan inflamatuvar mediatörlerin salınımının inhibisyonu ve opioid sistemin uyarılması ile ağrı kesici etkinliğe neden olmaktadır (222-226). Propoliste bulunan pinosebrin ve kafeik asitin lidokain ile benzer bir şekilde lokal anestezi etki oluşturduğu belirlenmiştir (227). Metanol ile akut böbrek yetmezliği oluşturulan farelerde propolis uygulaması sonucunda, propolisin böbrekleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerinden koruduğu tespit edilmiştir (228).

Veteriner Hekimliğinde propolis, mantar kaynaklı otitislerde (229, 230), antiparaziter (231), köpekler (232), sığırların (233) derideki mantar enfeksiyonları ve mastitis (234-236) tedavisinde, sığırların rumen performansının arttırılması (237, 238) ve etlik civcivlerin besi performansının arttırılması (239).gibi amaçlarla kullanılabilceği bildirilmektedir.

2.9. Propolisin İstenmeyen Etkileri

Propolisin yararlı etkileri yanında zararlı etkileri de bulunmaktadır. Hassas insanlarda alerjik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan el, sırt, ağız, dil, kafa, sırt ve ayaklar gibi vücudun değişik yerlerinde oluşan egzama, dermatitis (deride kabuklanma, su toplama, ağrı, kaşıntı vb) ve öksürük gibi semptomlar görülebilmektedir (68, 104, 240-245). Ayrıca bazı propolislerin kullanımının DNA hasarına neden olabileceği belirlenmiştir (246). Propolisin oral tüketimi sonucunda içeriğinde kuersetin, apigenin, kaemferol ve naringenin fenolik bileşiklerinin yüksek düzeyde olması durumunda kabızlığa neden olabilmektedir (121).

2.10. Propolis İçeriğinin Belirlenmesinde Kullanılan Analiz Yöntemleri

Propolis içeriğinin aydınlatılması üzerine propolisin farklı çözücülerdeki ekstraksiyonlarının nitel, yarı nicel ve nicel olmak üzere farklı şekillerde analizleri yapılmıştır (24, 247-251). Propolisin nitel analizinde, Folin-Ciocalteu ayracı ile total fenolik düzeyi belirlenirken, yarı nicel analizinde; ince tabaka kromatografisi (TLC) ile içeriğindeki bileşiklerin tespiti ve gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) ve gaz kromatografisi kütle/kütle spektrometresi GC-MS/MS sistemleri ile içeriğinde bulunan bileşiklerin farklı MS kütüphanelerinde taranarak tespiti ve yaklaşık yüzde değerleri verilmektedir (247, 250, 251). Propolisin nicel analizde ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi-diyot array dedektör (HPLC-DAD-UV), ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi-diyot array dedektör (RP-HPLC-DAD-UV), sıvı kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS), sıvı kromatografi kütle/kütle spektrometresi (LC-MS/MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi-elektrosprey iyonizasyon/kütle spektrometresi (HPLC-ESI/MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi-elektrosprey iyonizasyon-kütle/kütle spektrometresi (HPLC-ESI-MS/MS) ve nükleer manyetik rezonans spektrometresi (NMR) gibi kromatografi yöntemleri kullanılmaktadır (24, 248, 249).

2.11. LC-MS/MS Analiz Sistemi

LC-MS/MS (High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry) tekniğinde, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan moleküller kütle detektörü ile analiz edilmektedir (252). İyonlaşma odasında iyonlaştırılan ve birincil parçalanmaya uğratılan moleküller, birinci kuadrupol filtrede m/z (kütle/yük) oranına göre ayrılır (252). Tayin yapılacak iyon filtreden geçer, diğerleri kalır (252). Filtreden geçen iyon moleküller kollisyon gazı adı verilen yüksek saflıkta gaz ile parçalanmaya tabi tutulur. İkinci kuadrupol filtrede parçalanma sonucu oluşan iyonlar arasından seçilen ikincil iyon detektöre ulaşır ve bu iyon üzerinden teşhis ve miktar tayini yapılır (252). Aynı kütle/iyon (m/z) oranına sahip pek çok molekülün mevcut olmasına karşın aynı parçalanma iyonlarına sahip molekül ihtimali doğada 1/10000 dir (252). Bu nedenle LC/MS/MS tekniği hassas ve çok düşük derişimlerde maddenin miktar tayininin yapılabilmesini mümkün kılmaktadır (252). Standart HPLC tekniğinde madde sadece alıkonma suresine (RTm) göre teşhis edilirken LC/MS/MS teknolojisi ile alıkonma suresine (RTm) ek olarak 1.cil (ana iyon) ve 2.cil (parça iyon) iyonlarla değerlendirilmektedir (252).

Kuadrupol kütle analizörleri iki modda çalışır, scan modu ve SIM modu. Scan modunda, kütle analizörü geniş bir aralıkta farklı m/z oranlarına sahip iyonları izler. SIM modunda ise, sadece belli m/z oranına sahip parçaları izler (252). SIM modu daha duyarlı olmakla birlikte, daha az iyon hakkında bilgi verir. Scan mod, tipik olarak önceden tüm analit kütlelerinin bilinmediği zaman ve kantitasyon için de kullanılır. SIM mod ise, hedef bileşiklerin tayini ve izlenmesi amacıyla kullanılır (252).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada fenolik bileşikler (Sigma-Aldrich[®], Steinheim, Almanya), HPLC kalitesinde metanol ve asetonitril, analiz kalitesinde etanol (Merck[®], Darmstadt, Almanya) ve ultra saf su (ELGA[®] LabWater, Purelab flex, Buckinghamshire, UK) kullanıldı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Fenolik Bileşikler ve Özellikleri

Kafeik asit (3,4-dihydroxycinnamic acid, trans-3,4-dihydroxycinnamic acid) Molekül ağırlığı: 180.16, CAS no: 331-39-5, Sigma, C0625, %≥98.

p-Kumarik asit (trans-4-hydroxycinnamic acid, hydroxycinnamic acid, naringeninic acid) Molekül ağırlığı: 164.16, CAS no: 501-98-4, Sigma, C9008, %≥98.

m-Kumarik asit (trans-3-hydroxycinnamic acid, m-hydroxycinnamate) Molekül ağırlığı: 164.16, CAS no: 14755-02-3, Aldrich, H23007, %≥99.

trans-Ferulik asit (trans-4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid, caffeic acid 3-methyl ether, coniferic acid) Molekül ağırlığı: 194.18, CAS no: 537-98-4, Fluka, 52229, %99.

trans-Sinamik asit (trans-3-phenylacrylic acid, trans-cinnamate, trans-3-phenylacrylate). Molekül ağırlığı: 148.16, CAS no: 140-10-3, Aldrich, C80857, %≥99.

CAPE (2-phenylethyl caffeate) Molekül ağırlığı: 284.31, CAS no: 104594-70-9, Sigma, C8221, %≥97.

Gallik asit (3,4,5-trihydroxybenzoic acid) Molekül ağırlığı: 170.12, CAS no: 149-91-7, Sigma, G7384, %≥97,5.

Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone, naringenin chalcone) Molekül ağırlığı: 270.24, CAS no: 520-36-5, Fluka, 42251, %≥95.

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone, cyanidenon) Molekül ağırlığı: 286.24, CAS no: 491-70-3, Fluka, 72511, %≥97.

Galangin (3,5,7-trihydroxyflavone) Molekül ağırlığı: 270.24, CAS no: 548-83-4, Sigma, 282200, %95.

Kuersetin hidrat (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) Molekül ağırlığı: 302.24, CAS no: 849061-97-8, Aldrich, 337951, %≥95.

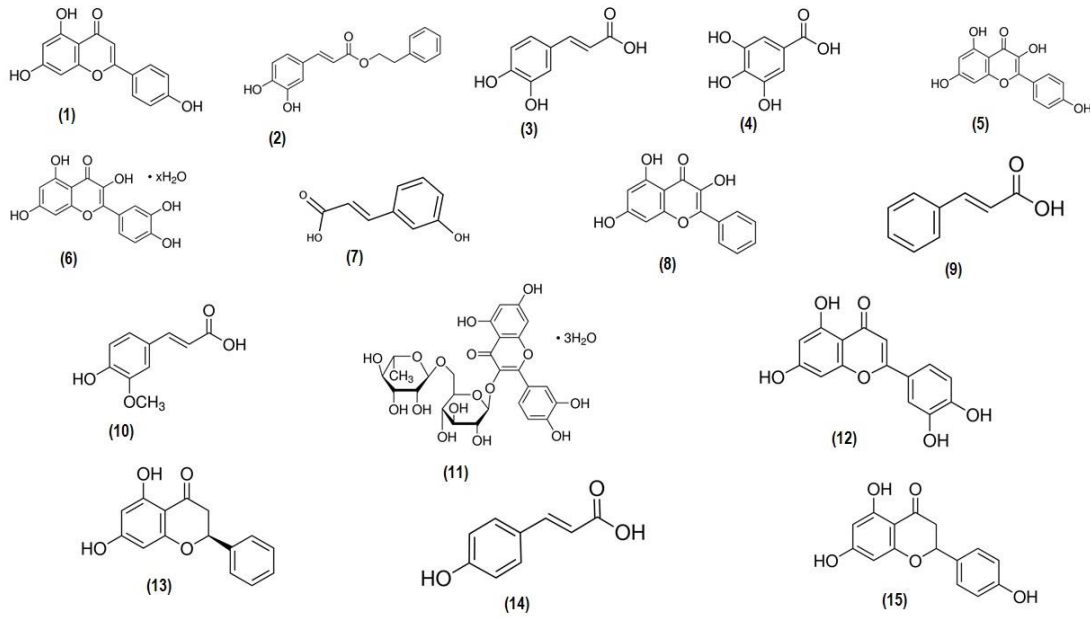
Kaemferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) Molekül ağırlığı: 286.24, CAS no: 520-18-3, Fluka, 96353, % ≥99.

Rutin trihidrat (quercetin-3-rutinoside trihydrate, vitamin P trihydrate) Molekül ağırlığı: 664.56, CAS no: 250249-75-3, Fluka, 78095, % ≥95.

(±)-Naringenin (4',5,7-trihydroxyflavanone) Molekül ağırlığı: 272.25, CAS no: 67604-48-2, Fluka, 52186, % ≥95.

Pinosembrin (S-5,7-dihydroxyflavanone, dihydrochrysin, galangin flavanone) Molekül ağırlığı: 256.25, CAS no: 480-39-Fluka, P5239, % ≥95.

Tüm fenolik bileşiklerin molekül yapıları Şekil-14'de gösterilmektedir.



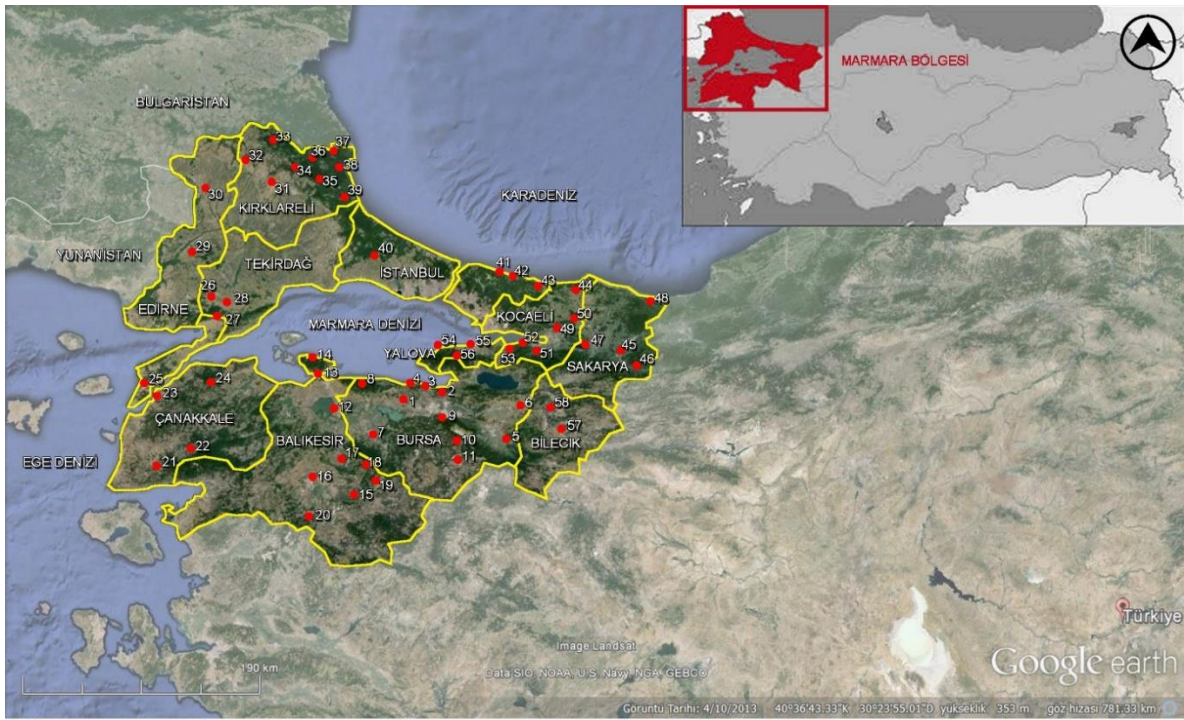
Apigenin (1), CAPE (2), kafeik asit (3), gallik asit (4), kaempferol (5), kuersetin hidrat (6), *m*-kumarik asit (7), galangin (8), *trans*-sinamik asit (9), *trans*-ferulik asit (10), rutin trihidrate (11), luteolin (12), pinosembrin (13), *p*-kumarik asit (14), naringenin (15)

Şekil-14 Fenolik bileşiklerin molekül yapıları

3.3. Propolis Numunelerin Toplanması

Propolis numunelerinin toplandığı aralıklar, Uludağ Üniversitesi Arıcılık Geliştirme-Uygulama ve Araştırma Merkezi (AGAM), Balıkesir, Çanakkale, Kırklareli, Sakarya, Kocaeli, Yalova ve Bilecik Arıcılar birliği aracılığı ile belirlenmiştir. Saha çalışması Marmara bölgesinde; Bursa, Balıkesir, Çanakkale, Tekirdağ, Edirne, Kırklareli, İstanbul, Sakarya, Kocaeli, Yalova ve Bilecik illerinde 0-200 m (n=84), 200-500 m (n=51), ve 500 m (n=39) ve üzeri yükseklikte bulunan farklı olan 58 sabit aralık yapıldı (Şekil-15). Sabit

arılıklar mümkün olduğunca yerleşim birimlerinden, sanayi bölgelerinden, asfalt ve yol kenarlarından uzak vade farklı bitki örtüsüne sahip bölgelerde olmasına dikkat edildi. Her arılıkta en az 3 kovana propolis tuzakları yerleştirilerek ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde toplam 174 propolis numunesi toplandı. Propolis numunesi toplanan her arılığın GPS (Küresel Konumlama Sistemi) (Garmin® eTrex Legend H, Kansas, USA) koordinatları (Şekil-15) ve 3 km² çapındaki propolis kaynağı olabilecek bitki örtüsü kaydedildi (Tablo-9).

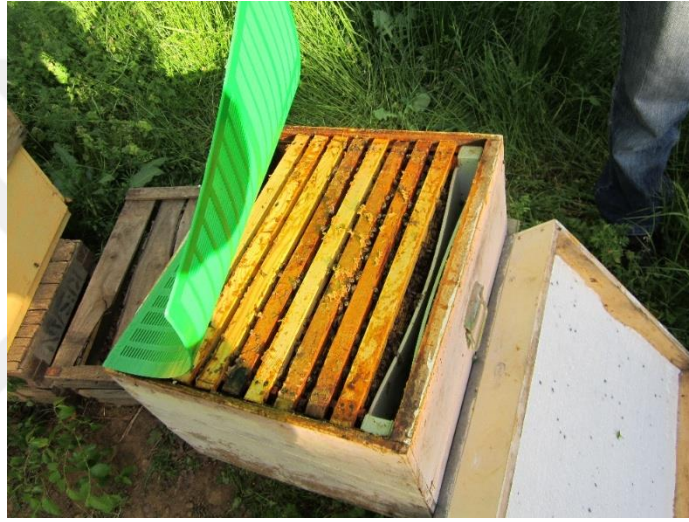


1-N40°13.513'E28°40.300'	İkizce	41-N41°08.994'E29°38.028'	Çayırbaşı
2-N40°16.442'E29°08.115'	Dedeçavuş	42-N41°08.977'E29°38.028'	Yeniköy
3-N40°20.703'E28°56.419'	Güzelyalı	43-N41°07.986'E29°49.617'	Kurfalı
4-N40°23.827'E28°46.169'	Trilye	44-N41°03.810'E30°11.942'	Kardıra
5-N39°56.965'E29°39.119'	Tahtaköprü	45-N40°38.384'E30°39.966'	Akyazi-1
6-N40°11.927'E28°46.314'	Gökçeşu	46-N40°39.341'E30°37.867'	Akyazi-2
7-N39°58.336'E28°25.221'	Orhaniye	47-N40°41.988'E30°12.538'	Sapanca
8-N40°18.199'E28°17.625'	Örencik	48-N40°56.045'E30°51.628'	Süngüt
9-N40°05.433'E29°04.390'	Kirazlı	49-N40°47.563'E30°12.564'	Ortaburun
10-N39°50.197'E29°12.116'	Kemaliye-1	50-N40°47.925'E30°10.983'	Kurtdere
11-N39°49.861'E29°13.278'	Kemaliye-2	51-N40°42.155'E29°47.342'	Gölcük
12-N40°07.772'E28°03.583'	Ergilli	52-N40°42.254'E29°41.560'	Ulaşlı
13-N40°21.790'E27°55.249'	Bandırma	53-N40°38.767'E29°12.858'	Tepeköy
14-N40°29.919'E27°47.114'	Kapıdağ	54-N40°37.965'E29°00.577'	Şenköy
15-N39°32.459'E28°16.301'	Mezitler	55-N40°38.767'E29°12.857'	Şamanlı
16-N39°37.198'E28°14.063'	Sarfaktar	56-N40°36.806'E29°09.996'	Termal
17-N39°34.618'E28°18.823'	Tuzak	57-N40°04.559'E30°00.259'	Bekdemir
18-N39°44.736'E28°20.350'	Gökköy	58-N40°13.023'E29°52.144'	İlyasbey
19-N39°47.005'E28°27.679'	Yayla başı		
20-N39°26.541'E27°56.889'	Akçaköy		
21-N39°35.685'E26°28.963'	Ayvacık		
22-N39°47.352'E26°46.245'	Evciler		
23-N40°10.105'E26°17.730'	Sarıcaali		
24-N40°15.309'E26°55.675'	Beyçayır		
25-N40°10.105'E26°17.730'	Ecebat		
26-N40°52.192'E26°51.251'	Malkara		
27-N40°46.563'E26°57.240'	Elmalı-1		
28-N40°48.056'E26°57.572'	Elmalı-2		
29-N41°10.892'E26°38.988'	Kavacık		
30-N41°25.283'E26°45.654'	Asiahan		
31-N41°44.056'E27°20.231'	Yündalan		
32-N41°52.563'E27°04.310'	Çayırli		
33-N42°00.235'E27°17.694'	Kula		
34-N41°52.588'E27°30.466'	Armutveren		
35-N41°49.823'E27°49.360'	Demirköy		
36-N41°52.588'E27°30.466'	Avçılar		
37-N41°52.472'E27°55.855'	İğneada		
38-N41°58.343'E27°54.910'	Sislioba		
39-N41°38.530'E26°05.232'	Kiyıköy		
40-N41°15.696'E28°21.332'	İhsaniye		

Şekil-15 Marmara bölgesinden toplanan propolis numunelerinin toplanma yerleri ve GPS koordinatları.

Propolis numuneleri plastik propolis tuzakları kullanılarak toplandı (Civan Arıcılık Tekstil Ltd. Şti.® Bursa). Propolis tuzakları yerleştirilmeden önce kovanın üzerindeki mum ve propolisler kazınarak temizlendi ve sonrasında propolis tuzakları yerleştirildi (Şekil-16). Her

arılığa, yeterli propolis numunesi almak ve bölgenin iyi temsil edilebilmesi amacıyla 3 propolis tuzağı yerleştirildi ve ekstraksiyon aşamasında karıştırılarak homojen hale getirildi. İlkbahar propolisleri için tuzaklar nisanın ilk haftası yerleştirildi, haziranın ilk haftası toplandı ve yaz dönemi için propolis tuzakları yerleştirildi. Ağustosun 4. haftası yaz dönemi propolisleri toplandı ve sonbahar dönemi için propolis tuzakları yerleştirildi. Sonbahar propolisleri kasımın son haftasına kadar toplandı (Şekil-17). Her toplanan tuzaktaki propolis rengi ve özelliği kaydedildi. Bu toplanan propolis tuzakları -20 °C’de donduruldu. Bu sayede propolisler tuzaklardan kolayca uzaklaştırıldı, ayrıştırılan propolisler tartıldı, etiketlenerek paketleni ve ekstraksiyon aşamasına kadar -5°C’de muhafaza edildi (Şekil-18).



Şekil-16 Kovan üzerine propolis tuzaklarının yerleştirilmesi.



Şekil-17 Kovan üzerinden propolis tuzaklarının toplanması.



Şekil-18 Propolis numuneleri paketlenmesi.

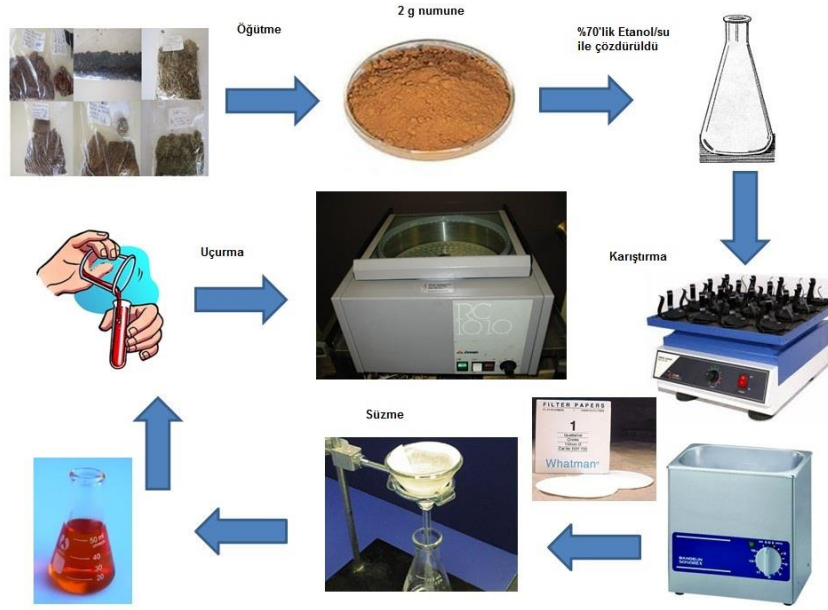
3.4. Ekstraksiyon

Propolis numunelerinin ekstraksiyonu için başlıca Trusheva ve arkadaşları (22) ile Erdogan ve arkadaşlarının (40) uyguladıkları yöntemler kullanıldı. Tuzaklardan ayrılarak paketlenen numuneler önce -20°C 'de donduruldu, sonrasında kahve değirmeni (Delonghi® Kg49, Hampshire, UK) ile öğütülerek toz haline getirildi. Her propolisin içeriğindeki mum oranının farklı olması, içerisinde arı parçaları gibi yabancı cisimlerin olması nedeniyle analizlerin değerlendirmeleri ilk tartılan propolis üzerinden değil de mum ve bu yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasından sonra elde edilen etanol ekstrakt kuru propolis (EEKP) miktarı üzerinden yapıldı (Şekil-19). Toz haline getirilen propolis numuneleri iyice karıştırıldıktan sonra 2 g ekstraksiyon için tartıldı ve 50 ml'lik erlenmayer içerisine alındı, üzerine %70 lik (etanol/su v/v) etil alkolden (Merck®, Darmstadt, Almanya) 20 ml ilave edildi. Numune ilk olarak 1 saat karıştırıldı (Nüve® SL-35, Ankara), devamında 30 dk ultrasonik banyoda (Bandelin® Sonorex RK100, Berlin, Almanya) bekletildi, sonra tekrar karıştırıcıya alınıp 30 dk karıştırıldı. Karışım normal süzgeç kağıdı, sonra Watman süzgeç kağıdı ile (Watman® No: 1, Buckinghamshire, UK) süzülerek propolis içerisinde bulunan yabancı cisimler ve mum uzaklaştırıldı. Elde edilen propolis süzüntüsü önceden darası alınmış cam tüplere alınarak vakumlu santrifüj uçurma sisteminde (Jouan®, RC 10-10) çözücü olarak kullanılan %70 etil alkol uçuruldu (Şekil-20). Uçurma işlemi genellikle bir gün sürmekle birlikte bazı numunelerde ise bu süre 3 güne kadar uzamıştır. Uçurma işleminden sonra tüpler tekrar tartılarak daraları düşüldü her tüpteki EEKP miktarı kaydedilerek LC-MS/MS analizi aşamasına kadar -20°C 'de saklandı (Şekil-19). Ekstraksiyon işlemleri Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, propolis

numunelerinin uçurma işlemi de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.



Şekil-19 Uçurma işleminden sonra tüplerin içerisindeki EEKP.



Şekil-20 Propolis ekstraksiyon şeması.

3.5. Metod Validasyonu

Fenolik bileşik standartları metanol'de çözdürülerek 1 mg/ml olacak şekilde stok çözeltileri hazırlandı. Her fenolik bileşik tek tek LC-MS/MS sistemde ejiaksiyon yapılarak ana iyon (MS) ve fragment (MS/MS) iyon ile geliş zamanları ve spektrumları belirlendi (Tablo-7). Fenolik bileşik çözeltilerinden son konsantrasyon 50 µg/mL olacak şekilde miks

ara stok fenolik çözeltisi hazırlandı. Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için bu miks fenolik bileşik çözeltisi metanol ile dilüe edilerek 50, 25, 12.5, 6.75, 3.37 µg/mL konsantrasyonlarda 5 farklı ara çözelti hazırlandı. Kalibrasyon çözeltilerinin 3 bağımsız analiz sonrasında SIM negatif iyon modunda $[M-H]^-$ kalibrasyon eğrileri iyi bir doğrusallık ile çizdirildi. Kalibrasyon eğrisinin doğrusallığını gösteren korelasyon katsayıları (R^2) Tablo-7’de sunulmuştur. Fenolik bileşiklerin seri dilüsyonları ile LOQ değeri 0.63-2.52 µg/mL arasında (S/N oranı 7), LOD değeri 0.21-0.84 µg/mL arasında (S/N oranı 3) tespit edildi. Geri kazanım (recovery) değerlerinin hesaplamak için 4 farklı propolis numunesi belirlendi. Propolis numuneleri 2 g tartıldı 20, 10, 5 µg/g olacak şekilde miks fenolik standartları eklendi ve ekstraksiyon metodu aynen uygulandı. Standart eklenen ve eklenmeyen numunelerin analizleri yapıldı ve sonuçlarının ortalamaları alındı. Standart eklenen ve eklenmeyen numuneler arasındaki fark hesaplanarak geri kazanımlar belirlendi. Fenolik bileşiklerin geri kazanım (recovery) %78 ile %118 arasında belirlendi (Tablo-7). Kesinlik ve tekrarlanabilirlik için 3 farklı propolis numunesi gün içinde 5 kez olmak üzere 5 farklı günde analizleri yapıldı. Fenolik bileşiklerin geliş zamanının varyasyon katsayısı % 2’nin altında, sonuçların varyasyon katsayısı değeri ise % 4.3’ün altında olduğu belirlendi. Analizin metodunun tekrarlanabilir olduğunu gösteren bağıl standart hata (RSD) değeri %3’ün altında belirlendi. Aynı zamanda analizler sırasında her 20 numunenin arasına 30 µg/mL olan fenolik miks çözeltinin analizi yapılarak analizlerde oluşan sapmalar kontrol edildi.

Tablo-7 Fenolik bileşiklerin metot validasyonu ve LC/MS/MS metot bilgileri.

Fenolik Bileşikler	RTm	R ²	RCV %	Ana iyon (MS) m/z	Parça iyon MS/MS	CV	CE
GA	2.115	0.998	83	169.4	125.4	(-) 40.0	20.0 V
RT	4.592	0.997	78	610	299.6	(-) 80.0	45.0 V
CA	3.898	0.994	88	179.4	134.1	(-) 30.0	25.0 V
<i>t</i> -FA	5.266	0.998	75	193.6	133.8	(-) 40.0	10.0 V
<i>m</i> -COU	5.842	0.993	81	163.6	90.8	(-) 40.0	30.0 V
<i>p</i> -COU	5.849	0.999	85	163.6	92.7	(-) 40.0	30.0 V
KF	7.096	0.994	101	285.5	284.4	(-) 60.0	25.0 V
LT	7.102	0.975	70	285.7	132.5	(-) 70.0	50.0 V
QE	7.125	0.991	97	301.7	150.5	(-) 40.0	25.0 V
NR	7.76	0.990	77	271.8	150.4	(-) 20.0	20.0 V
<i>t</i> -CA	8.835	0.999	118	147.3	147.3	(-) 60.0	10.0 V
AP	9.32	0.989	106	269.8	116.5	(-) 80.0	35.0 V
GL	12.031	0.967	99	269.5	269.5	(-) 70.0	25.0 V
CAPE	12.05	0.986	96	284.1	134.4	(-) 80.0	15.0 V
PN	12.307	0.989	95	255.8	82.6	(-) 80.0	40.0 V

GA: Gallik asit, RT: Rutin, CA: Kafeik asit, *t*-FA: *trans*-Ferulik asit, *m*-COU: *m*-Kumarik asit, *p*-COU: *p*-Kumarik asit, KF: Kaemferol, LT: Luteolin, QE: Kuersetin, NR: Naringenin, *t*-CA: *trans*-Sinamik asit, AP: Apigenin, GL: Galangin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, PN: Pinosembrin, RTm: Geliş zamanı, R²: Korelasyon katsayısı, RCV: Geri kazanım CV: Kapılar voltaj, CE: Kollision enerji.

3.6. LC-MS/MS Analiz

Propolis numunelerinin LC-MS/MS analizlerinde başlıca Pellati ve arkadaşları (24) bildirdiği yöntem kullanıldı. Tüplerde kuru halde hazırlanan ve -20 °C saklanan propolisler numuneleri 1/60 oranında olacak şekilde metanol de çözdürüldü, 0,45 µm polivinil diflorür (PVDF, Millipore Millex-HV, 0.45 µm) şırınga filtrelerden geçirilerek viallere alındı ve LC-MS/MS sistemine 5 µL enjeksiyon yapıldı. Propolislerin analiz sonuçları aynı numunenin 3 analizinin ortalaması alınarak değerlendirildi. Analizler için Zivak HPLC, Zivak Tandem Gold Triple quadruple kütle spektrofotometri (İstanbul, Türkiye) (Şekil-21), 460 otosampler, 212 pompa ve ayırıştırıcı olarak C18 kolon (150 x 2.1 mm ID, 3 µm Phenomenex, Almanya) kullanıldı. Taşıyıcı solvent olarak mobil faz A (0.1% formik asit, su v/v) ve mobil faz B (0.1% formik asit-asetonitril v/v) kullanıldı ve mobil fazlar gradient 1.2 mL/dk akış hızında analizler gerçekleştirildi. Mobil faz akış programı Tablo-8'da sunulmuştur. Analizler süresince kolon sıcaklığı 30 °C'de tutuldu. Analizler fenolik bileşiklerin negatif iyon modunda $[M-H]^-$ kütle/yük (m/z) oranlarına göre Tandem Gold Quan 42 (Thermo Scientific) kütle spektromofotometrisi ile gerçekleştirildi. Kurutucu gaz olarak helyum 34 psi basınçta, taşıyıcı gaz olarak nitrojen 55 psi basınçta kullanıldı. Fenolik bileşiklerin MS ve MS/MS

analizleri ile ilgili kollisyon enerjisi, kapillar voltaj, ana iyon MS (precursor) ürün iyon MS/MS (fragment) Tablo-7 de, miks fenolik bileşiklerin kromatogramı Şekil-22’de, örnek propolis numunesi kromatogramı Şekil-23’de ve fenolik bileşiklerin spektrumları Şekil-24’de sunulmuştur. Analizler Varian MS Workstation Method Builder 6.9.3 (Walnut Creek, CA, USA) yazılım kullanılarak değerlendirildi. Propolislerin LC-MS/MS analizleri Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Toksikoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

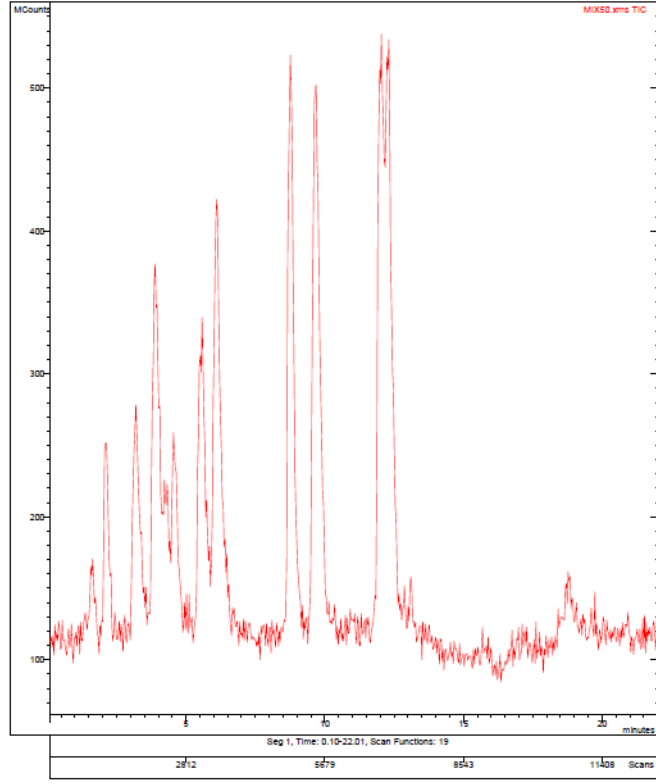


Şekil-21 Araştırmada kullanılan LC-MS/MS sistemi.

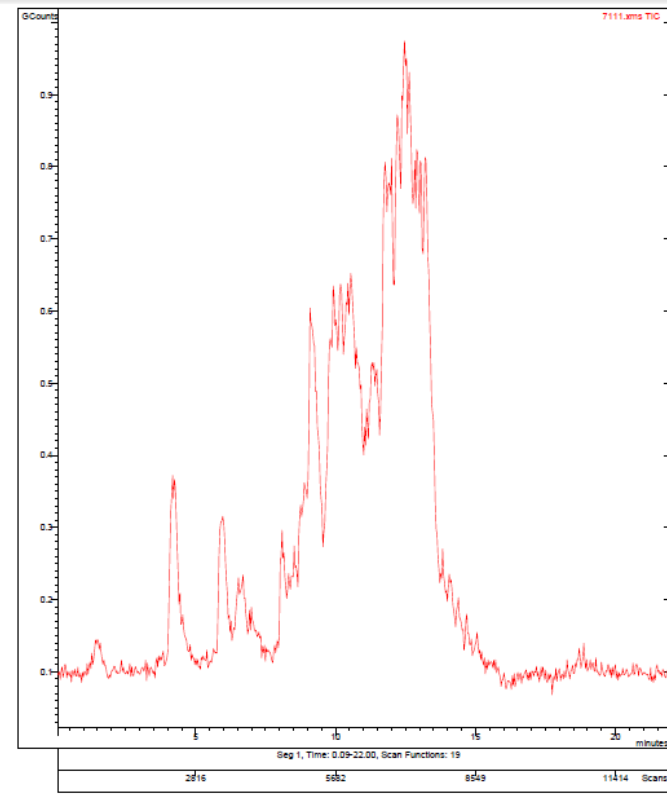
Tablo-8 Mobil faz akış tablosu

Zaman	Mobil faz A %	Mobil faz B %
00:00	80.0	20.0
05:00	70.0	30.0
06:18	55.0	45.0
10:00	50.0	50.0
11:59	17.0	83.0
17:29	0.0	100.0
19:00	80.0	20.0
25:00:00	80.0	20.0

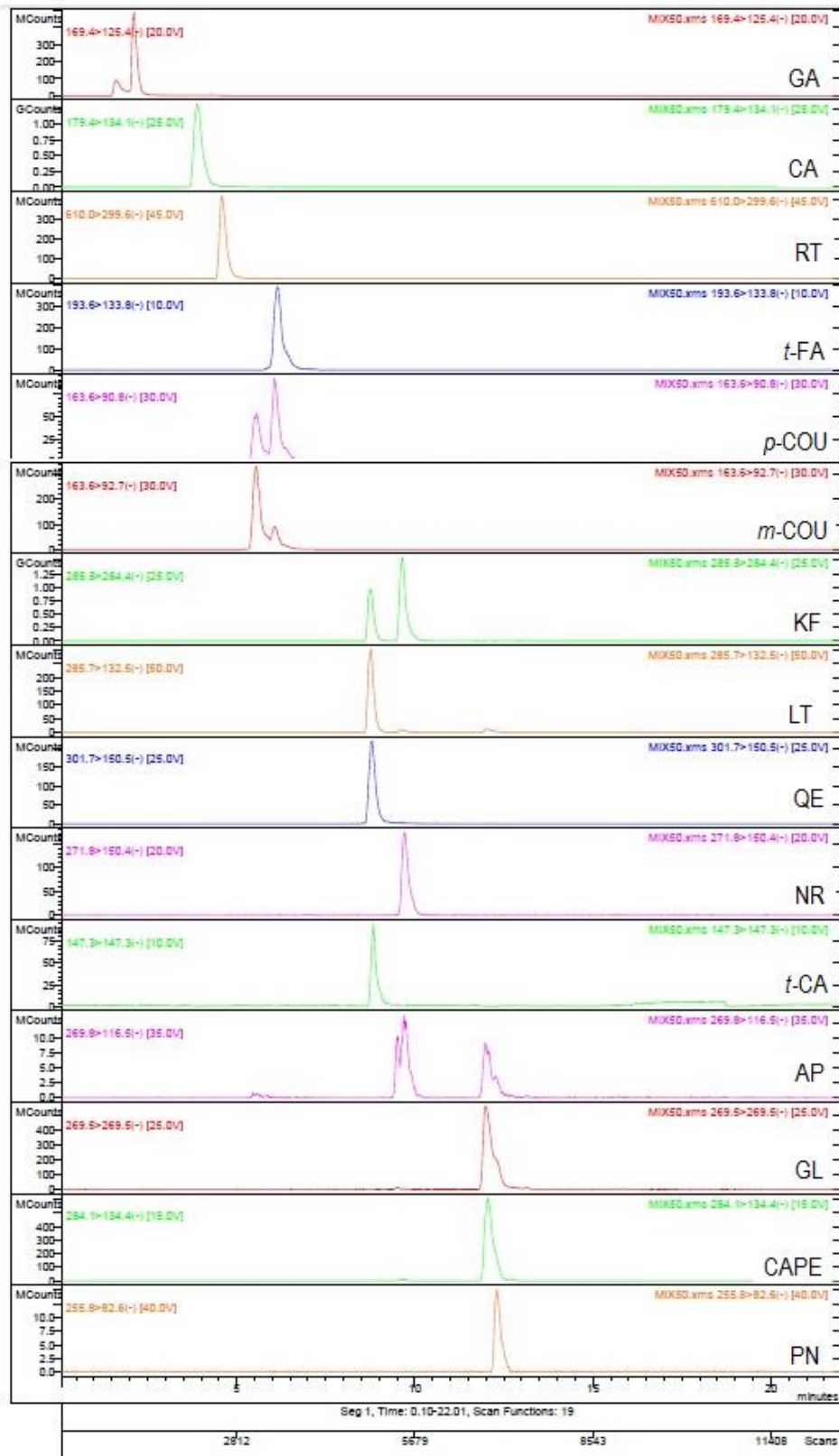
Mobil faz A (% 0.1formik asit, su), mobil faz B (% 0.1 formik asit-asetonitril).



Şekil-22 Fenolik bileşiklerin LC-MS kromatogramı.



Şekil 23 Propolis numunesi LC-MS kromatogramı.



GA: Gallik asit, RT: Rutin, CA: Kafeik asit, *t*-FA: *trans*-Ferulik asit, *m*-COU: *m*-Kumarik asit, *p*-COU: *p*-Kumarik asit, KF: Kaemferol, LT: Luteolin, QE: Kuersetin, NR: Naringenin, *t*-CA: *trans*-Sinamik asit, AP: Apigenin, GL: Galangin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, PN: Pinosembrin.

Şekil-24 Fenolik bileşiklerin MS/MS spektrumları.

3.7. İstatistik Analiz

Yükseklik ve mevsim yönünden grupların karşılaştırılmasında Doğrusal Miks Model kullanıldı. Model de, ana etkiler karşılaştırıldı ve güven aralığı için herhangi bir düzeltme yapılmadı. Önemlilik düzeyi olarak $P < 0.05$ dikkate alındı ve istatistik analizlerin yapılmasında SPSS (version 20.0, SPSS Inc, USA) programından yararlanıldı.



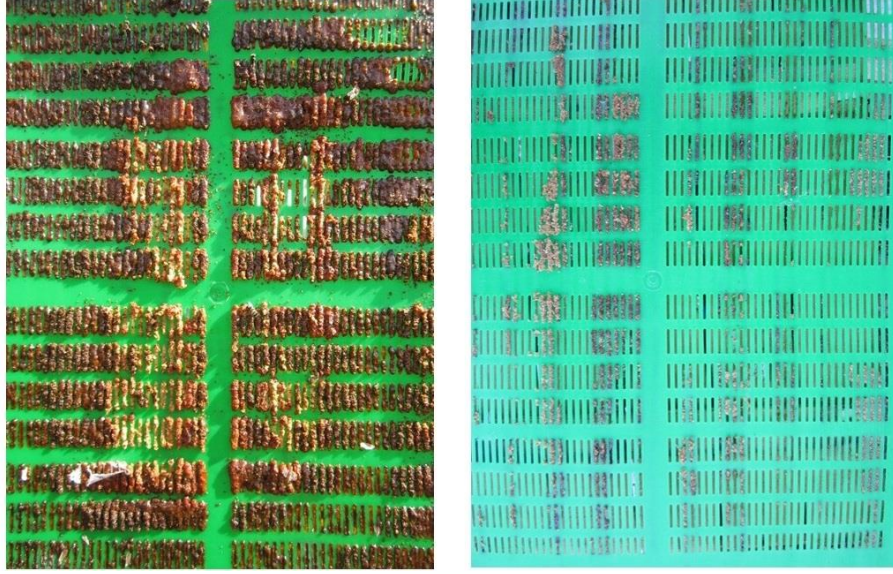
4. BULGULAR

4.1. Propolislerin Özellikleri

Toplanan propolis numuneleri, bölge ve mevsime bağlı olarak yapışkan ve yapışkan olmayan özelliklerde, sarı, yeşil, kırmızı, turuncu, siyah ve kahverengi tonlarında ve parlak, mat ve lifli görünüme sahipti (Şekil-25). Bölge ve mevsime bağlı olarak toplanan propolis miktarında farklılıklar gözlemlendi (Şekil-26). Bir mevsimde alınan propolis miktarı tuzak başına 5 g ile 285 g arasında değişmekteydi. Propolis kaynaklarının yetersiz kaldığı durumlarda, arıların propolis tuzaklarını kapatmak için bulabildiği propolisi tuzakların kenar bölümlerine yerleştirdiği, orta bölümlere ise bal mumu kullandığı görüldü (Şekil-17).



Şekil-25 Farklı görünümdeki propolis numuneleri.



Şekil-26 Tam ve az miktarda doldurulmuş propolis tuzaklarının görünümü.

4.2. Propolis Kaynakları

Propolis numunesi alınan her arılığın 3 km² çapındaki alanda bulunan ve muhtemel propolis kaynağı olabilecek bitki ve ağaçların bilgileri kaydedildi. Propolis kaynağı olabilecek 55 farklı bitki belirlendi. En sık rastlanan ağaçlar sırasıyla söğüt, meşe, kavak, çam, ıhlamur, ceviz ve kestane olarak belirlendi. Bitki türlerinin görülme sayıları görülme yüzdeleri ile bilgiler Tablo-9 da sunulmuştur.

Tablo-9 Arılıklar çevresinde görülen bitkiler ve görülme yüzdeleri.

Bitki türü		Tespit edildiği yer sayısı				Görülme yüzdeleri (%)			
		Tüm arılık (n=58)	0-200 m (n=28)	200-500 m (n=17)	500 m ve üzeri (n=13)	Tüm arılık (n=58)	0-200 m (n=28)	200-500 m (n=17)	500 m ve üzeri (n=13)
Ahlat	<i>Pyrus elaeagrifolia</i>	2	1	-	1	3.45	3.57	0	7.69
Akasya	<i>Acacia spp.</i>	12	7	4	1	20.69	25.00	23.53	7.69
Akçaağaç	<i>Acer spp.</i>	3	2	-	1	5.17	7.14	0	7.69
Alıç	<i>Crataegus monogyna</i>	1	1	-	-	1.72	3.57	0	0
Antep Fıstığı	<i>Pistacia spp.</i>	2	-	1	1	3.45	0	5.88	7.69
Ardıç	<i>Juniperus spp.</i>	7	2	3	2	12.07	7.14	17.65	15.38
Armut	<i>Pyrus spp.</i>	9	6	6	-	15.52	21.43	35.29	0
Ayva	<i>Cydonia oblonga</i>	3	2	1	-	5.17	7.14	5.88	0
Badem	<i>Amygdalus spp.</i>	7	2	3	2	12.07	7.14	17.65	15.38
Böğürtlen	<i>Rubus fruticosus</i>	10	7	2	1	17.24	25.00	11.76	7.69
Ceviz	<i>Juglans spp.</i>	20	11	4	5	34.48	39.29	23.53	38.46
Çam	<i>Pinus spp.</i>	34	15	8	11	58.62	53.57	47.06	84.62
Çınar	<i>Platanus spp.</i>	10	4	3	3	17.24	14.29	17.65	23.08
Çitlembik	<i>Celtis spp.</i>	4	-	3	1	6.90	0	17.65	7.69

Davulga	<i>Arbutus</i> spp.	8	4	4	-	13.79	14.29	23.53	0
Defne	<i>Lauraceae</i> spp.	5	4	-	1	8.62	14.29	0	7.69
Dişbudak	<i>Fraxinus</i> spp.	8	4	3	1	13.79	14.29	17.65	7.69
Dut	<i>Morus</i> spp.	11	4	3	4	18.97	14.29	17.65	30.77
Elma	<i>Malus</i> spp.	7	4	1	2	12.07	14.29	5.88	15.38
Erik	<i>Prunus domestica</i>	12	6	2	6	20.69	21.43	11.76	46.15
Fındık	<i>Corylus</i> spp.	15	8	2	5	25.86	28.57	11.76	38.46
Kök nar	<i>Abies</i> spp.	2	-	1	1	3.45	0	5.88	7.69
Gürge	<i>Carpinus betulus</i>	1	-	1	-	1.72	0	5.88	0
Hayıt	<i>Vitex agnus-castus</i>	1	1	-	-	1.72	3.57	0	0
Ihlamur	<i>Tilia</i> spp.	23	10	8	5	39.66	35.71	47.06	38.46
İğde	<i>Elaeagnus</i> spp.	1	1	-	-	1.72	3.57	0	0
Karaağaç	<i>Ulmus</i> spp..	5	3	2	-	8.62	10.71	11.76	0
Karaçalı	<i>Fructus poliuri</i>	15	9	4	1	25.86	32.14	23.53	7.69
Kargı	<i>Arundo donax</i>	1	1	-	-	1.72	3.57	0	0
Kavak	<i>Populus</i> spp.	42	20	13	9	72.41	71.43	76.47	69.23
Kayın	<i>Fagus</i> spp.	5	-	3	2	8.62	0	17.65	15.38
Kayı	<i>Prunus armeniaca</i>	3	3	-	-	5.17	10.71	0	0
Kestane	<i>Castanea</i> spp.	15	8	5	2	25.86	28.57	29.41	15.38
Kızılcık	<i>Cornaceae</i> spp.	5	1	1	3	8.62	3.57	5.88	23.08
Kiraz	<i>Prunus avium</i>	3	1	1	1	5.17	3.57	5.88	7.69
Kocayemiş	<i>Arbutus</i> spp.	8	4	4	-	13.79	14.29	23.53	0
Meşe	<i>Quercus</i> spp.	43	18	14	11	74.14	64.29	82.35	84.62
Mürver	<i>Sambucus</i> spp.	5	2	3	-	8.62	7.14	17.65	0
Nar	<i>Punica</i> spp.	3	1	2	-	5.17	3.57	11.76	0
Orman gülü	<i>Rhododendron</i> spp.	3	2	1	-	5.17	7.14	5.88	0
Pamucak	<i>Cistus</i> spp.	6	4	1	1	10.34	14.29	5.88	7.69
Pıgnar	<i>Quercus aucheri</i>	6	2	1	3	10.34	7.14	5.88	23.08
Porsuk Ağacı	<i>Taxus</i> spp.	1	1	--	-	1.72	3.57	0	0
Püren	<i>Erica</i> spp.	9	6	2	1	15.52	21.43	11.76	7.69
Sarmaşık	<i>Hedera helix</i>	11	9	1	1	18.97	32.14	5.88	7.69
Selvi	<i>Cupressus</i> spp.	13	8	3	2	22.41	28.57	17.65	15.38
Söğüt	<i>Salix</i> spp.	44	19	13	12	75.86	67.86	76.47	92.31
Sumak	<i>Cotinus</i> spp.	3	1	2	-	5.17	3.57	11.76	0
Şeftali	<i>Prunus persica</i>	2	1	1	-	3.45	3.57	5.88	0
Üzüm	<i>Vitis</i> spp.	6	4	2	-	10.34	14.29	11.76	0
Vişne	<i>Prunus cerasus</i>	5	1	1	3	8.62	3.57	5.88	23.08
Yabani Gül	<i>Rosa Canina</i>	3	2	-	1	5.17	7.14	0	7.69
Zakkum	<i>Nerium oleander</i>	1	-	1	-	1.72	0	5.88	0
Zeytin	<i>Olea</i> spp.	10	8	1	1	17.24	28.57	5.88	7.69

-: Tespit edilemedi.

4.3. LC-MS/MS Analiz Sonuçları

0-200 m yükseklikte 28 aralık, 200-500 m yükseklikte 17 aralık ve 500 m üzeri yüksekliklerden 13 aralık olmak üzere 58 aralıktan; ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde toplam 174 propolis numunesi toplandı. Toplanan propolis numunelerinin %70 etanol-su

ekstraktlarında bulunan sistem ile kafeik asit, *p* ve *m*-kumarik asit, ferulik asit, sinamik asit, CAPE, gallik asit, apigenin, luteolin, galangin, kuersetin, kaemferol, rutin, naringenin ve pinosembrin bileşiklerinin miktarları LC-MS/MS ile belirlendi. Bu fenolik bileşiklerin ortalama değerleri alınarak mevsim ve yüksekliğe bağlı olarak istatistiki değerlendirmeleri yapılmış ve Tablo-10 ve 11’de sunulmuştur.

Propolis analiz sonuçlarına göre; galangin, CAPE, kafeik asit, kuersetin, luteolin, *m*-kumarik asit, naringenin, pinosembrin ve sinamik asit bileşiklerinde istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenirken, apigenin, kaemferol, rutin, ferulik asit ve gallik asit bileşiklerinde mevsim veya yüksekliğe bağlı olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi. Mevsimlere göre farklı rakımların önemi incelendiğinde, 0-200 m aralıklarındaki değerler genel olarak diğer rakım aralıklarına göre daha yüksek olduğu belirlendi. Rakımlara göre mevsimlerin önemi incelendiğinde 0-200 m ve 500 m üzeri olan rakımlarda genellikle sonbahar numuneleri, 200-500 m rakım aralığında ise genellikle ilkbahar numunelerin değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo-10, 11).

4.4. Mevsimlere göre sonuçların değerlendirilmesi

4.4.1. İlkbahar mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi

m-Kumarik asit ve *p*-kumarik asitin 0-200 m’deki ortalama değerlerinin 500 m ve üzeri yükseklikteki numunelerin ortalamalarına göre istatistiki olarak yüksek olduğu belirlendi (Tablo-10, 11).

4.4.2. Yaz mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi

CAPE’in 500 m ve üzeri yükseklikteki ortalama değerleri 0-200 m ve 200-500 m yüksekliklerine göre, pinosembrinin 0-200 m değerleri 200-500 m’deki değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi (Tablo-10, 11).

4.4.3. Sonbahar mevsimine göre sonuçların değerlendirilmesi

Naringenin, pinosembrin ve *p*-kumarik asitin 0-200 m ortalama değerleri 200-500 m değerlerine göre, galanginin 0-200 m değerleri 200-500 m değerlerine göre, kuersetinin 0-200 ve 500 m üzeri değerleri 200-500 m değerlerine göre ve *m*-kumarik asitin 0-200 m ve 200-500 m değerleri 500 m üzerindeki değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı bir artışın olduğu belirlendi (Tablo-10, 11).

4.5. Yüksekliğe (rakım) göre sonuçların değerlendirilmesi

4.5.1. 0-200 m arası yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi

CAPE'in sonbahar ortalaması yaz değerlerine göre; galangin ve luteolinin sonbahar değerlerinin ilkbahar değerlerine göre, kuersetinin yaz değerleri ortalaması ilkbahara göre; pinosembrin ve sinamik asitin ilkbahar değerleri sonbahar değerlerine göre istatistiki olarak yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca, galanginin sonbahar ve yaz değerlerinin ilkbahar değerlerine göre naringenin sonbahar değerlerinin yaz değerlerine göre bir artış eğiliminin (tendency) olduğu fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo-10, 11).

4.5.2. 200-500 m arası yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi

Pinosembrinin ilkbahar değerlerinin sonbahar değerlerine göre, sinamik asitin ilkbahar değerlerinin yaz ve sonbahar değerlerine göre, CAPE'in sonbahar değerlerinin yaz değerlerine göre, istatistiki olarak yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca *trans*-ferulik asitin ilkbahar değerlerinin sonbahar değerlerine göre bir miktar yüksek olduğu (tendency) fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo-10, 11).

4.5.3. 500 m ve üzeri yüksekliğe göre sonuçların değerlendirilmesi

CAPE'in sonbahar ve yaz değerlerinin ilkbahar değerlerine göre, kafeik asit, pinosembrin ve *p*-kumarik asitin sonbahar değerlerinin ilkbahara göre ve naringenin yaz değerlerinin ilkbahar değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı bir artışa sahip olduğu belirlendi. Bunların yanında kuersetin ve luteolinin sonbahar değerlerinin ilkbahar değerlerine göre bir artış eğiliminde (tendency) olduğu, fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo-10, 11).

Tablo-10 Fenolik bileşiklerinin Marmara ortalaması değerlerinin mevsime bağlı olarak istatistiki değerlendirilmesi ($\mu\text{g/g}$ EEKP).

Fenolik Bileşikler	Mevsim	İlkbahar (n=58)		Yaz (n=58)		Sonbahar (n=58)		
		Yükseklik	Ortalama (\pm)	P	Ortalama (\pm)	P	Ortalama (\pm)	P
AP	0-200 m		2629,37 \pm 600,45		2281,11 \pm 518,19		3413,36 \pm 870,70	
	200-500 m		2736,23 \pm 595,6	0,934	1759,27 \pm 516,4	0,433	2422,13 \pm 874,92	0,382
	500 m üzeri		2981,96 \pm 686,84		1704,49 \pm 486,21		1267,42 \pm 474,32	
CAPE	0-200 m		2933,25 \pm 263,01		^b2640,52\pm240,79		3281,93 \pm 421,83	
	200-500 m		2769,28 \pm 349,29	0,857	^b2394,05\pm408,99	0,02	3479,5 \pm 384,72	0,14
	500 m üzeri		2699,53 \pm 340,6		^a3939,36\pm259,35		3857,05 \pm 424,01	
t-FA	0-200 m		2554,43 \pm 377,06		2588,52 \pm 390,18		2209,17 \pm 335,27	
	200-500 m		2506,46 \pm 499,93	0,974	2103,45 \pm 489,72	0,726	1520,64 \pm 393,06	0,421
	500 m üzeri		2406,46 \pm 424,67		2536,59 \pm 328,93		2357,63 \pm 465,36	
GA	0-200 m		56,03 \pm 21,43		117,4 \pm 41,18		117,89 \pm 36,82	
	200-500 m		48,9 \pm 19,7	0,404	55,67 \pm 15,79	0,15	53,06 \pm 16,01	0,321
	500 m üzeri		148,97 \pm 120,95		23,28 \pm 8,26		19,13 \pm 7,76	
GL	0-200 m		4457,8 \pm 664,97		5259,56 \pm 856,56		^a5872,01\pm1042,05	
	200-500 m		3419,49 \pm 562,09	0,37	3245,98 \pm 439,37	0,15	^b3190,17\pm726,65	0,025
	500 m üzeri		3327,32 \pm 502,8		3776,15 \pm 507,76		^b3912,31\pm512,06	
CA	0-200 m		4715,16 \pm 475,28		4725,54 \pm 556,67		4310,26 \pm 517,26	
	200-500 m		4551,07 \pm 666,09	0,685	4616,27 \pm 738,08	0,64	3870,84 \pm 520,74	0,725
	500 m üzeri		3999,01 \pm 506,8		4790,78 \pm 448,55		5491,63 \pm 460,03	
KF	0-200 m		212,11 \pm 61,73		280,24 \pm 88,3		206,44 \pm 60,7	
	200-500 m		255,07 \pm 62,54	0,88	214,82 \pm 64,55	0,794	187,33 \pm 46,97	0,73
	500 m üzeri		223,75 \pm 43,54		283,88 \pm 63,46		303,09 \pm 82,03	
QE	0-200 m		3509,21 \pm 479,18		4537,36 \pm 698,71		^a4225,19\pm600,81	
	200-500 m		3163,17 \pm 484,27	0,649	2874,18 \pm 434,61	0,217	^b2854,47\pm582,73	0,035
	500 m üzeri		2802,12 \pm 585,741		3775,8 \pm 418,9		^{ab}4189,05\pm819,81	
LT	0-200 m		332,01 \pm 70,64		85,63		464,55 \pm 78,72	
	200-500 m		300,78 \pm 64,38	0,628	357,34 \pm 69,819	0,747	315,52 \pm 48,09	0,378
	500 m üzeri		233,04 \pm 36,26		401,38 \pm 38,7		461,71 \pm 98,53	
m-COU	0-200 m		^a743,86 \pm108,83		647,72 \pm 93,69		^a611,60 \pm101,61	
	200-500 m		^{ab}696,21\pm126,84	0,037	547,79 \pm 119,05	0,4	^a550,01 \pm102,71	0,03
	500 m üzeri		^b310,90 \pm56,43		426,49 \pm 77,41		^b411,15\pm84,82	
NR	0-200 m		1068,56 \pm 97,15		1061,46 \pm 103,02		^a1192,74 \pm110,7	
	200-500 m		897,12 \pm 82,63	0,254	859,98 \pm 89,39	0,344	^b781,49 \pm118,44	0,005
	500 m üzeri		867,39 \pm 69,44		1056,95 \pm 59,23		^{ab}949,18 \pm79,22	
PN	0-200 m		8056,99 \pm 771,99		^a7878,48\pm1000,35		^a7180,38 \pm936,69	
	200-500 m		6506,91 \pm 823,26	0,281	^b47\pm79,62\pm547,25	0,05	^b5395,64\pm916,61	0,006
	500 m üzeri		6399,22 \pm 978,25		^{ab}6041,38\pm686,55		^{ab}5862,82\pm820,04	
p-COU	0-200 m		^a2445,12\pm327,3		2175,43 \pm 302,89		^a2385,92\pm317,85	
	200-500 m		^{ab}2028,93\pm402,87	0,041	1891,55 \pm 370,75	0,662	^b1552,43\pm322,93	0,001
	500 m üzeri		^b1100,49\pm184,55		1599,46 \pm 193,98		^b1764,15\pm271,11	
RT	0-200 m		142 \pm 100		20,8 \pm 5,64		10,04 \pm 5,23	
	200-500 m		90,1 \pm 45,67	0,907	27,29 \pm 15,73	0,885	21,48 \pm 10,21	0,947
	500 m üzeri		139,06 \pm 65,24		22,79 \pm 11,14		22,32 \pm 8,17	
t-CA	0-200 m		2029,08 \pm 284,05		1686,07 \pm 261,71		1354,4 \pm 251,3	
	200-500 m		2025,4 \pm 479,42	0,975	1198,56 \pm 323,34	0,394	1102,13 \pm 354,2	0,206
	500 m üzeri		2155,39 \pm 610,22		2099,53 \pm 342,64		1809,33 \pm 361,5	

AP: Apigenin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, t-FA *trans*-Ferulik asit, GA: Gallik asit, GL: Galangin, CA: Kafeik asit, KF: Kaemferol, QE: Kuersetin, LT: Luteolin, m-COU: m-Kumarik asit, NR: Naringenin, PN: Pinosebrin, p-COU: p-Kumarik asit, RT: Rutin, t-CA: *trans*-sinamik asit. ^a, ^b: İstatistiki anlamlı farklılık var, ^{ab}: İstatistiki anlamlı farklılıkların oluştuğu kolondaki anlamsız değerler, \pm : Standart hata, n:Örnekleme sayısı.

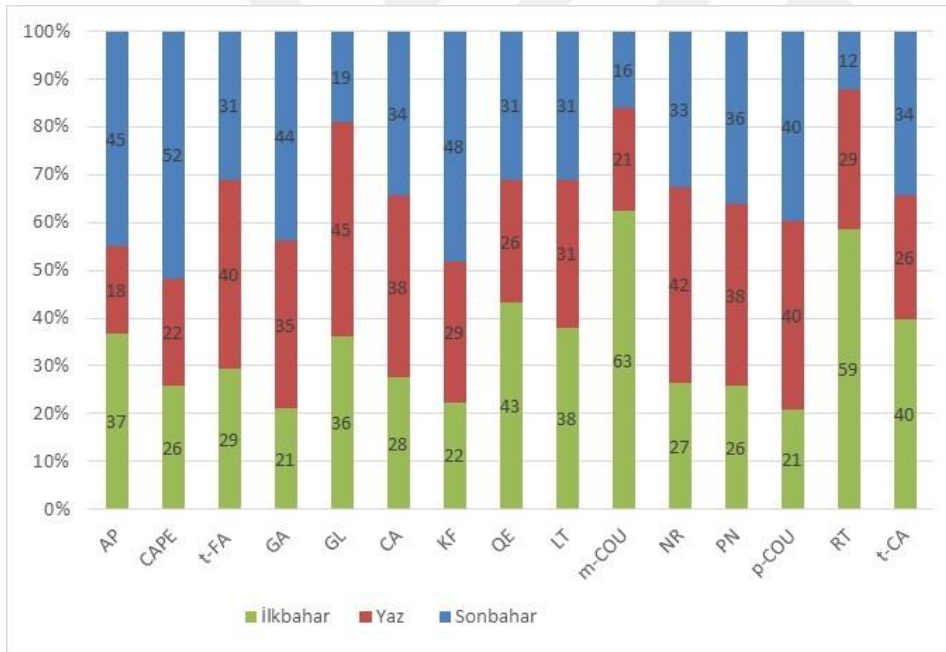
Tablo-11 Fenolik bileşiklerinin Marmara ortalaması değerlerinin yüksekliğe bağlı olarak istatistiki değerlendirilmesi ($\mu\text{g/g}$ EEKP).

Fenolik Bileşikler	Yükseklik	0-200 m (n=84)		200-500 m (n=51)		500 m ve üzeri (n=39)	
		Ortalama (\pm)	P	Ortalama (\pm)	P	Ortalama (\pm)	P
AP	İlkbahar	2629,37 \pm 600,45		2736,23 \pm 595,60		2981,96 \pm 686,84	
	Yaz	2281,11 \pm 518,19	0,500	1759,27 \pm 516,40	0,474	1704,49 \pm 486,21	0,101
	Sonbahar	3413,36 \pm 870,70		2422,13 \pm 874,92		1267,42 \pm 474,32	
CAPE	İlkbahar	^a2933,25\pm263,01		^a2769,28\pm349,29		^a2699,53\pm340,60	
	Yaz	^a2640,52\pm240,79	0,049	^a2394,05\pm408,99	0,033	^b3939,36\pm259,35	0,022
	Sonbahar	^b3281,93\pm421,83		^b3479,50\pm384,72		^b3857,05\pm424,01	
<i>t</i> -FA	İlkbahar	2554,43 \pm 377,06		^a2506,46\pm499,93		2406,46 \pm 424,67	
	Yaz	2588,52 \pm 390,18	0,471	^a2103,45\pm489,72	^T 0,09	2536,59 \pm 328,93	0,875
	Sonbahar	2209,17 \pm 335,27		^b1520,64\pm393,06		2357,63 \pm 465,36	
GA	İlkbahar	^a56,03\pm21,43		48,90 \pm 19,70		148,97 \pm 120,95	
	Yaz	^b117,40\pm41,18	^T 0,08	55,67 \pm 15,79	0,929	23,28 \pm 8,26	0,345
	Sonbahar	^b117,89\pm36,82		53,06 \pm 16,01		19,13 \pm 7,76	
GL	İlkbahar	4457,80\pm664,97		3419,49 \pm 562,09		3327,32 \pm 502,80	
	Yaz	5259,56\pm856,56	0,008	3245,98 \pm 439,37	0,943	3776,15 \pm 507,76	0,666
	Sonbahar	5872,01\pm1042,05		3190,17 \pm 726,65		3912,31 \pm 512,06	
CA	İlkbahar	4715,16 \pm 475,28		4551,07 \pm 666,09		^a3999,01\pm506,80	
	Yaz	4725,54 \pm 556,67	0,317	4616,27 \pm 738,08	0,349	^{ab}4790,78\pm448,55	0,004
	Sonbahar	4310,26 \pm 517,26		3870,84 \pm 520,74		^b5491,63\pm460,03	
KF	İlkbahar	212,11 \pm 61,73		255,07 \pm 62,54		223,75 \pm 43,54	
	Yaz	280,24 \pm 88,30	0,736	214,82 \pm 64,55	0,680	283,88 \pm 63,46	0,599
	Sonbahar	206,44 \pm 60,70		187,33 \pm 46,97		303,09 \pm 82,03	
QE	İlkbahar	^a3509,21\pm479,18		3163,17 \pm 484,27		^a2802,12\pm585,741	
	Yaz	^b4537,36\pm698,71	0,040	2874,18 \pm 434,61	0,806	^{ab}3775,80\pm418,90	^T 0,072
	Sonbahar	^{ab}4225,19\pm600,81		2854,47 \pm 582,73		^b4189,05\pm819,81	
LT	İlkbahar	^a332,01\pm70,64		300,78 \pm 64,38		^a233,04\pm36,26	
	Yaz	^{ab}427,75\pm85,63	0,011	357,34 \pm 69,819	0,511	^{ab}401,38\pm38,70	^T 0,065
	Sonbahar	^b464,55\pm78,72		315,52 \pm 48,09		^b461,71\pm98,53	
<i>m</i> -COU	İlkbahar	743,86 \pm 108,83		696,21 \pm 126,84		310,90 \pm 56,43	
	Yaz	647,72 \pm 93,69	0,394	547,79 \pm 119,05	0,290	426,4 \pm 77,41	0,263
	Sonbahar	611,60 \pm 101,61		550,01 \pm 102,71		441,15 \pm 84,82	
NR	İlkbahar	^{ab}1068,56\pm97,15		897,12 \pm 82,63		^a867,39\pm69,44	
	Yaz	^a1061,46\pm103,02	^T 0,08	859,98 \pm 89,39	0,507	^b1056,95\pm59,23	0,010
	Sonbahar	^b1192,74\pm110,70		781,49 \pm 118,44		^{ab}949,18\pm79,22	
PN	İlkbahar	^a8056,99\pm771,99		^a6506,91\pm823,26		6399,22 \pm 978,25	
	Yaz	^{ab}7878,48\pm1000,35	0,05	^b4779,62\pm547,25	0,049	6041,38 \pm 686,55	0,458
	Sonbahar	^b7180,38\pm936,69		^{ab}5395,64\pm916,61		5862,82 \pm 820,04	
<i>p</i> -COU	İlkbahar	2445,12 \pm 327,30		2028,93 \pm 402,87		^a1100,49\pm184,55	
	Yaz	2175,43 \pm 302,89	0,588	1891,55 \pm 370,75	0,224	^{ab}1599,46\pm193,98	0,046
	Sonbahar	2385,92 \pm 317,85		1552,43 \pm 322,93		^b1764,15\pm271,11	
RT	İlkbahar	142,00 \pm 100,00		90,10 \pm 45,67		139,06 \pm 65,24	
	Yaz	20,80 \pm 5,64	0,183	27,29 \pm 15,73	0,113	22,79 \pm 11,14	0,104
	Sonbahar	10,04 \pm 5,23		21,48 \pm 10,21		22,32 \pm 8,17	
<i>t</i> -CA	İlkbahar	^a2029,08\pm284,05		^a2025,40\pm479,42		2155,39 \pm 610,22	
	Yaz	^{ab}1686,07\pm261,71	0,003	^b1198,56\pm323,34	0,022	2099,53 \pm 342,64	0,704
	Sonbahar	^b1354,40\pm251,30		^b1102,13\pm354,20		1809,33 \pm 361,50	

AP: Apigenin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, *t*-FA *trans*-Ferulik asit, GA: Gallik asit, GL: Galangin, CA: Kafeik asit, KF: Kaemferol, QE: Kuersetin, LT: Luteolin, *m*-COU: *m*-Kumarik asit, NR: Naringenin, PN: Pinosembrin, *p*-COU: *p*-Kumarik asit, RT: Rutin, *t*-CA: *trans*-sinamik asit, ^a, ^b: İstatistiki anlamlı farklılık var, ^{ab}: İstatistiki anlamlı farklılıkların olduğu kolondaki anlamsız değerler, \pm : Standart hata, n: Örnekleme sayısı, ^T: Tendency: farklılık var ama istatistiki olarak anlamlı değil.

4.6. Aralıklara Göre Fenolik Bileşiklerin Miktarlarının Değerlendirilmesi

Fenolik bileşiklerin propolis numunesi toplanan aralıklarda tespit edilme yaygınlığı % olarak incelendiğinde; CAPE, *trans*-ferulik asit, galangin, kafeik asit, kaemferol, kuersetin, luteolin, pinosembrin, *p*-kumarik asit ve *trans*-sinamik asit % 100, gallik asit % 98, *m*-kumarik asit % 97, apigenin % 84, naringenin % 83 ve rutin % 71, oranlarında tespit edildi (EK1). Fenolik bileşikler ilkbahar, yaz ve sonbahar numunelerinde en yüksek değerleri incelendiğinde; kuersetin, luteolin, *m*-kumarik asit, rutin ve sinamik asit bileşiklerin genel olarak ilkbahar mevsiminde daha yüksek olduğu, ferulik asit, galangin, kafeik asit, *p*-kumarik asit, naringenin ve pinosembrin fenolik bileşiklerinin genel olarak yaz mevsiminde, apigenin, CAPE, gallik asit, kaemferol ve *p*-kumarik asit değerlerinin ise genel olarak sonbahar mevsiminde yüksek olduğu belirlenmiştir. Her fenolik bileşiğin tespit edildiği yüksek değerlerin görülme yüzdeleri Şekil-27 de sunulmuştur.



AP: Apigenin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, *t*-FA *trans*-Ferulik asit, GA: Gallik asit, GL: Galangin, CA: Kafeik asit, KF: Kaemferol, QE: Kuersetin, LT: Luteolin, *m*-COU: *m*-Kumarik asit, NR: Naringenin, PN: Pinosembrin, *p*-COU: *p*-Kumarik asit, RT: Rutin, *t*-CA: *trans*-sinamik asit

Şekil-27 Fenolik bileşiklerin mevsime göre tespit edilen en yüksek değerlerinin yüzdeleri.

Analizi yapılan 15 fenolik bileşiğin, 3 mevsimde en yüksek 45 analiz sonucu incelendiğinde; 40 tanesinin 0-200 m aralığındaki, 3 tanesinin 200-500 m aralığındaki ve 2 tanesinde 500 m ve üzerindeki aralıklarda olduğu tespit edildi (EK1).

İlkbahar yaz ve sonbahar mevsimlerine göre 15 fenolik bileşiğin 45 en yüksek değerleri incelendiğinde 3, 45 ve 46 numaralı aralıklar dikkat çekmektedir. 3 Numaralı aralıkta 6 fenolik bileşiğin en yüksek değeri, 45 numaralı aralıkta 7 fenolik bileşiğin en yüksek değeri, 46 numaralı aralıkta 8 fenolik bileşiğin en yüksek değeri tespit edilmiştir (EK1).

Galangin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar ve yaz 46 numaralı aralık 14265 µg/g, 20437 µg/g ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 20699 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 2).

Kuersetin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar ve yaz 46 numaralı aralık 9271 µg/g, 13864 µg/g ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 12944 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 3).

Kaemferol; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 45 numaralı aralık 1449 µg/g olarak, yaz 3 numaralı aralıkta 2014 µg/g ve sonbahar 41 numaralı aralıkta 1307 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 4).

Rutin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 47 numaralı aralık (253) 2 µg/g olarak, yaz 34 numaralı aralıkta 259 µg/g ve sonbahar 30 numaralı aralıkta 578 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 5).

Apigenin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 26 numaralı aralık 10525 µg/g olarak, yaz 38 numaralı aralıkta 10564 µg/g ve sonbahar 41 numaralı aralıkta 20334 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 6).

Luteolin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar, yaz ve sonbaharda 3 numaralı aralık 1749 µg/g, 2069 µg/g, 1863 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1, 7).

Pinosembrin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar ve yaz 46 numaralı aralık 17306 µg/g, 19706 µg/g ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 17430 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 8).

Naringenin; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar ve yaz 46 numaralı aralık 2029 µg/g, 2273 µg/g ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 2211 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 9).

Kafeik asit; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 29 numaralı aralık 11214 µg/g olarak, yaz ve sonbaharda 3 numaralı aralıkta 11449 µg/g, 9389 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 10).

Sinamik asit; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 32 numaralı aralık 7640 µg/g olarak, yaz 39 numaralı aralıkta 3923 µg/g ve sonbahar 30 numaralı aralıkta 5849 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 11).

Ferulik asit; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 29 numaralı aralık 6720 µg/g olarak, yaz 43 numaralı aralıkta 7297 µg/g ve sonbahar 27 numaralı aralıkta 5290 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 12).

p-Kumarik asit; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 37 numaralı aralık 7625 µg/g olarak, yaz 35 numaralı aralıkta 6168 µg/g ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 6213 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 13).

CAPE; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 29 numaralı aralık 7153 µg/g olarak, yaz 5 numaralı aralıkta 7577 µg/g ve sonbahar 2 numaralı aralıkta 8133 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 14).

Gallik asit; en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar 33 numaralı aralık 1595 µg/g olarak, yaz ve sonbahar 4 numaralı aralıkta 829 µg/g, 665 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 15).

m-Kumarik; asit en yüksek tespit edildiği aralıklar, ilkbahar ve yaz 37 numaralı aralık 2364 µg/g, 1799 µg/g olarak, ve sonbahar 45 numaralı aralıkta 1979 µg/g düzeylerinde tespit edildi (EK1 ve 16).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada, Marmara bölgesinden toplam 174 propolis numunesinde 15 fenolik bileşiğin analizi yapıldı. Analizi yapılan propolis numunesi sayısı bakımından dünyada yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Daha önce propolis içeriğinin araştırıldığı en kapsamlı araştırmada toplam 20 propolis numunesini analiz edilmiştir (254). Türkiye’de yapılmış en kapsamlı araştırma da ise toplamda 10 propolis numunesinin analizi yapılmıştır (38). Diğer önemli çalışmalarda, Kalogeropoulos ve arkadaşları (251) 12, Pellati ve arkadaşları (24) 11, Salonen ve arkadaşları (255) 10 ve Pellati ve arkadaşları (256) 9 propolis numunesi analiz etmiştir. Fenolik bileşik sayısı bakımından değerlendirildiğinde, Pellati ve arkadaşları (24) 40 fenolik bileşiğin analizi ile en detaylı araştırmayı yapmıştır. Türkiye’de ise Sarıkaya ve arkadaşları(253), Aliyazıcıoğlu ve arkadaşları (38) ve Bekar (39) 17’şer fenolik bileşik inceleyerek fenolik bileşik sayısı açısından en detaylı araştırmaları yapmışlardır.

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika da propolisin başlıca kaynaklarından biri kavak ağaçlarıdır ve bu propolislerde pinosembrin ve galangin olduğu belirlenmiştir (64). Bu araştırmada aynı fenolik bileşikler yaygın bir şekilde tespit edilmiştir (EK1) ve arılıkların çevresinde en yoğun belirlenen ağaç grubularından birinin kavak ağaçları olduğu belirlenmiştir (Tablo-9).

Türkiye’de daha önce yapılan çalışmalarda kaemferol, *m*-kumarik asit, apigenin, naringenin, pinosembrin ve CAPE miktarının belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, GC/MS ile yapılan çalışmalarda, Denizli’den toplanan propolislerde apigenin ve naringenin (25) ; Adana’dan toplanan propolislerde CAPE ve pinosembrin saptanmıştır (257). Propolisin içeriğinde *m*-kumarik asit miktarının belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Propolisin standardizasyonu ile ilgili detaylı çalışmalar Brezilya’da yapılmıştır. Brezilya’daki propolisler kırmızı ve yeşil propolis olarak sınıflandırılmış ve bu propolislerin birçok biyolojik etkisi araştırılmıştır. Böylece bölgelere ve rengine göre propolislerin içeriğini kısmen standardize ederek propolislerini dünyaya tanıtmışlardır (161, 193, 220). Türkiye’de propolis rengi ve sınıflandırması ile ilgili çalışma yapılmamıştır, ancak propolis kaynaklarının kavak, söğüt ve kestane olduğu bildirilmiştir (25). Bu çalışmada kullanılan arılıkların çevresinde de propolis kaynağı olarak en sık söğüt, meşe ve kavak türlerine rastlanmıştır (Tablo-9). Yapılan araştırmalarda, propolis renklerinin sarı, kahverengi, kırmızımsı, turuncu, yeşilimsi ve bazı bölgelerde siyah olduğu bildirilmektedir (258-263). Bu

çalışmada, Marmara bölgesinde sarı, yeşil, kırmızı, turuncu, siyahımsı ve kahverengi propolisler tespit edildi (Şekil-25). Sapanca, Karamürsel ve Bilecik'ten toplanan propolislerin bir kısmı diğer bölgelerden farklı olarak siyahımsı renkteydi, çevre bitki örtüsünü incelendiğinde bu bölgelerde yoğun mezarlık servisi, ardıç ve ceviz ağacının olduğu belirlendi. Yine de bu propolislerin kesin kaynağını belirlemek için bu bitkilerden alınan reçine ve bitki sıvıları ile propolis içeriğini karşılaştırmak gerekmektedir. Propolisin renklere göre içeriğinin incelendiği bir araştırmada, Brezilya siyah propolisinde flavononlar ve glukozitleri ve flavonlar; yeşil propoliste prenil fenilpropanoidler ve kafekuinik asitler tespit edilmiştir (262). Bu çalışmada, siyah propolise sahip olan arılıklarda, flavononlardan pinosembrin ve naringenin ile flavonlardan apigenin ve luteolin yaygın şekilde tespit edilmiştir (EK1). Marmara bölgesinde tespit edilme düzeyi düşük olan apigeninin (% 57.5), siyah propolis olan arılıklarda görülme yüzdesi %80 düzeyine çıkmıştır. Türkiye'de yapılacak yeni araştırmalar ile propolis rengi ile içeriği arasındaki korelasyonu incelenerek farklı renklerdeki propolislerinin kısmen standardizasyonu mümkün olabilecektir.

Propolis, içeriğinde bulundurduğu aktif bileşiklerden dolayı birçok biyolojik etkinliğe sahiptir (19-21, 89, 105, 149, 226, 264-269). Propolisin biyolojik etkinliği, içerisinde bulunan bileşiklerin çeşitliliğine ve miktarına göre değişmektedir. Propolisin kimyasal yapısındaki aktif bileşiklerin düzeyleri ve fiziksel yapısı propolisin kaynağı ve mevsim gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte (27, 28), fenolik bileşiklerini mevsim ve yüksekliğe bağlı olarak birlikte değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Propolisin kaynağı olan bitkilerin bölgelere göre değişmesi propolisin kimyasal yapısının değişmesine neden olmaktadır. Bu durum, propolisin kimyasal yapısının standardizasyonunu zorlaştırmaktadır (60, 73). Bu araştırmada, yüksekliğe bağlı olarak galangin ve *m*-kumarik asit; mevsime bağlı olarak kafeik asit, luteolin ve sinamik asit; mevsim ve yüksekliğin her ikisine bağlı olarak CAPE, kuersetin, naringenin ve pinosembrin miktarlarını anlamlı oranda etkilendiği saptandı (Tablo 10 ve 11). Apigenin kaemferol, rutin, ferulik asit ve gallik asit miktarlarının mevsim veya yüksekliğe bağlı olarak anlamlı oranlarda değişmediği belirlendi (Tablo 10 ve 11). Propolisin genel içeriğinin, antibakteriyel, antitümoral ve antioksidan aktivitelerini mevsime bağlı olarak ne ölçüde etkilendiğini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır (27-37, 43, 270, 271). Bu çalışmada mevsime bağlı olarak propolisin kimyasal yapısının değiştiği saptanmış (Tablo-10 ve 11) ve bu sonuçlar; Nunes ve Guerreiro (271), Teixeira ve arkadaşları (36) ile Bankova ve arkadaşlarının (29) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak, Valencia ve arkadaşları (37) ile Loureiro ve arkadaşları (32) mevsimin propolisin genel içeriğini etkilemediğini bildirmiştir. Propolisin biyolojik etkinliği ile ilgili çalışmalarında mevsimin

antioksidan (27, 35-37, 271), sitotoksik (35) ve antitümoral (37) aktiviteleri etkilediği, buna karşın antibakteriyel (34) aktivitesini etkilemediği bildirilmektedir.

Bu çalışmada, analizi yapılan 15 fenolik bileşik, propoliste bulunan ve bilimsel olarak biyolojik etkileri kanıtlanmış bileşiklerdir. Bu nedenle, propolis analizleri belirlenen bu 15 fenolik bileşik açısından yapılmış ve değerlendirilmiştir. Bununla birlikte bu fenolik bileşiklerin temel biyolojik etkileri ele alınarak, mevsime ve rakıma bağlı miktar değişiklikleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Galangin: Antibakteriyel ve antifungal (89) etkilere sahip bir flavonoldur. Marmara ortalaması 4138 µg/g ve düzeyleri 0-20699 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 90.8'inde tespit edildi (EK1). Türkiye'de Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, Zonguldak, İzmir, Erzurum, Sinop ve Artvin'den toplanan propolislerde tespit edilmiş; Kastamonu ve Zonguldak hariç değerlerin Marmara ortalamasının altında olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada galangin düzeyleri, kuzey Marmara sonuçlarının güney Marmara'ya göre daha yüksektir olduğu belirlendi (EK2). Aliyazıcıoğlu ve arkadaşlarının (38) yaptıkları çalışmada, en yüksek değerler bu bölgeye yakın olan Zonguldak ve Kastamonu bölgesinden toplanan propolis örneklerinde tespit edilmiştir. Marmara propolislerindeki galangin ortalama ve minimum maksimum değerlerinin yapılan araştırma sonuçları ile karşılaştırıldığında; Brezilya (272), İtalya (273), Çin (274), Arjantin, Ukrayna, Makedonya (24) ve Bosna Hersek (254), değerlerinden yüksek ve İtalya (24), Brezilya (275), Sırbistan (276), Makedonya ve Hırvatistan (254) değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Kuersetin: Antibakteriyel (101), antitümoral (113), antiviral (119), antioksidan (78), antiinflamatuvar (78), antidiyaretik (121), sindirim sistemini koruyucu (121, 125), antispazmodik (121), şelatör (119), antialerjik (121), antidiyabetik (121), kardiyoprotektif (113) ve hepatoprotektif (121) gibi birçok biyolojik etkileri olan bir flavonoldur. Marmara ortalaması 3642 µg/g ve düzeyleri 0-13864 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 96'sında tespit edilmiştir (EK1). Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK3). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, kuersetin Erzurum (277), Kastamonu (38), Eskişehir (38), Ereğli (38), Zonguldak (38), İzmir (38), Erzurum (38), Sinop (38), Artvin (38) ve Trabzon'dan (39) toplanan propolislerde tespit edilmiştir. Erzurum, Kastamonu, Eskişehir, Ereğli ve Artvin'den sağlanan propolis numunelerindeki kuersetin miktarlarının Marmara ortalamasının üzerinde olduğu belirlenmiştir. Marmara propolislerindeki kuersetin ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin İtalya (24, 256), Yunanistan, Güney Kıbrıs (251), Brezilya (272), Çin (273, 274), Arjantin, Ukrayna ve

Makedonya (273) değerlerinden yüksek, Brezilya (21) değerleri ile benzer olduğu saptanmıştır.

Kaemferol: Antibakteriyel (101), antifungal (101), antitümoral (103), antioksidan (103), antiinflamatuvar (103), antidiyaretik, sindirim sistemini koruyucu (121, 125) antispazmodik (103), antialerjik (130), antidiyabetik (103) ve kardioprotektif (103) etkileri olan bir flavonoldur. Marmara ortalaması 337 µg/g ve düzeyleri 0-2014 µg/g arasında değişmekle birlikte analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 81'inde tespit edildi (EK1). Rutin ve gallik asitten sonra Marmara ortalaması en düşük olan ve yaygınlığı az olan fenolik bileşiklerden biridir. Yaygınlığı, Barbaric ve arkadaşlarının (254) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Türkiye'de kaemferolün miktar ve tespiti ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Marmara propolislerindeki kaemferol ortalama, minimum ve maksimum değerleri, İtalya (24), Hırvatistan, Bosna Hersek ve Makedonya (254) değerlerinden yüksek, Arjantin (278), Sırbistan (276) ve Brezilya'da (275) elde edilen değerlerden düşük, İtalya (256) ve Yunanistan'da (251) tespit edilen değerler ile benzer olduğu görülmektedir.

Rutin: Antibakteriyel (89), antiviral (89), gastroprotektif (121), şelatör (129), hepatoprotektif (131) ve aneljezik (78) etkilere sahip bir flavonoldur. Marmara ortalaması 59 µg/g ve düzeyleri 0-(253) 2 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 44.3'ünde bulundu (EK1). Bu çalışmada, Marmara ortalaması ve yaygınlığı en düşük olan fenolik bileşiktir (EK4). Bu çalışmadaki rutin düzeyleri Türkiye'de, Kastamonu, Eskişehir, Zonguldak, İzmir ve Sinop (38) propolislerindeki düzeyleriyle benzerlik göstermektedir. Ereğli, Erzurum (38), Zonguldak (253) ve Trabzon'dan toplanan (39) propolislerde ise tespit edilememiştir. Marmara propolislerindeki rutin ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin Brezilya (21, 272) ve Çin (274) değerlerinden düşük olduğu saptandı.

Apigenin: Antitümoral (115), antiinflamatuvar, antidiyaretik, antispazmodik, sedatif ve kardioprotektif (78) etkilere sahip olan bir flavondur. Marmara ortalaması 2512 µg/g ve düzeyleri 0-20334 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 57.5'inde tespit edildi (EK1). Apigenin genel olarak değerlendirildiğinde kuzey Marmara'da daha yüksek miktarda fakat tespit edilme sıklığının güney Marmara'ya göre daha düşük olduğu belirlendi (EK1, EK5). Çalışmamızda apigenin, rutin ve naringeninden sonra yaygınlığı en az olan fenolik bileşiklerden biridir. Apigenin ortalama, minimum ve maksimum değerleri Güney Kıbrıs (251), Brezilya (272), İtalya (24), Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya (273), Hırvatistan, Bosna Hersek (254) ve Finlandiya (276) değerlerinden yüksek,

Arjantin (278) değerlerinden düşük ve İtalya (256), Brezilya (275) ve Yunanistan (251) propolislerinde tespit edilen değerler ile benzer olduğu görülmektedir.

Luteolin: Antitümoral (116), antioksidan (119), antialerjik (130) ve kardioprotektif (78) etkilere sahip bir flavondur. Marmara ortalaması 375 µg/g ve düzeyleri 0-2069 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 95.4'ünde tespit edildi (EK1). Luteolin Marmara ortalaması en düşük olan fenolik bileşiklerden birisi olarak belirlendi (EK1, EK6). Türkiye'de Bingöl, Rize, Tekirdağ ve Van'dan toplanan propolislerin düzeylerinin Marmara ortalamasının altında olduğu belirlenmiştir (40). Erdoğan ve arkadaşlarının (40) Tekirdağ'dan topladıkları propolis numuneleri ile bu çalışmada Tekirdağ'dan toplanan propolisleri sonuçları karşılaştırıldığında luteolin değerlerinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir (EK1). Marmara ortalaması, minimum ve maksimum değerlerinin Brezilya (21), Çin (274) ve Sırbistan (276) propolislerindeki değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Pinosembrin: Antibakteriyel (20), antifungal (105), antioksidan, nöroprotektif (118), antitümoral ve antiinflamatuvar (102) etkilere sahip olan bir flavanondur. Marmara ortalaması 6563 µg/g ve düzeyleri 17-19706 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 100'ünde tespit edildi (EK1). Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK7). Bu araştırmada, Marmara ortalaması en yüksek olan ve tüm propolis numunelerinde tespit edilen tek fenolik bileşiktir (EK1). Flavanonlar, diğer tüm flavonoidlerin bitkilerde sentezlenmesinde öncü moleküllerdir (91). Bu durum analizini yaptığımız propolislerde bir flavanon olan pinosembrinin düzeyinin yüksek ve yaygın olmasının nedeni olabilir. Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde pinosembrin analizi yapılan tüm propolislerin neredeyse tamamında da tespit edilmiştir. Marmara propolislerindeki pinosembrin ortalama, minimum ve maksimum değerleri; İtalya, Çin, Arjantin, Ukrayna, Makedonya (254, 274) ve Sırbistan (276) değerlerinden yüksek, İtalya (256), Brezilya (272, 275), Yunanistan ve Güney Kıbrıs (251) değerlerinden düşük ve İtalya (24) Brezilya (21), Hırvatistan ve Bosna Hersek propolislerinin değerleri ile benzerik göstermektedir. Daha önce yapılan araştırmalar da propolisteki pinosembrinin kaynağının kavak ağacı olduğu bildirilmiştir (99). Bu çalışmada propolis örneklerinin topladığımız arılıkların %72'sinin yakın çevresinde kavak ağacı belirlenmiştir (Tablo-9).

Naringenin: Antibakteriyel (89), antitümoral (60), antiviral (122, 123), gastroprotektif (125), antidiyaretik (121) ve immunmodulatör (279) aktivitelere sahip bir flavanondur. Marmara ortalaması 985 µg/g ve düzeyleri 0-2273 µg/g arasında değişmekte olup analizini

yaptığımız propolis numunelerinin % 99.4'ünde saptandı (EK1, EK8). Bu sonuçları ile Yunanistan, Güney Kıbrıs (251) ve İtalya (24) değerlerinden yüksek, Sırbistan (276) değerleri ile benzerlik göstermektedir.

Kafeik asit: Antitümoral (107, 110), antioksidan (117), gastroprotektif/antiülser (124) etkilere sahip bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 4578 µg/g ve düzeyleri 0-11449 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 98.9'unda tespit edildi (EK1). Marmara ortalaması pinosembrinden sonra en yüksek ikinci ortalama değerlere ve yaygınlığa sahip fenolik bileşiklerden birisidir (EK9). Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK9). Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Zonguldak, Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, İzmir, Erzurum, Sinop (38), Bingöl, Rize, Tekirdağ, Van (40) ve Trabzon (39) propolislerindeki kafeik asit değerleri Marmara ortalamasının altında, Erzurum (277) propolislerindeki değer Marmara ortalamasının üzerinde, Zonguldak (42) ve Artvin (38) propolislerinde ise benzer sonuçlar alınmıştır. Geçmiş çalışmalarda Tekirdağ propolisinin kafeik asit değeri belirlenmiş ve bu çalışmadaki Tekirdağ numunelerinden elde edilen değerlerin oldukça altında olduğu saptanmıştır (40). Marmara propolislerindeki kafeik asit ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin, Arjantin (278), Güney Kıbrıs (251) ve İtalya (24) değerlerinin üzerinde, Sırbistan (276) değerlerinin altında, İtalya (256) ve Yunanistan (251) değerleri ile benzerlik göstermektedir.

Sinamik asit: Antitümoral (19), gastroprotektif/antiülser (124) etkilere sahip bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 1697 µg/g ve düzeyleri 0-7640 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 84.5'inde saptandı (EK1). Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK10). Marmara ortalaması sinamik asit değerleri Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, Zonguldak, İzmir, Erzurum, Sinop, Artvin (38), Zonguldak (42) ve Trabzon (39) propolislerindeki sinamik asit değerlerinden yüksek, Zonguldak (42) değerleri ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Marmara propolislerindeki sinamik asit ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin, Arjantin (278), Yunanistan, Güney Kıbrıs (251) ve Çin (274) propolislerindeki değerlerden yüksek, İtalya (24, 256), propolislerindeki değerler ile benzer olduğu görülmüştür.

Ferulik asit: Antibakteriyel (100), antitümoral (112), antioksidan (110), antiinflamatuvar (120), nöroprotektif (120), kardioprotektif (120), hepatoprotektif (120), antidiyabetik (120), anti ageing (120) ve radyoprotektif (120) gibi geniş biyolojik etkilere sahip bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 2344 µg/g ve düzeyleri 0-7297 µg/g arasında değişmekte olup, analizini

yaptığımız propolis numunelerinin % 94.8'inde tespit edildi (EK1). Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK11). Marmara ortalaması ferulik asit değerlerinin Erzurum (277), Zonguldak (253) ve Trabzon (39) propolisleri değerlerinden düşük olduğu saptandı. Bu çalışmada elde edilen ferulik asit ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin Yunanistan, Güney Kıbrıs (251), İtalya (24), Hırvatistan, Bosna Hersek ve Makedonya (254) değerlerinden yüksek, Arjantin (278) değerlerinden düşük, Sırbistan (276), İtalya (256) ve Brezilya (275) değerleriyle benzer olduğu belirlenmiştir.

p-Kumarik asit: Antibakteriyel (104), gastroprotektif/antiülser (124) etkilere sahip bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 1976 µg/g ve düzeyleri 0-7625 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 98.3'ünde tespit edildi (EK1). Marmara bölgesinde yaygınlığı en fazla olan fenolik bileşiklerden olan *p*-kumarik asit Türkiye'de içerik analizi yapılan tüm çalışmalarda incelenmiştir ve neredeyse tamamında tespit edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, kuzey Marmara'daki düzeylerin güney Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK12). Belirlenen değerlerin Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, Zonguldak, İzmir, Erzurum, Sinop (38), Bingöl, Rize, Tekirdağ, Van, (40) ve Trabzon'dan (39) toplanan propolislerde belirlenen değerlerden yüksek, Artvin (38) ve Zonguldak (42) değerlerinden düşük, Erzurum (277), Zonguldak (42) ve Kastamonu (38) değerleri ile benzer olduğu görüldü. Marmara propolislerindeki *p*-kumarik asit ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin Güney Kıbrıs (251), Hırvatistan, Bosna Hersek ve Makedonya (254) değerlerinden yüksek, İtalya (256) ve Sırbistan (276) değerlerinden düşük, Yunanistan (251) değerleri ile benzer olduğu saptanmıştır.

m-Kumarik asit: Nörotropik (128) aktiviteye sahip bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 581 µg/g ve düzeyleri 0-2364 µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 99.4'ünde tespit edildi (EK1). Geçmiş çalışmalarda propolislerinde *m*-kumarik asit'in miktarının belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

CAPE: Antibakteriyel (99), antitümoral (107), antioksidan (104), antiviral (104) ve immunmodulator (126) gibi biyolojik etkilere sahip olan en önemli fenolik asit türevlerinden biridir. Marmara ortalaması 3077 µg/g ve düzeyleri 0-8133µg/g arasında değişmekte olup analizini yaptığımız propolis numunelerinin % 99.4'ünde tespit edildi (EK1). Marmara bölgesinde ortama değeri ve yaygınlığı en fazla olan fenolik bileşiklerden biridir (EK13). Türkiye propolislerinde CAPE'in miktarının belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Marmara propolislerindeki CAPE ortalama, minimum ve maksimum

değerlerinin Finlandiya (255), İtalya (24, 256), Çin, Arjantin, Ukrayna ve Makedonya (273) değerlerinden yüksek, Sırbistan değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Gallik asit: Antibakteriyel (100) ve antitümoral (111) etkilere sahip olan bir fenolik asittir. Marmara ortalaması 77 µg/g ve düzeyleri 0-1595 µg/g arasında değişmekte olup analizini yapılan propolis numunelerinin % 55.7'sinde tespit edildi (EK1). Genel olarak değerlendirildiğinde, diğer fenolik bileşiklerin aksine güney Marmara'daki düzeylerin kuzey Marmara'ya göre daha yüksek olduğu belirlendi (EK14). Marmara bölgesinde yaygınlığı ve miktarı rutinden sonra en düşük olan fenolik bileşiktir. Gallik asit hidroksi-benzoik asit grubu bir fenolik asittir. Hidroksibenzoik asitler doğada bitkilerde genelde iz miktarda bulunurlar. Bu durum araştırmamızda ve geçmiş araştırmalarda da gallik asidin diğer fenolik bileşiklere göre genelde daha düşük düzeyde olmasının nedeni olabilir (80, 82). Türkiye'deki geçmiş çalışmalarda da benzer şekilde gallik asit düzeyinin düşük olduğu görüldü (38-40, 42, 277). Marmara bölgesi propolislerinin gallik asit minimum, maksimum ve ortalama değerleri, Kastamonu, Eskişehir, Ereğli, Zonguldak, İzmir, Erzurum, Sinop, Artvin (38), Bingöl, Rize, Tekirdağ, Van (40) ve Trabzon (39) propolislerinin değerlerinden yüksek iken Erzurum (277) propolisi değerlerinden düşük olduğu saptanmıştır. Marmara propolislerindeki gallik asit ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin, Yunanistan ve Güney Kıbrıs (251) değerlerinden yüksek, Arjantin (278) değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak:

- 1- Bu araştırmada Marmara bölgesi propolislerindeki fenolik bileşiklerin yaygınlığı ve miktarı değerlendirildiğinde; Tekirdağ, Edirne, Kırklareli, İstanbul ve Sakarya'nın da içinde bulunduğu kuzey Marmara bölgesinin güney Marmaraya göre daha yüksek olduğu belirlendi.
- 2- Bireysel olarak aralıklar değerlendirildiğinde; fenolik bileşiklerin 3, 45 ve 46 numaralı aralıklarda en yüksek olduğu tespit edildi.
- 3- Tüm mevsimlerde, 0-200 m aralıklarındaki fenolik bileşik düzeylerinin diğer rakımlara göre yüksek olduğu belirlendi.
- 4- Rakımlara göre değerlendirildiğinde; 0-200 m ve 500 m üzeri olan rakımlarda genellikle sonbahar numuneleri, 200-500 m rakım aralığında ise genellikle ilkbahar numunelerin fenolik bileşik düzeylerinin büyük olduğu belirlendi.
- 5- Fenolik bileşiklerden; kuersetin, luteolin, *m*-kumarik asit, rutin ve sinamik asit bileşiklerin genel olarak ilkbahar mevsiminde, ferulik asit, galangin, kafeik asit, *p*-kumarik asit, naringenin ve pinosembren fenolik bileşiklerinin genel olarak yaz

mevsiminde, apigenin, CAPE, gallik asit, kaemferol ve *p*-kumarik asit değerlerinin ise genel olarak sonbahar mevsimde yüksek olduğu belirlendi

- 6- Bu araştırma ile aynı bölgede bile önemli biyolojik etkilere sahip fenolik bileşiklerin mevsim ve yüksekliğe bağlı olarak miktarlarının önemli düzeyde değiştiğini gösterdi. Bu sonuç ile daha önceden araştırmacılar tarafından önerilen bölgesel standardizasyonun yeterli olmadığını ve aynı bölgede mevsim ve yüksekliğe bağlı olarak içeriklerin standardize edilmesinin daha doğru olacağını ortaya koydu.
- 7- Propolis içeriğinde belirlenen bu değişkenlik nedeni ile propolisin ticari veya bilimsel araştırmalarda kullanılmadan önce içeriğin incelenmesi, biyolojik etkilere sahip fenolik bileşik içeriği yüksek olan propolislerin ürüne dönüştürülmesi veya araştırma amaçlı kullanılması ngrld.
- 8- Marmara bölgesi propolislerinde, pinosembrin, naringenin, *m*-kumarik asit, *p*-kumarik asit, kafeik asit ve CAPE'in ana fenolik bileşikler olduğu belirlendi.
- 9- Marmara bölgesi propolisleri ile yapılacak bilimsel çalışmalarında yaygın görülen bu fenolik bileşiklerin biyolojik etkinlikleri yönünde araştırmalar yapılmasının daha doğru olacağı ngrld.
- 10- Bu araştırma süresince arıcılar ve birliklerine propolis ve üretimi ile bilgi verildi. Analiz sonuçları arıcı birlikleri ve arıcılar ile paylaşılarak propolisleri hakkında bilgi sahibi olmaları sağlandı. Fenolik bileşikleri yüksek çıkan arıcılarımızın propolis üretmeleri teşvik edildi.
- 11- Bu alışma sonuçları ile Marmara bölgesi propolisleri ile yapılacak biyolojik etkinlik çalışmalarına kaynak olacaktır.
- 12- Bu alışma hazırlanış ve yapılış şekli ile de yurt içi ve yurt dışında propolislerinin içeriğinin belirlenmesi ile ilgili yapılacak çalışmalara örnek olabilecek nitelikte bir araştırmadır. .

6. KAYNAKLAR

1. CRAGG GM, NEWMAN DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830:3670-3695, 2013.
2. LAM KS. New aspects of natural products in drug discovery. *Trends in Microbiology*, 15:279-289, 2007.
3. PHILLIPSON JD. Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry*, 56:237-243, 2001.
4. JI HF, LI XJ, ZHANG HY. Natural products and drug discovery. *EMBO reports*, 10:194-200, 2009.
5. AHUJA A, AHUJA V. Apitherapy, A sweet approach to dental diseases-Part I: Honey. *Journal of Advanced Dental Research*, 1:81-86, 2010.
6. BRADBEAR N. Bees and their role in forest livelihoods: a guide to the services provided by bees and the sustainable harvesting, processing and marketing of their products. *Non-wood Forest Products*,19:1020-3370,2009.
7. GUPTA RK, REYBROECK W, VAN VEEN JW, GUPTA A. *Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security*, Vol:1, Springer Science business Media, Dordrecht, page 3-63, 2014.
8. HELLNER M, WINTER D, VON GEORGI R, MÜNSTEDT K. Apitherapy: usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5:475-479, 2008.
9. AHUJA V, AHUJA A. Apitherapy-a sweet approach to dental diseases. Part II: propolis. *Journal of Academy of Advanced Dental Research*, 2:1-8, 2011.
10. BANKOVA V, GALABOV A, ANTONOVA D, VILHELMOVA N, DI PERRI B. Chemical composition of Propolis Extract ACF and activity against herpes simplex virus. *Phytomedicine*, 21:1432-1438, 2014.
11. BOUKRAA L, SULAIMAN SA. Rediscovering the antibiotics of the hive. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 4:206-213, 2009.
12. KAHRAMAN T, BUYUKUNAL SK, VURAL A, ALTUNATMAZ SS. Physico-chemical properties in honey from different regions of Turkey. *Food Chemistry*, 123:41-44, 2010.

13. KOC B, TERIN M, CEYLAN M, DAGISTAN E. General situation of beekeeping in the eastern anatolian region of Turkey and Arima model with the help of long-term analysis. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5:537-546, 2010.
14. VURAL H, KARAMAN S. Socio-economic analysis of beekeeping and the effects of beehive types on honey production. *African Journal of Agricultural Research*, 5:3003-3008, 2010.
15. POPESCU A. Research on beekeepers income estimation based on honey production. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies*, 69:1-2, 2013.
16. SANER G, ENGINDENIZ S, TOLON B, CUKUR F. The economic analysis of beekeeping enterprise in sustainable development: a case study of Turkey. *Apiacta*, 38:342-351, 2004.
17. BILO MB, ANTONICELLI L, BONIFAZI F. Honeybee venom immunotherapy: certainties and pitfalls. *Immunotherapy*, 4:1153-1166, 2012.
18. LOTFY M. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 7:22-31, 2006.
19. AKAO Y, MARUYAMA H, MATSUMOTO K, OHGUCHI K, NISHIZAWA K, SAKAMOTO T, ARAKI Y, MISHIMA S, NOZAWA Y. Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26:1057-1059, 2003.
20. VELAZQUEZ C, NAVARRO M, ACOSTA A, ANGULO A, DOMINGUEZ Z, ROBLES R, ROBLES-ZEPEDA R, LUGO E, GOYCOOLEA F, VELAZQUEZ E. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology*, 103:1747-1756, 2007.
21. DAUGSCH A, MORAES CS, FORT P, PARK YK. Brazilian red propolis-chemical composition and botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5:435-441, 2008.
22. TRUSHEVA B, POPOVA M, BANKOVA V, SIMOVA S, MARCUCCI MC, MIORIN PL, PASIN FDR, TSVETKOVA I. Bioactive constituents of Brazilian red propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 3:249-254, 2006.
23. BONVEHI JS, COLL FV. Study on propolis quality from China and Uruguay. *Zeitschrift Fur Naturforschung C*, 55:778-784, 2000.

24. PELLATI F, ORLANDINI G, PINETTI D, BENVENUTI S. HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS/MS methods for metabolite profiling of propolis extracts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55:934-948, 2011.
25. POPOVA M, SILICI S, KAFTANOGLU O, BANKOVA V. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12:221-228, 2005.
26. CIRASINO L, PISATI A, FASANI F. Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*, 16:110-111, 1987.
27. ISLA MI, ZAMPINI IC, ORDONEZ RM, CUELLO S, JUAREZ BC, SAYAGO JE, MORENO MIN, ALBERTO MR, VERA NR, BEDASCARRASBURE E. Effect of seasonal variations and collection form on antioxidant activity of propolis from San Juan, Argentina. *Journal of Medicinal Food*, 12:1334-1342, 2009.
28. NUNES LC, GALINDO AB, LUSTOSA SR, BRASILEIRO MT, DO EGITO AA, FREITAS RM, RANDAU KP, ROLIM NETO P. Influence of seasonal variation on antioxidant and total phenol activity of red propolis extracts. *Advanced Studies in Biology*, 5:119-133, 2013.
29. BANKOVA V, BOUDOUROVA-KRASTEVA G, POPOV S, SFORCIN J, FUNARI SC. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *Journal of Essential Oil Research*, 10:693-696, 1998.
30. CASTRO ML, CURY JA, ROSALEN PL, ALENCAR SM, IKEGAKI M, DUARTE S, KOO H. Propolis from southeastern and northeastern of Brazil: the influence of seasonality in antibacterial activity and phenolic composition. *Química Nova*, 30:1512-1516, 2007.
31. ISLA M, DANTUR Y, SALAS A, DANERT C, ZAMPINI C, ARIAS M, ORDONEZ R, MALDONADO L, BEDASCARRASBURE E, NIEVA MM. Effect of seasonality on chemical composition and antibacterial and anticandida activities of Argentine propolis. Design of a topical formulation. *Natural Product Communications*, 7:1315-1318, 2012.
32. LOUREIRO EM, GALBIATI C. Evaluation of the influence of seasonality and landscape on the physicochemical characteristics of propolis. *Food Science and Technology (Campinas)*, 33:790-795, 2013.
33. NUNES LCC, GALINDO AB, DEUS ADSOD, RUFINO DA, RANDAU KP, XAVIER HS, CITO AMDGL, ROLIM NETO PJ. Seasonal variability of red propolis constituents and brine shrimp bioassay. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19:524-529, 2009.
34. SFORCIN J, FERNANDES A, LOPES C, BANKOVA V, FUNARI S. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 73:243-249, 2000.

35. SIMOES-AMBROSIO L, GREGORIO L, SOUSA J, FIGUEIREDO-RINHEL A, AZZOLINI A, BASTOS J, LUCISANO-VALIM Y. The role of seasonality on the inhibitory effect of Brazilian green propolis on the oxidative metabolism of neutrophils. *Fitoterapia*, 81:1102-1108, 2010.
36. TEIXEIRA EW, NEGRI G, SALATINO A, STRINGHETA PC. Seasonal variation, chemical composition and antioxidant activity of Brazilian propolis samples. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7:307-315, 2010.
37. VALENCIA D, ALDAY E, ROBLES-ZEPEDA R, GARIBAY-ESCOBAR A, GALVEZ-RUIZ JC, SALAS-REYES M, JIMENEZ-ESTRADA M, VELAZQUEZ-CONTRERAS E, HERNANDEZ J, VELAZQUEZ C. Seasonal effect on chemical composition and biological activities of Sonoran propolis. *Food Chemistry*, 131:645-651, 2012.
38. ALIYAZICIOGLU R, SAHIN H, ERTURK O, ULUSOY E, KOLAYLI S. Properties of phenolic composition and biological activity of propolis from Turkey. *International Journal of Food Properties*, 16:277-287, 2013.
39. BEKAR A. Trabzon yöresi propolisinin yüksek performansli sivi kromatografisi ile fenolik bileşiklerinin belirlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin tayini. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 2011.
40. ERDOGAN S, ATES B, DURMAZ G, YILMAZ I, SECKIN T. Pressurized liquid extraction of phenolic compounds from Anatolia propolis and their radical scavenging capacities. *Food and Chemical Toxicology*, 49:1592-1597, 2011.
41. GENÇAY Ö. Tekirdağ bölgesi propolis örneklerinin flavonoid, karboksilik asit ve türevlerinin izolasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve mikroskobik analizi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Doktora tezi, 2010.
42. SARIKAYA AO. Kestane bal ve propolisinin fenolik asit kompozisyonu ve antioksidan özelliğinin belirlenmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 2009.
43. BANKOVA V, BOUDOUROVA-KRASTEVA G, POPOV S, SFORCIN J, FUNARI SC. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *Journal of Essential Oil Research*, 10: 693-696, 1998.
44. CASTALDO S, CAPASSO F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73:1-6, 2002.
45. PATRICIO E, CRUZ-LOPEZ L, MAILE R, TENTSCHERT J, JONES GR, MORGAN ED. The propolis of stingless bees: terpenes from the tibia of three Frieseomelitta species. *Journal of Insect Physiology*, 48:249-254, 2002.

46. TEIXEIRA EW, NEGRI G, MEIRA RM, SALATINO A. Plant origin of green propolis: bee behavior, plant anatomy and chemistry. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2:85-92, 2005.
47. BOGDANOV S, BANKOVA V. *The Propolis Book*. Bee Product Science, 1:1-15, 2012.
48. GHISALBERTI E. Propolis: a review [honey-bees]. *Bee world*, 1979.
49. VELIKOVA M, BANKOVA V, MARCUCCI MC, TSVETKOVA I, KUJUMGIEV A. Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. *Zeitschrift Fur Naturforschung C*, 55:785-789, 2000.
50. SFORCIN JM, BANKOVA V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs?. *Journal of Ethnopharmacology*, 133:253-260, 2011.
51. CRANE EE. *The world history of beekeeping and honey hunting*, Routledge Taylor and Francis Group, New York, page 483-551 2013.
52. WAGHV D BR. Indian propolis: a potential natural antimicrobial and antifungal agent. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4:12-17, 2012.
53. TORETI VC, SATO HH, PASTORE GM, PARK YK. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:1-13, 2013.
54. JOLLY V. Propolis varnish for violins. *Bee World*, 59:158-161, 1978.
55. FEARNLEY J. *Bee propolis: natural healing from the hive*, Souvenir press, London, 2001.
56. KÜSTENMACHER M. Propolis. *Ber.dt.Pharm.Ges*, 21:65-92, 1911.
57. RÖSCH GA. Beobachtungen an Kittharz sammelnden Bienen (*Apis mellifica* L.). *Biologisches Zentralblatt*, 47:113-121, 1927.
58. POPRAVKO SA, GUREVICH AI, KOLOSOV MN. Flavonoid components of propolis. *Unknown*, 397-401, 1969.
59. POPRAVKO SA. Chemical composition of propolis, its origin and standardization A remarkable hiveproduct: Propolis. *Apimondia Publ. House; Bucharest*, 15-18, 1978.
60. BANKOVA V. Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1:23-28, 2009.
61. BANKOVA V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, 100:114-117, 2005.
62. BANKOVA V, BOUDOUROVA-KRASTEVA G, SFORCIN JM, FRETE X, KUJUMGIEV A, MAIMONI-RODELLA R, POPOV S. Phytochemical evidence for the

- plant origin of Brazilian propolis from Sao Paulo State. *Zeitschrift fur Naturforschung-Section C Journal of Biosciences*, 54:401-405, 1999.
63. BANKOVA V, DYULGEROV A, POPOV S, EVSTATIEVA L, KULEVA L, PUREB O, ZAMJANSAN Z. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: phenolic compounds and plant origin. *Apidologie*, 23:79-85, 1992.
64. BANKOVA VS, DE CASTRO SL, MARCUCCI MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31:3-16, 2000.
65. BARRIENTOS L, HERRERA CL, MONTENEGRO G, ORTEGA X, VELOZ J, ALVEAR M, CUEVAS A, SAAVEDRA N, SALAZAR LA. Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44:577-585, 2013.
66. MACIEJEWICZ W, DANIEWSKI M, DZIDO TH, BAL K. GC-MS and HPLC analysis of phenolic acids extracted from propolis and from *Populus nigra* bud exudate. *Chemia Analityczna*, 47:21-30, 2002.
67. MATOS VR, ALENCAR SM, SANTOS FA. Pollen types and levels of total phenolic compounds in propolis produced by *Apis mellifera* L.(Apidae) in an area of the Semiarid Region of Bahia, Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 86:407-418, 2014.
68. MARCUCCI MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 26:83-99, 1995.
69. HUANG S, ZHANG C-P, WANG K, LI GQ, HU F-L. Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*, 19:19610-19632, 2014.
70. POPOVA M, DIMITROVA R, AL-LAWATI HT, TSVETKOVA I, NAJDENSKI H, BANKOVA V. Omani propolis: chemical profiling, antibacterial activity and new propolis plant sources. *Chemistry Central Journal*, 7:158, 2013.
71. MATHESON A, REID M. *Practical Beekeeping in New Zealand: The Definitive Guide: Completely Revised and Updated, 4th Edition*, Exisle Publishing, Auckland, 2011.
72. WAGH VD. Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in pharmacological sciences*, 2013:1-11, 2013.
73. PENA RC. Propolis standardization: a chemical and biological review. *Ciencia e investigacion agraria*, 35:11-20, 2008.
74. WALKER P, CRANE E. Constituents of propolis. *Apidologie*, 18:327-334, 1987.

75. QIAN WL, KHAN Z, WATSON DG, FEARNLEY J. Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21:78-83, 2008.
76. ÇAKIROĞLU TN. Çeşitli çözücülerde Türk propolisinin çözünürlüğünün incelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya, Yüksek Lisans tezi, 2010.
77. BANSKOTA AH, NAGAOKA T, SUMIOKA LY, TEZUKA Y, AWALE S, MIDORIKAWA K, MATSUSHIGE K, KADOTA S. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 80:67-73, 2002.
78. HARBORNE JB, WILLIAMS CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55:481-504, 2000.
79. SHOHAIB T, SHAFIQUE M, DHANYA N, DIVAKAR M. Importance of flavonoids in therapeutics. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*, 3:1-18, 2011.
80. VERMERRIS W, NICHOLSON RL. Phenolic compound biochemistry, Springer Science & Business Media, USA, 2007.
81. IWASHINA T. The structure and distribution of the flavonoids in plants. *Journal of Plant Research*, 113:287-299, 2000.
82. GIADA MDLR. Food phenolic compounds: main classes, sources and their antioxidant power. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases-A Role for Antioxidants*:87-112, 2013.
83. BYLKA W, MATLAWSKA I, PILEWSKI N. Natural flavonoids as antimicrobial agents. *Jana*, 7:24-31, 2004.
84. MARAIS JP, DEAVOURS B, DIXON RA, FERREIRA D. The stereochemistry of flavonoids. In *The science of flavonoids*. Springer Science & Business Media, New York, page 1-46, 2006.
85. GROTEWOLD E. *The science of flavonoids*, Springer, New York, page 1-123, 2006.
86. JAGER AK, SAABY L. Flavonoids and the CNS. *Molecules*, 16:1471-1485, 2011.
87. SONG BJ The chemistry of flavonoids in model beverages and human milk. Purdue University, Food Science, Doctor of Philosophy Thesis, 2013
88. WAHLE KW, BROWN I, ROTONDO D, HEYS SD. Plant phenolics in the prevention and treatment of cancer. In *Bio-Farms for Nutraceuticals*, Springer, United States, page 36-51, 2010.

89. CUSHNIE TT, LAMB AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26:343-356, 2005.
90. HAVSTEEN BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96:67-202, 2002.
91. MOHAMMED H. Natural and synthetic flavonoid derivatives with potential antioxidant and anticancer activities, *Bioorganische Chemie, Fachrichtung Pharmazie der Universität des Saarlandes durchgeführt*, PhD thesis, 2009.
92. WINKEL BS. The biosynthesis of flavonoids. In *The science of flavonoids*. edn, Springer, New York, page 71-95, 2006.
93. CHUNG KT, WONG TY, WEI CI, HUANG YW, LIN Y. Tannins and human health: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38:421-464, 1998.
94. SCHOFIELD P, MBUGUA D, PELL A. Analysis of condensed tannins: a review. *Animal Feed Science and Technology*, 91:21-40, 2001.
95. SKIBOLA CF, SMITH MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radical Biology and Medicine*, 29:375-383, 2000.
96. GOMEZ-CARAVACA A, GOMEZ-ROMERO M, ARRAEZ-ROMAN D, SEGURA-CARRETERO A, FERNANDEZ-GUTIERREZ A. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41:1220-1234, 2006.
97. SHIRLEY BW. Flavonoid biosynthesis: 'new' functions for an 'old' pathway. *Trends in Plant Science*, 1:377-382, 1996.
98. MIDDLETON E, KANDASWAMI C, THEOHARIDES TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 52:673-751, 2000.
99. VELAZQUEZ C, NAVARRO M, ACOSTA A, ANGULO A, DOMINGUEZ Z, ROBLES R, ROBLES-ZEPEDA R, LUGO E, GOYCOOLEA FM, VELAZQUEZ EF, ASTIAZARAN H, HERNANDEZ J. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology*, 103:1747-1756, 2007.
100. BORGES A, FERREIRA C, SAAVEDRA MJ, SIMOES M. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial Drug Resistance*, 19:256-265, 2013.
101. XU H-X, LEE SF. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. *Phytotherapy Research*, 15:39-43, 2001.

102. RASUL A, MILLIMOUNO FM, ALI ELTAYB W, ALI M, LI J, LI X. Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*, 2013:1-9, 2013.
103. M CALDERON-MONTANO J, BURGOS-MORON E, PEREZ-GUERRERO C, LOPEZ-LAZARO M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11:298-344, 2011.
104. BANSKOTA AH, TEZUKA Y, KADOTA S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15:561-571, 2001.
105. QUIROGA E, SAMPIETRO D, SOBERON J, SGARIGLIA M, VATTUONE M. Propolis from the northwest of Argentina as a source of antifungal principles. *Journal of Applied Microbiology*, 101:103-110, 2006.
106. HIRASAWA M, TAKADA K. Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53:225-229, 2004.
107. CHUNG T-W, MOON S-K, CHANG Y-C, KO J-H, LEE Y-C, CHO G, KIM S-H, KIM J-G, KIM C-H. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal*, 18:1670-1681, 2004.
108. MARQUEZ N, SANCHO R, MACHO A, CALZADO MA, FIEBICH BL, MUNOZ E. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF- κ B transcription factors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308:993-1001, 2004.
109. SU Z-Z, LIN J, GRUNBERGER D, FISHER PB. 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, 1994.
110. KANSKI J, AKSENOVA M, STOYANOVA A, BUTTERFIELD DA. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13:273-281, 2002.
111. RAJAMANICKAM S, RAINA K, DEEP G, SINGH M, AGARWAL R, AGARWAL C. Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in TRAMP mice. *Cancer Research*, 68:3046-3046, 2008.

112. KAMPA M, ALEXAKI VI, NOTAS G, NIFLI AP, NISTIKAKI A, HATZOGLU A, BAKOGEORGOU E, KOUIMTZOGLU E, BLEKAS G, BOSKOU D. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research*, 6:63-74, 2004.
113. PANDEY KB, RIZVI SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2:270-278, 2009.
114. SHIMAMURA T, ZHAO W-H, HU Z-Q. Mechanism of action and potential for use of tea catechin as an anti-infective agent. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*, 6:57-62, 2007.
115. LONG X, FAN M, BIGSBY RM, NEPHEW KP. Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- α -dependent and estrogen receptor- α -independent mechanisms. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7:2096-2108, 2008.
116. LIN Y, SHI R, WANG X, SHEN H-M. Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 8:634, 2008.
117. RICE-EVANS C, MILLER N, PAGANGA G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*, 2:152-159, 1997.
118. LIU R, GAO M, YANG Z-H, DU G-H. Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia-reperfusion both in vivo and in vitro. *Brain Research*, 1216:104-115, 2008.
119. NIJVELDT RJ, VAN NOOD E, VAN HOORN DE, BOELEN PG, VAN NORREN K, VAN LEEUWEN PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74:418-425, 2001.
120. SRINIVASAN M, SUDHEER AR, MENON VP. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 40:92-100, 2007.
121. DI CARLO G, MASCOLO N, IZZO AA, CAPASSO F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*, 65:337-353, 1999.
122. CHAO C-L, WENG C-S, CHANG N-C, LIN J-S, KAO S-T, HO F-M. Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia. *Nutrition Research*, 30:858-864, 2010.
123. VAFEIADOU K, VAUZOUR D, LEE HY, RODRIGUEZ-MATEOS A, WILLIAMS RJ, SPENCER JP. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 484:100-109, 2009.

124. DE BARROS MP, LEMOS M, MAISTRO EL, LEITE MF, SOUSA JPB, BASTOS JK, DE ANDRADE SF. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 120:372-377, 2008.
125. DE LIRA MOTA KS, DIAS GEN, PINTO MEF, LUIZ-FERREIRA Â, MONTEIRO SOUZA-BRITO AR, HIRUMA-LIMA CA, BARBOSA-FILHO JM, BATISTA LM. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*, 14:979-1012, 2009.
126. HO C-C, LIN S-S, CHOU M-Y, CHEN F-L, HU C-C, CHEN C-S, LU G-Y, YANG C-C. Effects of CAPE-like compounds on HIV replication in vitro and modulation of cytokines in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56:372-379, 2005.
127. ZAMAMI Y, TAKATORI S, KOYAMA T, GODA M, IWATANI Y, KAWASAKI H. Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 127:2065-2073, 2007.
128. ITO H, SUN X-L, WATANABE M, OKAMOTO M, HATANO T. Chlorogenic acid and its metabolite m-coumaric acid evoke neurite outgrowth in hippocampal neuronal cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72:885-888, 2008.
129. SYMONOWICZ M, KOLANEK M. Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology and Food Science*, 76:35-41, 2012.
130. KAWAI M, HIRANO T, HIGA S, ARIMITSU J, MARUTA M, KUWAHARA Y, OHKAWARA T, HAGIHARA K, YAMADORI T, SHIMA Y. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergology International*, 56:113-123, 2007.
131. JANBAZ KH, SAEED SA, GILANI AH. Protective effect of rutin on paracetamol-and CCl₄-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, 73:557-563, 2002.
132. AMOROS M, SAUVAGER F, GIRRE L, CORMIER M. In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*, 23:231-240, 1992.
133. BENKOVIC V, KNEZEVIC A, DIKIC D, LISICIC D, ORSOLIC N, BASIC I, KOPJAR N. Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 60:129-138, 2009.
134. BUCHTA V, CERNY J, OPLETALOVA V. In vitro antifungal activity of propolis samples of Czech and Slovak origin. *Open Life Sciences*, 6:160-166, 2011.
135. DE CASTRO S. Propolis: Biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 3:49-83, 2001.
136. EL-GHAZALY MA, RASHED RR, KHAYYAL MT. Anti-ulcerogenic effect of aqueous propolis extract and the influence of radiation exposure. *International journal of radiation biology*, 87:1045-1051, 2011.

137. FU J-Y, XIA Y, ZHENG Y. Antimutagenicity of propolis against some mutagens in vivo and in vitro. *Biomedical and Environmental Sciences*, 17:469-475, 2004.
138. JENG S-N, SHIH M-K, KAO C-M, LIU T, CHEN S-C. Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food and Chemical Toxicology*, 38:893-897, 2000.
139. KUJUMGIEV A, TSVETKOVA I, SERKEDJIEVA Y, BANKOVA V, CHRISTOV R, POPOV S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, 64:235-240, 1999.
140. SAWICKA D, CAR H, BORAWSKA MH, NIKLINSKI J. The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50:25-37, 2012.
141. BANKOVA V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2:29-32, 2005.
142. ORSI R, FERNANDES JR A, BANKOVA V, SFORCIN J. Antibacterial effects of Brazilian and Bulgarian propolis and synergistic effects with antibiotics acting on the bacterial DNA and folic acid. *Natural Product Research*, 26:344-349, 2012.
143. STEPANOVIC S, ANTIC N, DAKIC I, SVABIC-VLAHOVIC M. In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiological Research*, 158:353-357, 2003.
144. ASTANI A, ZIMMERMANN S, HASSAN E, REICHLING J, SENSCH K, SCHNITZLER P. Antimicrobial activity of propolis special extract GH 2002 against multidrug-resistant clinical isolates. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68:695-701, 2013.
145. NOORI A, AL-GHAMDI A, ANSARI MJ, AL-ATTAL Y, SALOM K. Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. *International Journal of Medical Sciences*, 9:793, 2012.
146. SILVA JC, RODRIGUES S, FEAS X, ESTEVINHO LM. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 50:1790-1795, 2012.
147. KOÇ AN, SILICI S, KASAP F, HÖRMET-ÖZ HT, MAVUS-BULDU H, ERCAL BD. Antifungal activity of the honeybee products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. *Journal of Medicinal Food*, 14:128-134, 2011.
148. KOC AN, SILICI S, MUTLU-SARIGUZEL F, SAGDIC O. Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. *Food Technology and Biotechnology*, 45:57-61, 2007.

149. GEKKER G, HU S, SPIVAK M, LOKENSGARD JR, PETERSON PK. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology*, 102:158-163, 2005.
150. GRESSLER LT, DA SILVA AS, MACHADO G, DALLA ROSA L, DORNELES F, GRESSLER LT, OLIVEIRA MS, ZANETTE RA, DE VARGAS AC, MONTEIRO SG. Susceptibility of *Trypanosoma evansi* to propolis extract in vitro and in experimentally infected rats. *Research in Veterinary Science*, 93:1314-1317, 2012.
151. MONZOTE L, CUESTA-RUBIO O, CAMPO FERNANDEZ M, MARQUEZ HERNANDEZ I, FRAGA J, PEREZ K, KERSTENS M, MAES L, COS P. In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107:978-984, 2012.
152. BARLAK Y, DEĞER O, ÇOLAK M, KARATAYLI SC, BOZDAYI AM, YÜCESAN F. Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome Science*, 9:74, 2011.
153. WATANABE MAE, AMARANTE MK, CONTI BJ, SFORCIN JM. Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63:1378-1386, 2011.
154. MARKIEWICZ-ZUKOWSKA R, BORAWSKA MH, FIEDOROWICZ A, NALIWAJKO SK, SAWICKA D, CAR H. Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13:50, 2013.
155. CHOUDHARI MK, HAGHIAZ R, RAJWADE JM, PAKNIKAR KM. Anticancer activity of Indian stingless bee propolis: an in vitro study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:1-10, 2013.
156. CHAN GC-F, CHEUNG K-W, SZE DM-Y. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 44:262-273, 2013.
157. SHIMIZU K, DAS SK, HASHIMOTO T, SOWA Y, YOSHIDA T, SAKAI T, MATSUURA Y, KANAZAWA K. Artepillin C in Brazilian propolis induces G0/G1 arrest via stimulation of Cip1/p21 expression in human colon cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*, 44:293-299, 2005.
158. AWALE S, LI F, ONOZUKA H, ESUMI H, TEZUKA Y, KADOTA S. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16:181-189, 2008.

159. SUN L-P, CHEN A-L, HUNG H-C, CHIEN Y-H, HUANG J-S, HUANG C-Y, CHEN Y-W, CHEN C-N. Chrysin: a histone deacetylase 8 inhibitor with anticancer activity and a suitable candidate for the standardization of Chinese propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60:11748-11758, 2012.
160. ACIKELLI AH, GUSTMANN S, BARDENHEUER W, KLEIN J, DEMBINSKI U, KOHL B, YIP KT, NAZIF A, STOLL R, STRUMBERG D. Flavonoids isolated from Caribbean propolis show cytotoxic activity in human cancer cell lines. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 51:51-53, 2013.
161. BEGNINI KR, MOURA DE LEON PM, THUROW H, SCHULTZE E, CAMPOS VF, MARTINS RODRIGUES F, BORSUK S, DELLAGOSTIN OA, SAVEGNAGO L, ROESCH-ELY M. Brazilian Red Propolis Induces Apoptosis-Like Cell Death and Decreases Migration Potential in Bladder Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014:1-13, 2014.
162. ORSOLIC N, BASIC I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *Journal of Ethnopharmacology*, 84:265-273, 2003.
163. VATANSEVER HS, SORKUN K, GURHAN SID, OZDAL-KURT F, TURKOZ E, GENÇAY O, SALIH B. Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochemica*, 112:546-556, 2010.
164. GRUNBERGER D, BANERJEE R, EISINGER K, OLTZ E, EFROS L, CALDWELL M, ESTEVEZ V, NAKANISHI K. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia*, 44:230-232, 1988.
165. HUANG M-T, MA W, YEN P, XIE J-G, HAN J, FRENKEL K, GRUNBERGER D, CONNEY AH. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion in mouse skin and the synthesis of DNA, RNA and protein in HeLa cells. *Carcinogenesis*, 17:761-765, 1996.
166. DEMESTRE M, MESSERLI S, CELLI N, SHAHHOSSINI M, KLUWE L, MAUTNER V, MARUTA H. CAPE (caffeic acid phenethyl ester)-based propolis extract (Bio 30) suppresses the growth of human neurofibromatosis (NF) tumor xenografts in mice. *Phytotherapy Research*, 23:226-230, 2009.
167. KHAN MS, DEVARAJ H, DEVARAJ N. Chrysin abrogates early hepatocarcinogenesis and induces apoptosis in N-nitrosodiethylamine-induced preneoplastic nodules in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 251:85-94, 2011.

168. KUDUGUNTI SK, VAD NM, EKOGBO E, MORIDANI MY. Efficacy of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in skin B16-F0 melanoma tumor bearing C57BL/6 mice. *Investigational New Drugs*, 29:52-62, 2011.
169. LI X, WANG J-N, HUANG J-M, XIONG X-K, CHEN M-F, ONG C-N, SHEN H-M, YANG X-F. Chrysin promotes tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induced apoptosis in human cancer cell lines. *Toxicology in Vitro*, 25:630-635, 2011.
170. LIRDPRAPAMONGKOL K, SAKURAI H, ABDELHAMED S, YOKOYAMA S, ATHIKOMKULCHAI S, VIRIYAROJ A, AWALE S, RUCHIRAWAT S, SVASTI J, SAIKI I. Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation. *International Journal of Oncology*, 43:329-337, 2013.
171. LEE Y-J, LIAO P-H, CHEN W-K, YANG C-C. Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells. *Cancer Letters*, 153:51-56, 2000.
172. KIMOTO T, AGA M, HINO K, KOYA-MIYATA S, YAMAMOTO Y, MICALLEF MJ, HANAYA T, ARAI S, IKEDA M, KURIMOTO M. Apoptosis of human leukemia cells induced by Artepillin C, an active ingredient of Brazilian propolis. *Anticancer Research*, 21:221-228, 2000.
173. LAHOUEL M, BOULKOUR S, SEGUENI N, FILLASTRE J. [The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing liver glutathione concentration]. *Pathologie-Biologie*, 52:314-322, 2004.
174. DALEPRANE JB, FREITAS V, PACHECO A, RUDNICKI M, SALAZAR L, IKEGAKI M, ABDALLA DP Polyphenols From Propolis: Potential Inhibitors of Angiogenesis. In *Annals of Nutrition and Metabolism*, 55:443-443, 2009
175. DALEPRANE JB, ONG TP, IKEGAKI M, MENRAD H, GUEIS T, SCHMID T, DEHNE N, BRUENE B, PARRA ABDALLA DS Polyphenols from Red Propolis Suppresses Angiogenesis Through Promoting Hypoxia-Inducible Factor-1alpha (HIF-1) Degradation Dependent of Von Hippel-Lindau. In *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 3:77-77, 2010
176. SILVA-CARVALHO R, MIRANDA-GONÇALVES V, FERREIRA AM, CARDOSO SM, SOBRAL AJ, ALMEIDA-AGUIAR C, BALTAZAR F. Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *Journal of Functional Foods*, 11:160-171, 2014.

177. LIAO H-F, CHEN Y-Y, LIU J-J, HSU M-L, SHIEH H-J, LIAO H-J, SHIEH C-J, SHIAO M-S, CHEN Y-J. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51:7907-7912, 2003.
178. HAN S, SUNG K-H, YIM D, LEE S, CHO K, LEE C-K, HA N-J, KIM K. Activation of murine macrophage cell line RAW 264.7 by Korean propolis. *Archives of Pharmacal Research*, 25:895-902, 2002.
179. LOPES F, BANKOVA V, SFORCIN J. Effect of three vegetal sources of propolis on macrophages activation. *Phytomedicine*, 10:343, 2003.
180. SFORCIN J. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113:1-14, 2007.
181. KAYA EG, ÖZBILGE H. Lipopolisakkarit ile uyarılmış makrofajlarda propolis' in sitokin salınımı üzerine etkileri. *Journal of Clinical Experimental Investigation* 2:366-370, 2011.
182. JIN M, IWAMOTO T, YAMADA K, SATSU H, TOTSUKA M, SHIMIZU M. Effects of chondroitin sulfate and its oligosaccharides on Toll-like receptor-mediated IL-6 secretion by macrophage-like J774. 1 cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 75:1283-1289, 2011.
183. DIMOV V, IVANOVSKA N, MANOLOVA N, BANKOVA V, NIKOLOV N, POPOV S. Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function. *Apidologie*, 22:155-162, 1991.
184. ORSOLIC N, BASIC I. Water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds enhance tumoricidal activity of macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 102:37-45, 2005.
185. KIMOTO T, ARAI S, KOHGUCHI M, AGA M, NOMURA Y, MICALLEF MJ, KURIMOTO M, MITO K. Apoptosis and suppression of tumor growth by artepillin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detection and Prevention*, 22:506-515, 1998.
186. ANSORGE S, REINHOLD D, LENDECKEL U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-beta1 production of human immune cells. *Zeitschrift Fur Naturforschung C*, 58:580-589, 2003.
187. ARAUJO MA, LIBERIO SA, GUERRA RN, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FR. Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22:208-219, 2012.

188. SZLISZKA E, KUCHARSKA AZ, SOKOŁ-ŁĘTOWSKA A, MERTAS A, CZUBA ZP, KROL W. Chemical composition and anti-inflammatory effect of ethanolic extract of Brazilian green propolis on activated J774A. 1 macrophages. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013:1-13, 2013.
189. NORDBERG J, ARNER ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology and Medicine, 31:1287-1312, 2001.
190. SHAFaq N. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system, 2012.
191. LŪ JM, LIN PH, YAO Q, CHEN C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 14:840-860, 2010.
192. WOJDYLO A, OSZMIANSKI J, CZEMERYYS R. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. Food Chemistry, 105: 940-949, 2007.
193. CABRAL ISR, OLDONI TLC, PRADO A, BEZERRA RMN, ALENCAR SMD, IKEGAKI M, ROSALEN PL. Phenolic composition, antibacterial and antioxidant activities of Brazilian red propolis. Química Nova, 32:1523-1527, 2009.
194. CHOI SJ, SHIMOMURA K, KUMAZAWA S, AHN M-R. Antioxidant properties and phenolic composition of propolis from diverse geographic regions in Korea. Food Science and Technology Research, 19:211-222, 2013.
195. COTTICA SM, SAWAYA AC, EBERLIN MN, FRANCO SL, ZEOULA LM, VISENTAINER JV. Antioxidant activity and composition of propolis obtained by different methods of extraction. Journal of the Brazilian Chemical Society, 22:929-935, 2011.
196. KHACHA-ANANDA S, TRAGOOLPUA K, CHANTAWANNAKUL P, TRAGOOLPUA Y. Antioxidant and anti-cancer cell proliferation activity of propolis extracts from two extraction methods. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 14:6991-6995, 2013.
197. MIHAI CM, MARGHITAŞ LA, DEZMIREAN DS, BARNUŢIU L. Correlation between polyphenolic profile and antioxidant activity of propolis from Transylvania. Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies, 44:100-103, 2011.
198. BASNET P, MATSUNO T, NEIDLEIN R. Potent free radical scavenging activity of propolis isolated from Brazilian propolis. Zeitschrift fur Naturforschung C-Journal of Biosciences, 52:828-833, 1997.
199. FABRIS S, BERTELLE M, ASTAFYEVA O, GREGORIS E, ZANGRANDO R, GAMBARO A, LIMA GPP, STEVANATO R. Antioxidant properties and chemical composition relationship of European and Brazilian propolis, 4:46-51, 2013.

200. RODRIGUEZ S, ANCHETA O, RAMOS M, REMIREZ D, ROJAS E, GONZALEZ R. Effects of Cuban red propolis on galactosamine-induced hepatitis in rats. *Pharmacological Research*, 35:1-4, 1997.
201. UZBEKOVA D, MAKAROVA V, CHUGUNOVA L. Protective effects of propolis against hepatotoxicity induced by CCL4 in rats. *Journal of Hepatology*, 34:30, 2001.
202. BHADAURIA M, SHUKLA S, MATHUR R, AGRAWAL OP, SHRIVASTAVA S, JOHRI S, JOSHI D, SINGH V, MITTAL D, NIRALA SK. Hepatic endogenous defense potential of propolis after mercury intoxication. *Integrative Zoology*, 3:311-321, 2008.
203. NIRALA SK, BHADAURIA M, SHUKLA S, AGRAWAL OP, MATHUR A, LI PQ, MATHUR R. Pharmacological intervention of tiferron and propolis to alleviate beryllium-induced hepatorenal toxicity. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22:403-415, 2008.
204. SATHIAVELU J, SENAPATHY GJ, DEVARAJ R, NAMASIVAYAM N. Hepatoprotective effect of chrysin on prooxidant-antioxidant status during ethanol-induced toxicity in female albino rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61:809-817, 2009.
205. HERRERA CL, FRITZ O, MONTENEGRO G, ALVEAR M, DEL SOL M, SALAZAR LA. Propolis Decrease Diet-Induced Hepatic Steatosis in Mice. *International Journal of Morphology*, 28:75-84, 2010.
206. SEO KW, PARK M, SONG YJ, KIM SJ, YOON KR. The protective effects of propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytotherapy Research*, 17:250-253, 2003.
207. NAKAMURA T, OHTA Y, OHASHI K, IKENO K, WATANABE R, TOKUNAGA K, HARADA N. Protective Effect of Brazilian Propolis against Liver Damage with Cholestasis in Rats Treated with-Naphthylisothiocyanate. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:1-14, 2013.
208. ILHAN A, AKYOL O, GUREL A, ARMUTCU F, IRAZ M, OZTAS E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 37:386-394, 2004.
209. EL-MASRY TA, EMARA AM, EL-SHITANY NA. Possible protective effect of propolis against lead induced neurotoxicity in animal model. *Journal of Evolutionary Biology Research*, 3:4-11, 2011.
210. CHOPRA S, PILLAI K, HUSAIN S, GIRL DK. Propolis protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 62:190-198, 1995.
211. FULIANG H, HEPBURN H, XUAN H, CHEN M, DAYA S, RADLOFF S. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 51:147-152, 2005.

212. KUBOTA Y, UMEGAKI K, KOBAYASHI K, TANAKA N, KAGOTA S, NAKAMURA K, KUNITOMO M, SHINOZUKA K. Anti-hypertensive effects of Brazilian propolis in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31:S29-S30, 2004.
213. MCLENNAN S, BONNER J, CHARLTON A, LO L, YUE D, TWIGG S Propolis improves wound healing in experimental diabetes. In *Wound Repair and Regeneration*, 16:A65-A65, 2008.
214. MARCUCCI M. Biological and therapeutic properties of chemical propolis constituents. *Quimica Nova*, 19:529-536, 1996.
215. PIMENTA F, LIMA S, SILVA L, SANTOS V Propolis extract efficacy against oral candidiasis. 18th Annual Meeting of the International-Association-for-Dental-Research, 81:88, 2002.
216. PAROLIA A, KUNDABALA M, RAO N, ACHARYA S, AGRAWAL P, MOHAN M, THOMAS M. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *Australian Dental Journal*, 55:59-64, 2010.
217. PESSOLATO AGT, DOS SANTOS MARTINS D, AMBROSIO CE, MANÇANARES CAF, DE CARVALHO AF. Propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats. *Burns*, 37:1192-1201, 2011.
218. KHAYYAL M, EL-GHAZALY M, EL-KHATIB A, HATEM A, DE VRIES P, EL-SHAFEI S, KHATTAB M. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 17:93-102, 2003.
219. BOYANOVA L, GERGOVA G, NIKOLOV R, DEREJIAN S, LAZAROVA E, KATSAROV N, MITOV I, KRASSTEV Z. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *Journal of Medical Microbiology*, 54:481-483, 2005.
220. DE BARROS MP, SOUSA JPB, BASTOS JK, DE ANDRADE SF. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 110:567-571, 2007.
221. DAVID EB, DE CARVALHO TB, OLIVEIRA CMBD, CORADI ST, SFORCIN JM, GUIMARÃES S. Characterisation of protease activity in extracellular products secreted by *Giardia duodenalis* trophozoites treated with propolis. *Natural Product Research*, 26:370-374, 2012.

222. DE CAMPOS R, PAULINO N, DA SILVA C, SCREMIN A, CALIXTO J. Anti-hyperalgesic effect of an ethanolic extract of propolis in mice and rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50:1187, 1998.
223. KAMBUROĞLU K, ÖZEN T. Analgesic effect of Anatolian propolis in mice. *Ağrı*, 23:47-50, 2011.
224. PAULINO N, TEIXEIRA C, SCREMIN A, DIRSCH VM, VOLLMAR AM, ABREU SRL, CASTRO SL. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of Brazilian green propolis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18:126-126, 2004.
225. JUNIOR OD, ANDREUCCI VC, DA SILVA CUNHA IB, ARAUJO CEP, DE OLIVEIRA F, MARCUCCI MC. Investigation of the Anti-inflammatory and Analgesic Activities of a Sample of Brazilian Propolis. *Acta Farm. Bonaerense*, 23:285-291, 2004.
226. PAULINO N, TEIXEIRA C, MARTINS R, SCREMIN A, DIRSCH VM, VOLLMAR AM, ABREU SR, DE CASTRO SL, MARCUCCI MC. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Medica*, 72: 899-906, 2006.
227. PAINTZ M, METZNER J. On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. *Die Pharmazie*, 34:839-841, 1979.
228. LIU C-F, LIN C-H, LIN C-C, LIN Y-H, CHEN C-F, LIN S-C. Protective effect of propolis ethanol extract on ethanol-induced renal toxicity: an in vivo study. *The American journal of Chinese medicine*, 33:779-786, 2005.
229. CARDOSO RL, MABONI F, MACHADO G, ALVES SH, DE VARGAS AC. Antimicrobial activity of propolis extract against *Staphylococcus coagulase positive* and *Malassezia pachydermatis* of canine otitis. *Veterinary microbiology*, 142: 432-434, 2010.
230. LOZINA L, PEICHOTO M, BOEHRINGER S, KOSCINCZUK P, GRANERO G, ACOSTA O. Efficacy of Argentine propolis formulation for topical treatment of canine otitis externa. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 62: 1359-1366, 2010.
231. HEGAZI AG, EL HADY FKA, SHALABY HA. An in vitro effect of propolis on adult worms of *Fasciola gigantica*. *Veterinary Parasitology*, 144: 279-286, 2007.
232. SANCHEZ TAC, GARCIA PAE, ZAMORA CIL, MARTINEZ MA, VALENCIA VP, OROZCO AL. Use of Propolis for Topical Treatment of Dermatophytosis in Dog. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 4: 239, 2014.
233. CAM Y, KOC A, SILICI S, GUNES V, BULDU H, ONMAZ A, KASAP F. Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield's ointment. *The Veterinary record*, 165: 57, 2009.

234. LOGUERCIO AP, GROFF ACM, PEDROZZO AF, WITT NM, SILVA MSE, DE VARGAS AC. In vitro activity of propolis extract against bovine mastitis bacterial agents. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*, 41: 347-349, 2006.
235. PIERI FA, SOUZA CF, COSTA JCM, BARRERO MAO, ESPESCHIT IF, SILVA VO, MOREIRA MAS. Inhibition of *Escherichia coli* from mastitic milk by copaiba oil. *Semina-Ciencias Agrarias*, 32: 1929-1934, 2011.
236. WAHBA NM, EL NISR NA, SAYED SM, ABD ELLAH MR, ABD EL-HAFEEZ MM, AAMER AA. Intramammary Honey Infusion: A New Trend in the Management of Bovine Subclinical Mastitis. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10: 2740-2744, 2011.
237. OZTURK H, PEKCAN M, SIRELI M, FIDANCI UR. Effects of propolis on in vitro rumen microbial fermentation. *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 57: 217-221, 2010.
238. YAGHOUBI SMJ, GHORBANI GR, RAHMANI HR, NIKKHAH A. In vitro manipulation of rumen fermentation by propolis flavonoids and monensin. *Journal of Dairy Science*, 90: 105-106, 2007.
239. TEKELI A. Etlik civciv rasyonlarında doğal büyüme uyarıcı olarak bitkisel ekstraktların ve propolisin kullanım olanakları. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Anabilim Dalı, 2007.
240. BURDOCK G. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36:347-363, 1998.
241. LEDON N, CASACO A, GONZALEZ R, BRACHO J, ROSADO A. Assessment of potential dermal and ocular toxicity and allergic properties of an extract of red propolis. *Archives of Dermatological Research*, 293:594-596, 2002.
242. GIUSTI F, MIGLIETTA R, PEPE P, SEIDENARI S. Sensitization to propolis in 1255 children undergoing patch testing. *Contact Dermatitis*, 51:255-258, 2004.
243. MOHAMMADZADEH S, SHARIATPANAH M, HAMED M, AHMADKHANIHA R, SAMADI N, OSTAD SN. Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food Chemistry*, 103:1097-1103, 2007.
244. MENNITI-IPPOLITO F, MAZZANTI G, SANTUCCIO C, ANGELA MORO P, CALAPAI G, FIRENZUOLI F, VALERI A, RASCHETTI R. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 17:626-635, 2008.
245. DE GROOT AC. Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects. *Dermatitis*, 24:263-(253), 2013.

246. PEREIRA AD, DE ANDRADE SF, DE OLIVEIRA SWERTS MS, MAISTRO EL. First in vivo evaluation of the mutagenic effect of Brazilian green propolis by comet assay and micronucleus test. *Food and Chemical Toxicology*, 46:2580-2584, 2008.
247. MORENO MAIN, ISLA MAI, SAMPIETRO AR, VATTUONE MA. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*, 71:109-114, 2000.
248. RODRIGUEZ-DELGADO M, MALOVANA S, PEREZ J, BORGES T, MONTELONGO FG. Separation of phenolic compounds by high-performance liquid chromatography with absorbance and fluorimetric detection. *Journal of Chromatography A*, 912:249-257, 2001.
249. CUESTA-RUBIO O, PICCINELLI AL, CAMPO FERNANDEZ M, MARQUEZ HERNANDEZ I, ROSADO A, RASTRELLI L. Chemical characterization of Cuban propolis by HPLC-PDA, HPLC-MS, and NMR: the brown, red, and yellow Cuban varieties of propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55:7502-7509, 2007.
250. CAMPO FERNANDEZ M, CUESTA-RUBIO O, ROSADO PEREZ AS, MONTES DE OCA PORTO R, MARQUEZ HERNANDEZ I, PICCINELLI AL, RASTRELLI L. GC-MS determination of isoflavonoids in seven red Cuban propolis samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56:9927-9932, 2008.
251. KALOGEROPOULOS N, KONTELES SJ, TROULLIDOU E, MOURTZINOS I, KARATHANOS VT. Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial properties of propolis extracts from Greece and Cyprus. *Food Chemistry*, 116:452-461, 2009.
252. ZAZAOĞLU S. İmmünolojik analiz (cedia) pozitif sonuçlarının LC/MS/MS yöntemi ile teyidi ve yöntemin validasyonu. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2011.
253. SARIKAYA AO, ULUSOY E, OZTURK N, TUNCEL M, KOLAYLI S. Antioxidant Activity and Phenolic Acid Constituents of Chestnut (*Castania Sativa* Mill.) Honey and Propolis. *Journal of Food Biochemistry*, 33:470-481, 2009.
254. BARBARIC M, MISKOVIC K, BOJIC M, LONCAR MB, SMOLCIC-BUBALO A, DEBELJAK Z, MEDIC-SARIC M. Chemical composition of the ethanolic propolis extracts and its effect on HeLa cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 135:772-778, 2011.
255. SALONEN A, SAARNIO S, JULKUNEN-TIITTO R. Phenolic Compounds of Propolis from the Boreal Coniferous Zone. *Journal of Apicultural Science*, 56:13-22, 2012.
256. PELLATI F, PRENCIPE FP, BERTELLI D, BENVENUTI S. An efficient chemical analysis of phenolic acids and flavonoids in raw propolis by microwave-assisted extraction

- combined with high-performance liquid chromatography using the fused-core technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 81-82:126-132, 2013.
257. MERCAN N, KIVRAK I, DURU ME, KATIRCIOGLU H, GULCAN S, MALCI S, ACAR G, SALIH B. Chemical composition effects onto antimicrobial and antioxidant activities of propolis collected from different regions of Turkey. *Annals of Microbiology*, 56:373-378, 2006.
258. BARROS MHMR, DA LUZ CFP, DE ALBUQUERQUE PMC. Pollen analysis of geopropolis of *Melipona (Melikerria) fasciculata* Smith, 1854 (Meliponini, Apidae, Hymenoptera) in areas of Restinga, Cerrado and flooded fields in the state of Maranhão, Brazil. *Grana*, 52:81-92, 2013.
259. BASTOS EMAF, SIMONE M, JORGE DM, SOARES AEE, SPIVAK M. In vitro study of the antimicrobial activity of Brazilian propolis against *Paenibacillus* larvae. *Journal of Invertebrate Pathology*, 97:273-281, 2008.
260. CHEN CN, WENG MS, WU CL, LIN JK. Comparison of Radical Scavenging Activity, Cytotoxic Effects and Apoptosis Induction in Human Melanoma Cells by Taiwanese Propolis from Different Sources. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1:175-185, 2004.
261. GONG SJ, LUO LP, GONG W, GAO YY, XIE MY. Multivariate analyses of element concentrations revealed the groupings of propolis from different regions in China. *Food Chemistry*, 134:583-588, 2012.
262. RIGHI AA, NEGRI G, SALATINO A. Comparative Chemistry of Propolis from Eight Brazilian Localities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:1-14, 2013.
263. SALATINO A, FERNANDES-SILVA CC, RIGHI AA, SALATINO MLF. Propolis research and the chemistry of plant products. *Natural Product Reports*, 28:925-936, 2011.
264. HARISH Z, RUBINSTEIN A, GOLODNER M, ELMALIAH M, MIZRACHI Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 23:89-96, 1996.
265. HU F, HEPBURN H, LI Y, CHEN M, RADLOFF S, DAYA S. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 100:276-283, 2005.
266. LEMOS M, BARROS MP, SOUSA JPB, BASTOS JK, ANDRADE SF. *Baccharis dracunculifolia*, the main botanical source of Brazilian green propolis, displays antiulcer activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59:603-608, 2007.

267. ORSI R, FERNANDES JR A, BANKOVA V, SFORCIN J. Antibacterial effects of Brazilian and Bulgarian propolis and synergistic effects with antibiotics acting on the bacterial DNA and folic acid. *Natural Product Research*, 26:344-349, 2012.
268. SCIFO C, CARDILE V, RUSSO A, CONSOLI R, VANCHERI C, CAPASSO F, VANELLA A, RENIS M. Resveratrol and propolis as necrosis or apoptosis inducers in human prostate carcinoma cells. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 14:415-426, 2004.
269. SILICI S, KOC A. Comparative study of in vitro methods to analyse the antifungal activity of propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. *Letters in Applied Microbiology*, 43:318-324, 2006.
270. CHEN YW, WU SW, HO KK, LIN SB, HUANG CY, CHEN CN. Characterisation of Taiwanese propolis collected from different locations and seasons. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88:412-419, 2008.
271. NUNES CA, GUERREIRO MC. Characterization of Brazilian green propolis throughout the seasons by headspace GC/MS and ESI-MS. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92:433-438, 2012.
272. MAROSTICA MR, DAUGSCH A, MORAES CS, QUEIROGA CL, PASTORE GM, PARK YK. Comparison of volatile and polyphenolic compounds in Brazilian green propolis and its botanical origin *Baccharis dracunculifolia*. *Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 28:178-181, 2008.
273. MEDANA C, CARBONE F, AIGOTTI R, APPENDINO G, BAIOCCHI C. Selective analysis of phenolic compounds in propolis by HPLC-MS/MS. *Phytochemical Analysis*, 19:32-39, 2008.
274. YANG L, YAN QH, MA JY, WANG Q, ZHANG JW, XI GX. High Performance Liquid Chromatographic Determination of Phenolic Compounds in Propolis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12:771-776, 2013.
275. PARK YK, ALENCAR SM, AGUIAR CL. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50:2502-2506, 2002.
276. ZIZIC JB, VUKOVIC NL, JADRANIN MB, ANDELKOVIC BD, TESEVIC VV, KACANIOVA MM, SUKDOLAK SB, MARKOVIC SD. Chemical composition, cytotoxic and antioxidative activities of ethanolic extracts of propolis on HCT-116 cell line. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93:3001-3009, 2013.

277. GULCIN I, BURSAL E, SEHITOGLU MH, BILSEL M, GOREN AC. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48:2227-2238, 2010.
278. CHAILLOU LL, NAZARENO MA. Chemical variability in propolis from Santiago del Estero, Argentina, related to the arboreal environment as the sources of resins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 89:978-983, 2009.
279. DU G, JIN L, HAN X, SONG Z, ZHANG H, LIANG W. Naringenin: a potential immunomodulator for inhibiting lung fibrosis and metastasis. *Cancer Research*, 69:3205-3212, 2009.



7. EKLER

EK1 Marmara bölgesi tüm mevsimler ve yüksekliklerdeki propolislerin (EEKP) LC-MS/MS sonuçları

		FENOLİK BİLEŞİKLER (µg/g)																	
Koordinat	Şehir	RK	MV	AP	CAPE	t-FA	GA	GL	CA	KF	QE	LT	m-COU	NR	PN	p-COU	RT	t-CA	
N40°13.513" E28°40.300"	Bursa	X	İ	nd	4027	2977	nd	4876	4448	1	2076	328	470	1145	7016	1548	39	4095	
	Bursa	X	Y	3636	4541	3792	42	4942	6442	688	3013	902	684	1530	5546	1894	56	2098	
	Bursa	X	S	nd	4900	3570	42	4896	5892	nd	2303	729	559	1341	5157	1755	nd	2847	
N40°16.442" E29°08.115"	Bursa	X	İ	nd	3285	3709	nd	4231	5749	1042	2485	1047	527	1222	3906	1537	19	382	
	Bursa	X	Y	2383	3664	3827	14	4691	6395	364	4733	629	587	1527	6558	1770	54	3722	
	Bursa	X	S	3180	8133	1412	12	4742	5356	1090	3791	1066	663	1515	2315	1973	nd	373	
N40°20.703" E28°56.419"	Bursa	X	İ	nd	3551	3851	nd	5495	10347	nd	2428	1749	1378	1587	5808	4016	nd	1500	
	Bursa	X	Y	3957	3504	4218	nd	6010	11449	2014	2501	2069	860	1620	4208	2496	23	654	
	Bursa	X	S	4130	5647	3809	3	5913	9389	nd	2574	1863	801	1848	3823	2369	nd	446	
N40°23.827" E28°46.169"	Bursa	X	İ	nd	2778	2449	64	8261	5097	396	4367	617	750	1655	7197	2407	23	1471	
	Bursa	X	Y	3205	3484	3510	829	6269	4631	nd	2951	601	592	1385	5628	1854	nd	1025	
	Bursa	X	S	3901	5686	3489	665	6524	5026	nd	3682	748	783	1622	5498	2274	nd	1358	
N39°56.965" E29°39.119"	Bursa	Y	İ	nd	4273	4092	18	6935	7174	406	3928	655	1041	1457	6946	3009	138	3078	
	Bursa	Y	Y	nd	7577	4320	nd	6709	9199	nd	4428	940	1192	1842	5711	3282	nd	3403	
	Bursa	Y	S	nd	2386	114	nd	1304	2845	97	982	150	287	766	2237	609	nd	nd	
N40°11.927" E29°46.314"	Bursa	Z	İ	2769	2802	1851	nd	2897	3319	230	2090	221	220	749	5401	696	232	2222	
	Bursa	Z	Y	2917	3467	23	26	5901	7236	405	4402	579	399	1161	5726	1213	nd	3494	
	Bursa	Z	S	2571	5363	4149	nd	5637	6298	421	3821	613	715	1396	5108	2077	nd	3299	
N39°59.336" E28°25.221"	Bursa	X	İ	nd	3960	4429	nd	4235	7206	nd	4020	405	1255	1468	8486	3540	nd	2921	
	Bursa	X	Y	2318	4395	4626	10	2952	7259	450	3893	713	552	1157	5304	1559	19	2908	
	Bursa	X	S	3776	7548	4573	nd	6989	5587	nd	3089	994	1144	1695	3453	3175	nd	851	
N40°18.199" E26°17.625"	Bursa	Y	İ	3788	2878	1940	30	2927	4668	185	2194	205	525	1023	6052	1663	63	2753	
	Bursa	Y	Y	2961	1716	2575	144	3161	2802	235	2426	294	144	1035	3402	437	97	765	
	Bursa	Y	S	3063	3992	3227	155	3736	4090	171	2512	438	237	1217	3227	795	128	758	
N40°05.433" E29°04.390"	Bursa	Z	İ	2124	542	696	nd	2231	585	366	nd	366	148	310	2161	481	28	248	
	Bursa	Z	Y	3034	2393	nd	11	3011	4762	673	nd	nd	3	137	3466	3671	40	1967	
	Bursa	Z	S	2463	3824	707	15	4028	2996	492	4837	675	272	755	3891	937	36	1475	
N39°50.197" E29°12.116"	Bursa	Z	İ	2909	2927	1507	14	3145	3231	207	2903	483	190	765	4049	552	50	888	
	Bursa	Z	Y	nd	3922	2146	6	4838	3938	277	2343	436	356	856	4098	1062	20	1660	
	Bursa	Z	S	3200	4132	1964	nd	5106	4254	336	2631	444	368	879	4259	1207	20	1813	
N39°49.861" E29°13.278"	Bursa	Z	İ	nd	2319	2174	133	3016	3938	232	2332	246	311	930	4268	962	38	1404	
	Bursa	Z	Y	nd	2867	2354	22	2914	4947	279	3271	313	196	935	4307	593	30	1884	
	Bursa	Z	S	2653	3538	2299	11	3019	3919	270	2241	344	237	833	3803	710	14	1325	
N40°07.772" E28°03.583"	Balıkesir	X	İ	3110	3889	3320	24	2544	5987	340	2452	305	305	885	5748	941	184	3716	
	Balıkesir	X	Y	2939	3952	2344	nd	2851	7333	355	3238	504	439	916	4729	1376	14	2909	

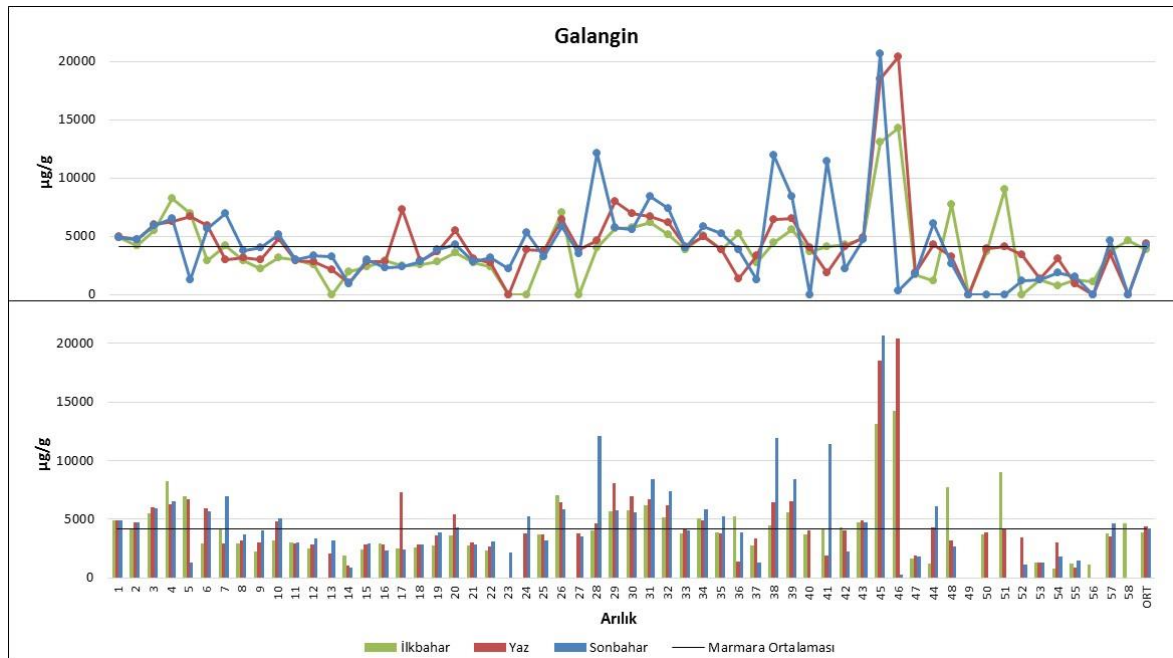
	Balikesir	X	S	3571	6208	4361	nd	3348	9135	nd	3640	792	33	1365	4826	2021	nd	3197
N40 21.790" E27 55.249"	Balikesir	X	İ	nd	1399	327	nd	nd	2084	59	1069	74	19	336	2260	173	nd	nd
	Balikesir	X	Y	2459	1180	1246	691	2109	1098	83	772	117	64	485	2549	182	nd	347
	Balikesir	X	S	3414	3043	3118	348	3228	4005	258	2673	314	564	1079	5321	1717	nd	1727
N40 29.919" E27 47.114"	Balikesir	X	İ	2391	2263	777	208	1928	1871	63	1620	88	81	805	3911	244	53	2404
	Balikesir	X	Y	1325	786	261	546	1017	768	39	1070	55	25	372	1400	65	nd	3543
	Balikesir	X	S	1257	701	282	479	895	719	55	804	38	25	312	1154	nd	nd	3125
N39 32.459" E28 16.301"	Balikesir	Y	İ	2735	3241	2006	214	2412	3956	205	1461	269	232	783	4366	673	nd	1715
	Balikesir	Y	Y	2532	1631	2354	187	2831	nd	230	1416	282	130	778	3339	415	nd	453
	Balikesir	Y	S	nd	4827	1767	207	2957	2078	121	1458	331	183	832	2104	503	nd	367
N39 37.198" E28 14.063"	Balikesir	Y	İ	3141	1424	1619	57	2940	2323	998	4334	982	174	884	3785	571	92	255
	Balikesir	Y	Y	3448	2425	3240	38	2851	6929	nd	2466	787	821	1008	4008	2419	44	889
	Balikesir	Y	S	2625	1485	1475	32	2292	1558	803	2986	680	120	751	2500	356	49	164
N39 34.618" E28 18.823"	Balikesir	Z	İ	3241	1867	2265	13	2485	2342	146	1577	213	172	706	3807	470	24	749
	Balikesir	Z	Y	nd	7285	2450	98	7320	5809	1092	5610	957	315	1090	3090	995	47	531
	Balikesir	Z	S	2964	4119	2668	69	2423	5453	259	2591	357	323	1102	5240	1006	40	2168
N39 44.36" E28 20.350"	Balikesir	Z	İ	2823	3803	3189	42	2594	6238	303	2177	308	369	948	5603	1107	18	2464
	Balikesir	Z	Y	2681	3763	3185	50	2884	6181	269	2267	360	389	965	5676	1190	nd	2516
	Balikesir	Z	S	3317	2909	2281	100	2827	4767	187	1659	258	315	978	4501	939	nd	1315
N39 47.005" E28 27.679"	Balikesir	Z	İ	3510	2972	2093	nd	2791	4458	nd	1808	210	312	830	6226	961	nd	2989
	Balikesir	Z	Y	3529	5275	2397	nd	3653	7377	nd	3304	499	553	1247	6259	1700	nd	3813
	Balikesir	Z	S	4991	3505	3134	nd	3873	6806	301	3421	375	522	911	6750	1568	nd	3068
N39 26.541" E27 56.889"	Balikesir	Y	İ	3976	2603	2999	32	3597	4053	293	2260	266	735	885	5641	2202	nd	1458
	Balikesir	Y	Y	nd	1748	2097	131	5449	2654	285	1848	199	415	823	4366	1325	nd	927
	Balikesir	Y	S	nd	3146	726	nd	4288	1578	110	1808	147	354	674	2024	664	nd	nd
N39 35.685" E26 28.963"	Çanakkale	Z	İ	2907	1919	1218	46	2725	2633	155	1178	180	150	843	2932	455	nd	483
	Çanakkale	Z	Y	nd	5095	1227	25	3054	2105	86	1422	221	423	902	2075	1255	nd	401
	Çanakkale	Z	S	nd	4833	2516	22	2847	3518	245	2416	249	587	973	4804	1774	nd	2813
N39 47.352" E26 46.245"	Çanakkale	Y	İ	2438	2219	1364	40	2370	2432	192	1441	136	207	612	4175	692	nd	1990
	Çanakkale	Y	Y	2773	1366	1091	52	2699	2513	245	2212	578	192	783	3268	608	nd	514
	Çanakkale	Y	S	3362	4421	952	14	3142	3871	nd	2138	401	320	1067	4203	960	nd	1902
N40 10.105" E26 17 730"	Çanakkale	X	İ	nd	1569	nd	nd	nd	1621	125	1883	17	52	530	3175	304	nd	159
	Çanakkale	X	Y	759	413	205	nd	nd	107	4	nd	nd	89	46	1237	nd	nd	nd
	Çanakkale	X	S	2406	1410	171	339	2177	605	39	300	nd	46	250	2102	136	nd	89
N40 15.309" E26 55.675"	Çanakkale	Z	İ	nd	4128	2795	63	nd	5781	216	3973	nd	236	1069	11507	808	787	4457
	Çanakkale	Z	Y	nd	3916	5112	nd	3813	7775	81	10434	1339	921	1134	12736	2927	nd	943
	Çanakkale	Z	S	nd	4523	3851	21	5281	6430	325	5329	436	546	1365	11345	1607	nd	3375
N40 10.105" E26 17.730"	Çanakkale	X	İ	6447	3157	1336	52	3693	2719	170	2106	170	182	746	7651	591	nd	1403
	Çanakkale	X	Y	nd	1906	423	48	3722	1198	80	853	70	60	356	4174	204	30	288
	Çanakkale	X	S	4053	1788	186	447	3223	883	54	615	72	77	364	2838	264	nd	133
N40 52.192" E26 51.251"	Tekirdağ	X	İ	10525	4598	3651	nd	7020	6076	362	7001	506	1385	1728	10984	4220	nd	1895
	Tekirdağ	X	Y	nd	4016	4759	nd	6414	8178	458	6777	610	1132	1448	11683	3764	17	2891
	Tekirdağ	X	S	5436	4407	4236	nd	5809	7315	nd	5358	479	18	1443	12693	5827	8	3357

N40 46.563" E26 57.240"	Tekirdağ	Y	İ	5851	4935	6131	nd	nd	10498	285	4166	551	1183	1115	9993	3753	52	3391
	Tekirdağ	Y	Y	nd	4018	4562	nd	3811	8330	313	4898	566	598	1051	8703	1902	12	3120
	Tekirdağ	Y	S	nd	6911	5290	nd	3528	8902	242	2447	386	1194	67	11536	3706	nd	2304
N40 48.056" E26 57.572"	Tekirdağ	Y	İ	7512	5910	5852	nd	4008	9595	721	5834	661	930	1351	11541	3105	202	5626
	Tekirdağ	Y	Y	nd	4366	6842	nd	4636	11008	1083	5044	753	1071	1138	8665	3503	nd	2937
	Tekirdağ	Y	S	12667	5258	3535	nd	12099	5965	30	8396	635	1407	1749	10560	4238	nd	2090
N41 10.892" E26 38.988"	Edirne	X	İ	7787	7153	6720	nd	5631	11214	384	5573	786	1392	1640	10260	4207	126	3275
	Edirne	X	Y	nd	3513	3845	nd	8029	5008	nd	7249	346	1075	1471	15607	3503	13	3239
	Edirne	X	S	nd	4264	4463	nd	5731	7400	nd	6289	502	642	1344	11569	2143	22	3600
N41 25.283" E26 45.854"	Edirne	X	İ	nd	4465	2650	nd	5788	7221	529	7221	672	636	1094	10588	1990	27	2726
	Edirne	X	Y	8419	5731	4380	nd	6967	6859	443	5956	590	945	1333	10736	2869	nd	2300
	Edirne	X	S	7400	5365	4362	nd	5600	7789	nd	7924	462	438	1399	13112	1471	578	5849
N41 44.056" E27 20.231"	Kırklareli	X	İ	nd	3942	4165	nd	6198	5522	nd	5923	345	677	1349	13012	2306	67	3751
	Kırklareli	X	Y	nd	3805	3925	17	6734	7042	nd	7774	547	557	1092	11412	1691	51	2840
	Kırklareli	X	S	nd	5397	4362	nd	8441	6890	397	8063	624	875	1489	11355	2712	65	2781
N41 52.563" E27 04.310"	Kırklareli	Z	İ	9368	5026	4719	nd	5178	7400	378	8494	394	567	1366	13983	1885	181	7640
	Kırklareli	Z	Y	nd	5195	3781	nd	6148	6224	299	7139	562	423	1171	10569	1311	82	2586
	Kırklareli	Z	S	nd	5510	4186	16	7372	7006	845	6175	489	667	1323	10189	2051	41	3714
N42 00.235" E27 17.694"	Kırklareli	Z	İ	nd	3547	6148	1595	3825	5343	575	5069	207	402	1148	10550	1938	451	4075
	Kırklareli	Z	Y	nd	2884	5325	12	4095	6604	296	8291	377	1126	1109	7151	3467	71	3409
	Kırklareli	Z	S	nd	3611	3072	32	4012	5652	11	6118	335	980	1266	7541	3036	145	2929
N41 52.588" E27 30.466"	Kırklareli	Y	İ	nd	4048	3551	51	5094	6094	7	4898	322	522	1341	12055	1657	771	3722
	Kırklareli	Y	Y	nd	3613	4417	49	4937	6738	306	7119	387	513	1373	9612	1822	259	3548
	Kırklareli	Y	S	nd	4499	4455	32	5830	7002	280	6924	471	446	1376	11403	1545	99	4208
N41 49.823" E27 49.360"	Kırklareli	Y	İ	6637	2936	1343	nd	3842	7002	274	5223	323	2280	970	9113	6805	nd	5456
	Kırklareli	Y	Y	6972	1386	109	13	3822	5079	516	4141	345	1793	687	4563	6168	nd	2558
	Kırklareli	Y	S	7957	4742	2043	28	5240	6796	nd	6912	464	897	1358	9846	2864	87	3711
N41 52.588" E27 30.466"	Kırklareli	Y	İ	nd	3507	6590	29	5213	4838	165	7872	223	914	1267	12907	2922	190	4387
	Kırklareli	Y	Y	2480	575	nd	65	1389	2263	76	nd	nd	1138	613	1980	3570	nd	1029
	Kırklareli	Y	S	6706	2822	nd	39	3882	4498	189	nd	nd	1199	909	7018	3838	nd	3038
N41 52.472" E27 55.855"	Kırklareli	X	İ	5147	1899	nd	nd	2729	5254	179	nd	nd	2364	737	5547	7625	231	2804
	Kırklareli	X	Y	4648	2240	31	22	3367	5468	3	3586	318	1799	831	5661	5612	nd	2912
	Kırklareli	X	S	nd	1658	409	nd	1303	3277	263	1707	107	273	457	3264	1339	nd	85
N41 58.343" E27 54.910"	Kırklareli	X	İ	7210	3842	nd	9	4483	6407	295	nd	nd	1431	58	10807	4176	60	4734
	Kırklareli	X	Y	10564	3530	3721	30	6479	8129	1513	12208	1421	1129	1222	13197	3588	nd	494
	Kırklareli	X	S	nd	4364	2540	nd	11932	6725	nd	10321	918	1170	1753	13612	4082	125	2477
N41 38.530" E28 05.232"	Kırklareli	X	İ	nd	5532	5509	17	5607	8236	8	6423	564	956	1608	12869	2777	nd	4724
	Kırklareli	X	Y	7975	4468	5807	nd	6518	9282	584	7615	621	1196	1607	12864	3807	nd	3923
	Kırklareli	X	S	8737	5019	4430	nd	8418	7266	nd	7001	568	857	1666	13117	2607	nd	3855
N41 15.696" E28 21.332"	İstanbul	X	İ	nd	3059	5147	13	3673	6349	nd	3640	253	130	1075	9998	3771	56	2888
	İstanbul	X	Y	nd	3536	5476	32	4047	7932	nd	4536	352	20	1203	9355	4180	35	2447
	İstanbul	X	S	nd	3480	56	17	nd	5996	242	3195	299	49	1004	8760	3231	nd	1308
N41 08.994" E29 38.028"	İstanbul	X	İ	nd	1825	5406	82	4141	2732	93	3073	125	732	944	8151	2301	175	2647

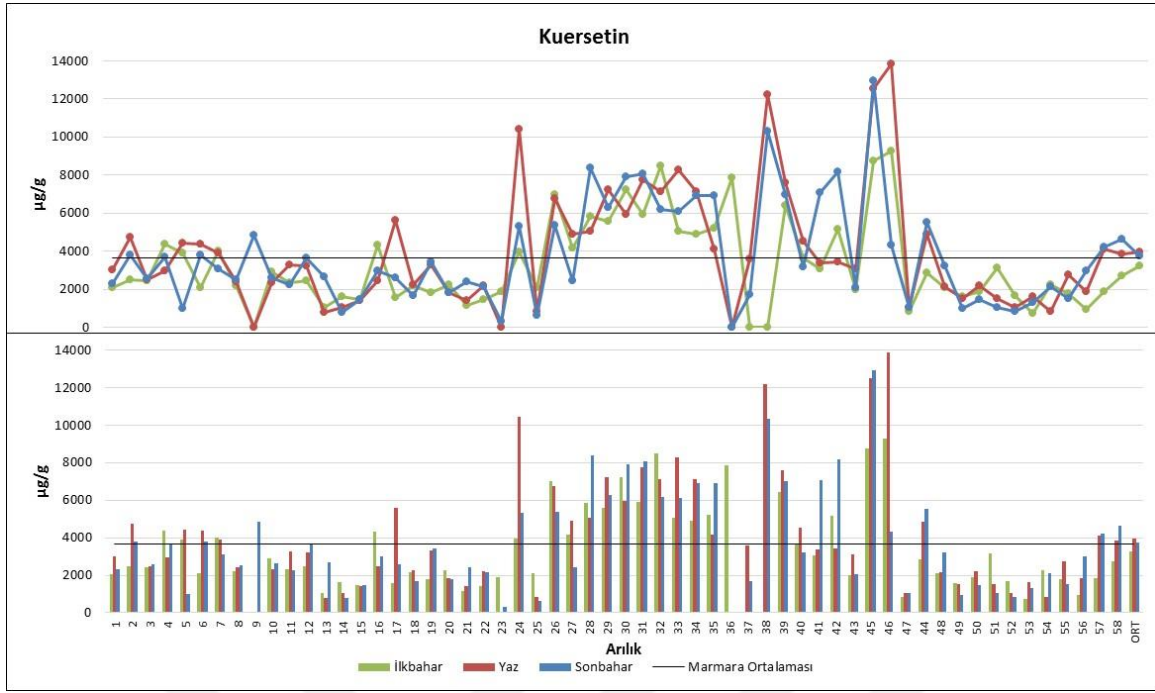
	İstanbul	X	Y	3617	1498	73	144	1885	1620	54	3393	79	64	598	4203	209	nd	1416
	İstanbul	X	S	20334	514	126	66	11448	1752	1307	7062	305	1382	1513	10979	4307	nd	552
N41 08.977" E29 38.028"	İstanbul	X	İ	7016	1964	170	150	4296	3116	107	5146	146	772	905	6327	2397	nd	1727
	İstanbul	X	Y	7417	2206	2627	145	4072	3272	161	3422	128	807	899	6370	2542	nd	1338
	İstanbul	X	S	nd	2031	2613	60	2222	3433	170	8197	190	899	1682	3944	2933	nd	854
N41 07.986" E29 49.617"	İstanbul	X	İ	nd	2595	3175	nd	4761	2852	62	1990	89	626	817	9722	2000	15	2515
	İstanbul	X	Y	nd	3491	7297	nd	4911	5325	246	3086	177	1431	1075	8865	4627	29	1892
	İstanbul	X	S	nd	3014	4936	nd	4718	4445	193	2067	99	922	961	8375	2902	12	1043
N41 03.810" E30 11.942"	Sakarya	X	İ	nd	1815	1566	29	13114	3769	1449	8746	350	1244	1844	16026	3894	nd	1845
	Sakarya	X	Y	nd	1293	2499	61	18493	3743	nd	12534	485	1162	2122	19277	3668	46	1199
	Sakarya	X	S	nd	1369	1880	nd	20699	2872	nd	12944	539	1979	2211	17430	6213	nd	908
N40 38.384" E30 39.966"	Sakarya	X	İ	nd	1756	3349	49	14265	4084	nd	9271	404	1197	2029	17306	3805	nd	2093
	Sakarya	X	Y	nd	954	1714	75	20437	3062	nd	13864	451	719	2273	19706	2321	69	942
	Sakarya	X	S	10593	nd	435	nd	297	1215	475	4324	154	1810	52	17	5547	13	233
N40 39.341" E30 37.887"	Sakarya	X	İ	2444	1003	247	0	1676	nd	19	846	40	98	215	3105	nd	2822	105
	Sakarya	X	Y	2622	1453	133	nd	1874	1661	120	1032	111	161	500	3576	506	127	nd
	Sakarya	X	S	1811	580	1973	15	1814	1129	75	1062	65	75	300	2305	241	133	nd
N40 41.988" E30 12.538"	Kocaeli	X	İ	5172	1858	2299	50	1196	3774	59	2845	111	974	786	6523	2960	106	240
	Kocaeli	X	Y	nd	2306	855	nd	4318	4807	336	4878	220	1068	1196	7622	3282	nd	120
	Kocaeli	X	S	11397	2095	113	nd	6058	2871	343	5537	243	7	1328	10289	2969	nd	nd
N40 56.045" E30 51.628"	Sakarya	Z	İ	4606	1889	1398	nd	7759	3083	58	2094	95	843	768	6432	2547	nd	173
	Sakarya	Z	Y	nd	2282	1649	nd	3229	3551	80	2142	136	538	745	5766	1686	nd	141
	Sakarya	Z	S	nd	2515	1814	nd	2664	3183	nd	3209	186	14	956	7389	2625	nd	nd
N40 47.563" E30 12.564"	Kocaeli	Y	İ	nd	1338	385	nd	nd	2421	46	1601	44	474	709	5170	1419	nd	138
	Kocaeli	Y	Y	nd	1740	nd	nd	nd	2404	64	1515	90	95	582	3861	1123	nd	nd
	Kocaeli	Y	S	nd	1684	884	nd	nd	2232	34	971	148	660	nd	2035	1435	nd	nd
N40 47.925" E30 10.983"	Kocaeli	Y	İ	4443	1936	2173	nd	3676	3438	nd	1894	39	1013	683	5061	3175	25	201
	Kocaeli	Y	Y	nd	1874	1121	nd	3912	3124	61	2216	100	148	720	4712	2193	12	nd
	Kocaeli	Y	S	nd	4644	778	nd	nd	3276	450	1452	118	509	102	9451	2299	2	nd
N40 42.155" E29 47.342"	Kocaeli	Y	İ	nd	2663	1163	nd	8981	4240	193	3150	169	646	946	5961	1397	nd	159
	Kocaeli	Y	Y	1807	1622	116	73	4134	2434	140	1516	8	383	426	2455	1129	3	nd
	Kocaeli	Y	S	2154	1114	1173	143	nd	2302	139	1030	58	100	778	2468	248	nd	nd
N40 42.254" E29 41.560"	Kocaeli	X	İ	3264	1777	571	232	nd	1585	66	1675	113	200	795	4524	860	nd	nd
	Kocaeli	X	Y	2897	1070	1684	314	3409	1571	74	1052	60	97	455	3323	486	nd	nd
	Kocaeli	X	S	3063	992	293	191	1170	984	88	858	93	98	383	2366	651	nd	nd
N40 38.767" E29 12.858"	Kocaeli	Y	İ	3416	677	96	296	1288	602	28	735	29	149	321	2286	304	nd	nd
	Kocaeli	Y	Y	nd	1338	186	18	1308	1583	49	1620	193	204	435	2731	580	nd	nd
	Kocaeli	Y	S	nd	1975	407	64	1270	1709	178	1306	214	73	420	1362	457	nd	nd
N40 37.965" E29 00.577"	Yalova	X	İ	3493	2338	236	18	747	2722	167	2259	156	308	914	5742	546	nd	154
	Yalova	X	Y	1151	1560	nd	214	3043	1462	101	817	91	304	495	3129	231	nd	nd
	Yalova	X	S	4516	1535	1134	495	1837	2130	93	2128	143	389	734	3260	729	nd	nd
N40 38.767" E29 12.857"	Yalova	X	İ	2775	1655	1772	517	1253	4878	85	1782	130	204	549	4202	1426	nd	nd
	Yalova	X	Y	nd	1995	191	51	910	3742	nd	2763	147	301	609	6170	1680	nd	162

	Yalova	X	S	nd	1438	237	124	1513	1173	109	1502	117	412	474	2543	699	nd	nd
N40°36.806" E29°09.996"	Yalova	Y	İ	1943	1226	737	49	1100	2276	102	928	53	406	334	2690	777	nd	nd
	Yalova	Y	Y	5507	1226	2185	175	nd	2007	48	1865	65	194	407	4121	910	nd	100
	Yalova	Y	S	nd	2407	nd	138	nd	3518	157	2986	267	446	367	3169	1254	nd	nd
N40°04.559" E30°00.259"	Bilecik	Y	İ	634	1261	570	16	3749	1757	236	1856	188	404	569	2876	368	nd	102
	Bilecik	Y	Y	1426	2476	543	nd	3532	4793	nd	4129	488	283	920	5756	770	38	134
	Bilecik	Y	S	2641	2837	955	52	4665	3585	184	4219	455	918	854	6584	621	nd	194
N40°13.023" E29°52.144"	Bilecik	Z	İ	4509	1355	1231	32	4609	3636	42	2734	108	122	844	6270	1443	nd	227
	Bilecik	Z	Y	4316	1797	1002	nd	nd	4883	104	3832	223	94	887	5299	1865	nd	176
	Bilecik	Z	S	nd	2831	334	16	nd	1998	nd	4638	457	nd	1003	3717	1255	nd	nd
Tüm Marmara Ortalamaları	İlkbahar Ortalaması			2622	2847	2478	75	3849	4522	229	3243	306	624	965	7149	1989	127	2045
	Yaz Ortalaması			2046	2885	2412	77	4354	4829	272	3946	422	568	979	6406	1984	23	1543
	Sonbahar Ortalaması			2867	3499	2144	78	4212	4299	209	3735	398	550	1911	6133	1956	28	1501
	Genel Ortalama			2512	3077	2344	77	4138	4578	237	3642	375	581	985	6563	1976	59	1697
	Minimum-Maksimum değerler			nd-20334	nd-8133	nd-7297	nd-1595	nd-20699	nd-11449	nd-2014	nd-13864	nd-2069	nd-2364	nd-2273	17-19706	nd-7625	nd-2822	nd-7640
Marmara görülme Yüzdeleri			57,5	99,4	94,8	55,7	90,8	98,9	81,0	96,0	95,4	99,4	99,4	100,0	98,3	44,3	84,5	

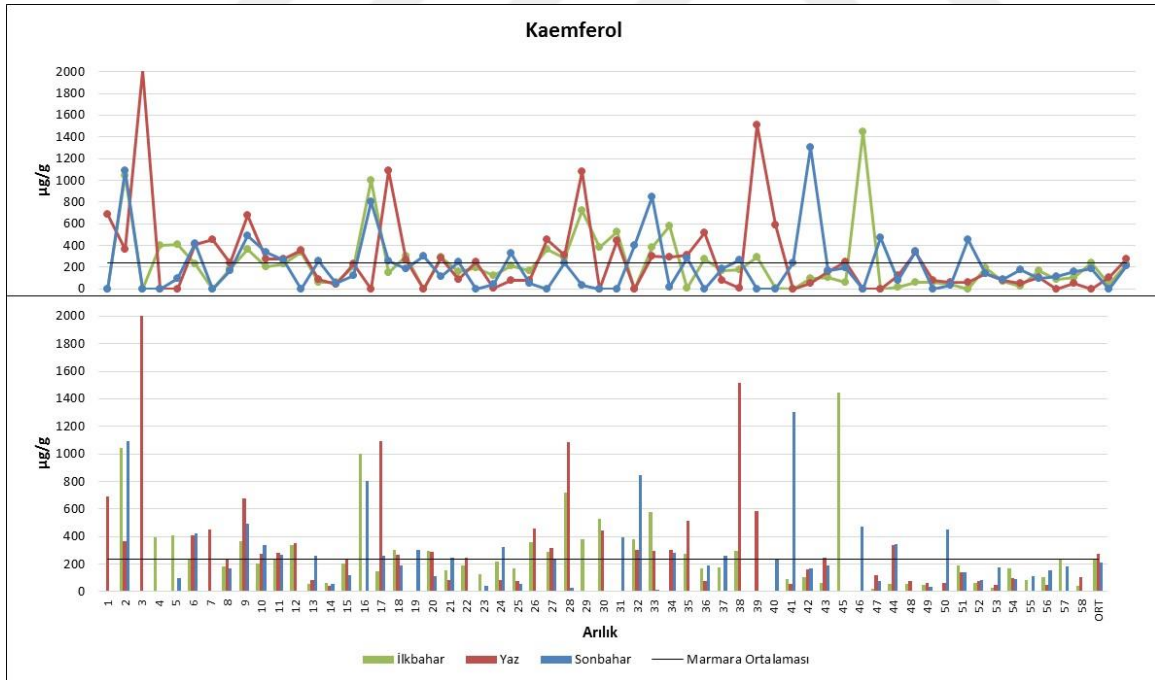
RK: Yükseklik, X: 0-200 m, Y: 200-500 m, Z: 500 m ve üzeri, MV: Mevsim, İ: İlkbahar, Y: Yaz, S: Sonbahar, AP: Apigenin, CAPE: Kafeik asit fenetil ester, *t*-FA *trans*-Ferulik asit, GA: Gallik asit, GL: Galangin, CA: Kafeik asit, KF: Kaemferol, QE: Kuersetin, LT: Luteolin, *m*-COU: *m*-Kumarik asit, NR: Naringenin, PN: Pinosembrin, *p*-COU: *p*-Kumarik asit, RT: Rutin, *t*-CA: *trans*-sinamik asit.



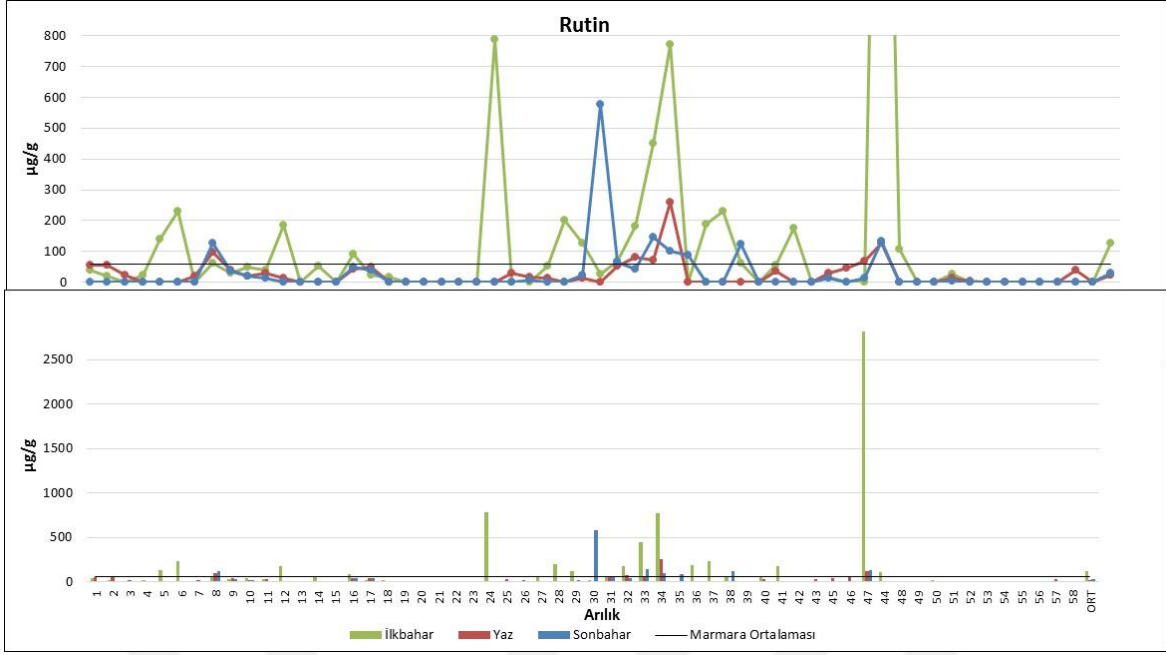
EK2 Marmara bölgesindeki propolislerin galangin düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



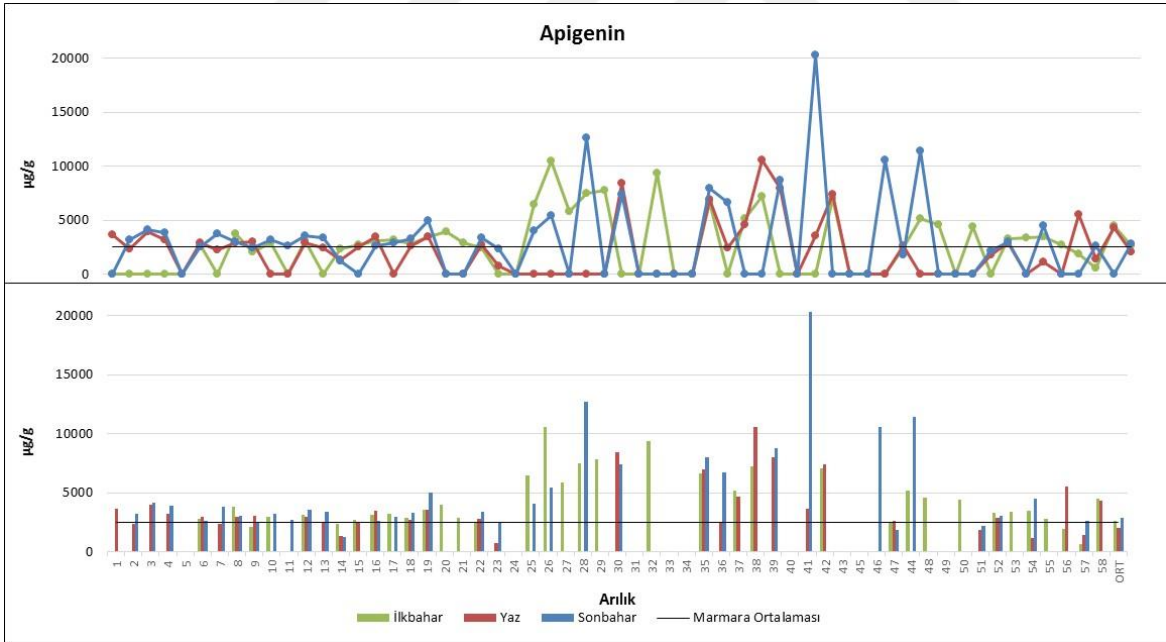
EK3 Marmara bölgesindeki kuersetin düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



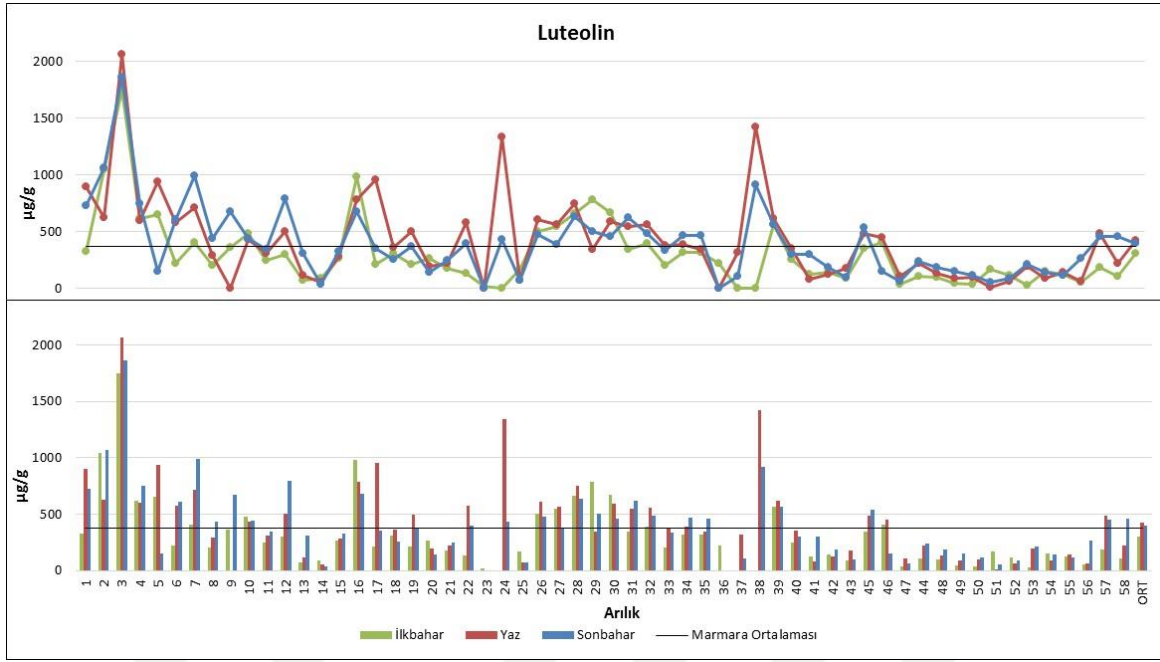
EK4 Marmara bölgesindeki kaemferol düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



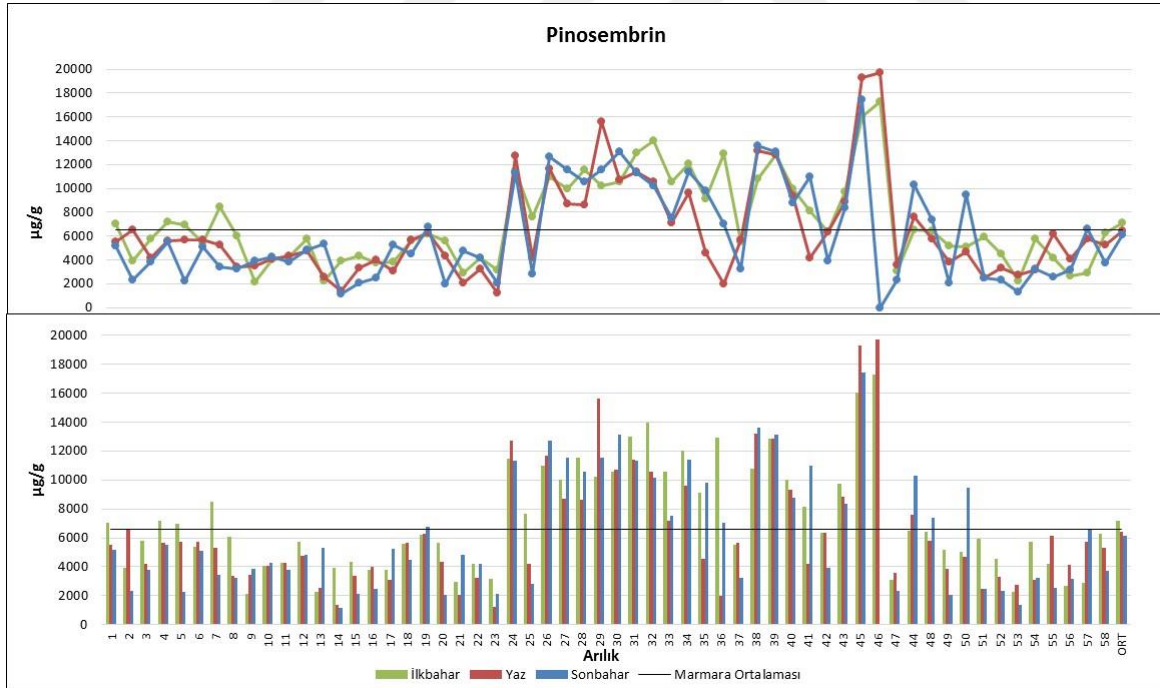
EK5 Marmara bölgesindeki rutin düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



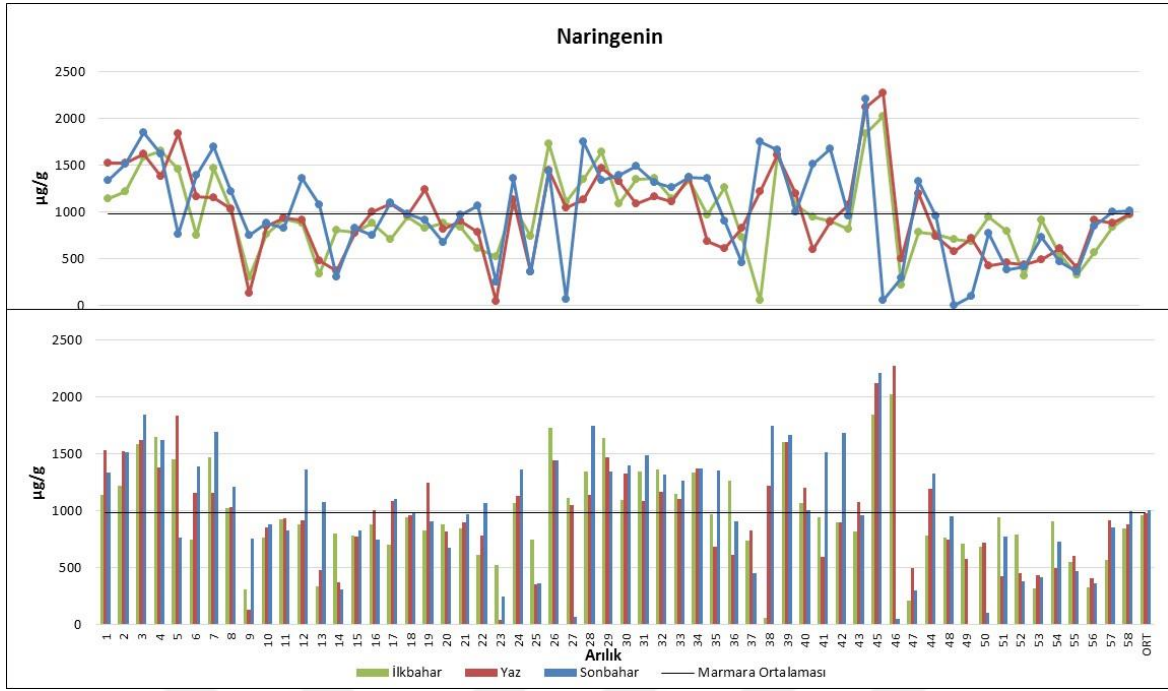
EK6 Marmara bölgesindeki apigenin düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



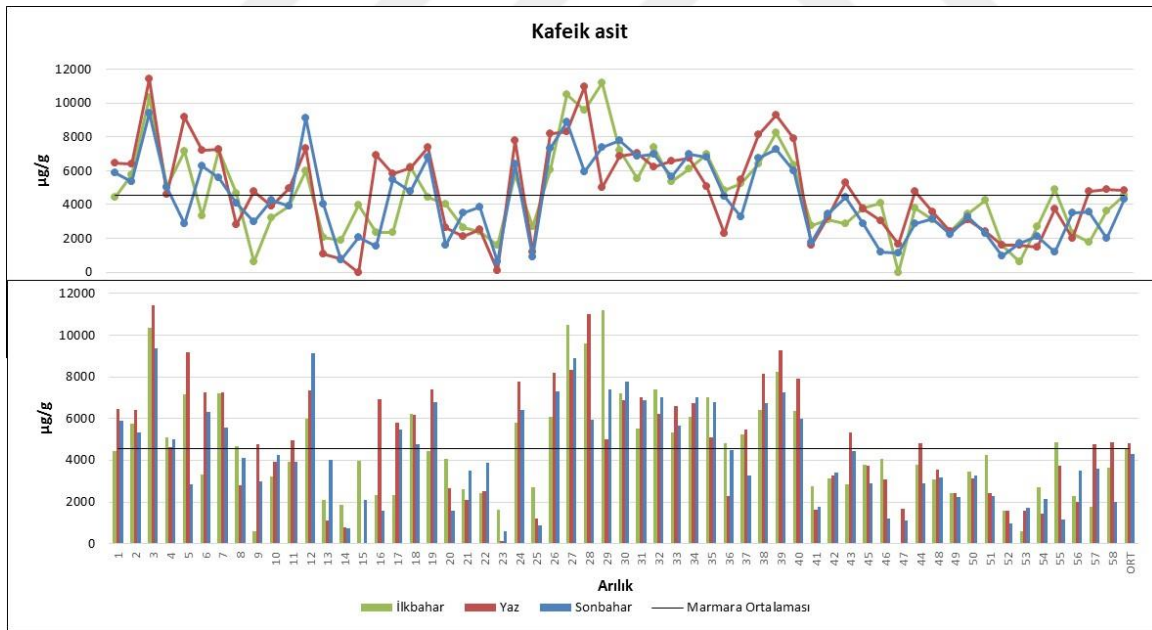
EK7 Marmara bölgesindeki luteolin düzeyinin aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



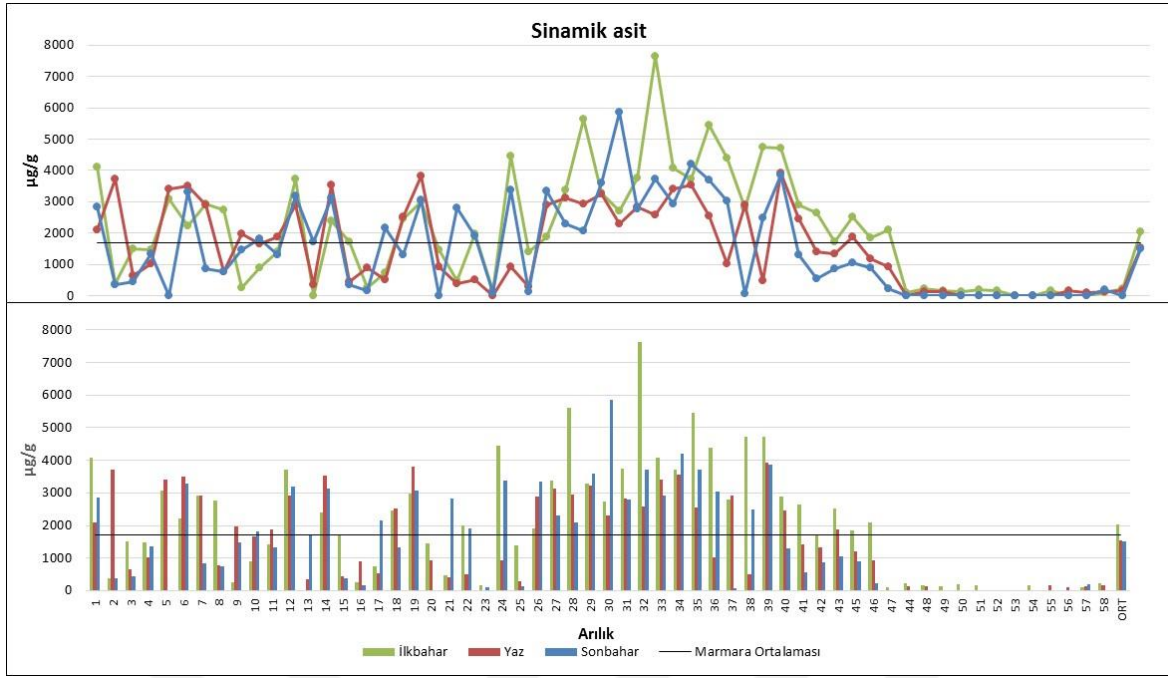
EK8 Marmara bölgesindeki pinosembrin düzeyinin aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



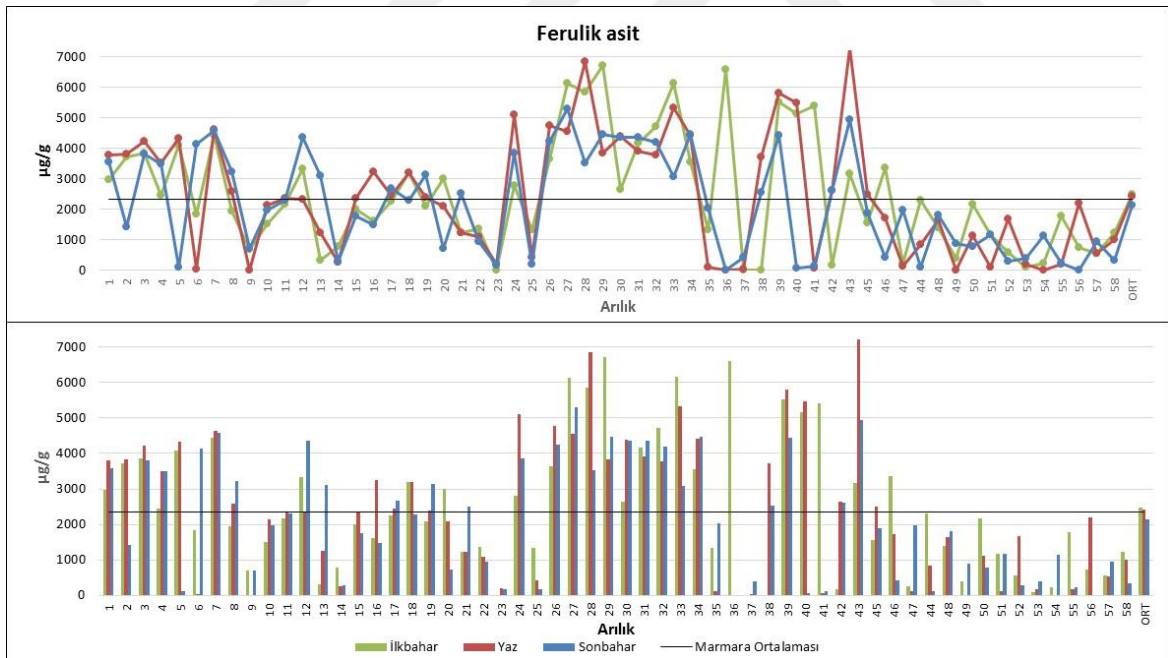
EK9 Marmara bölgesindeki naringenin düzeyinin aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



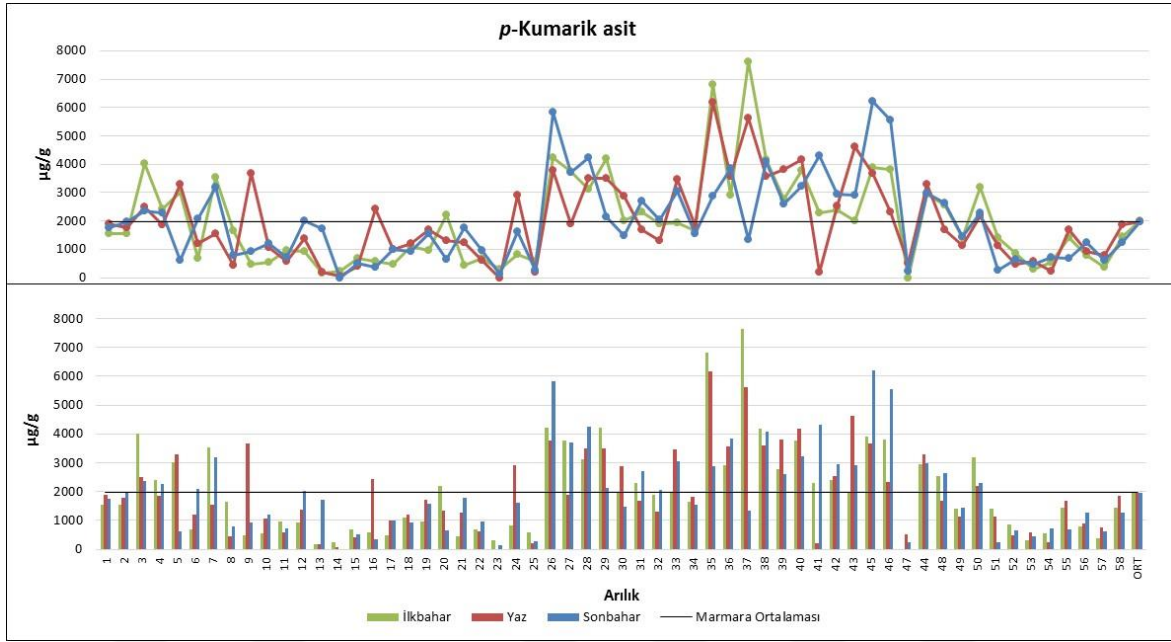
EK10 Marmara bölgesindeki kafeik asit düzeyinin aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



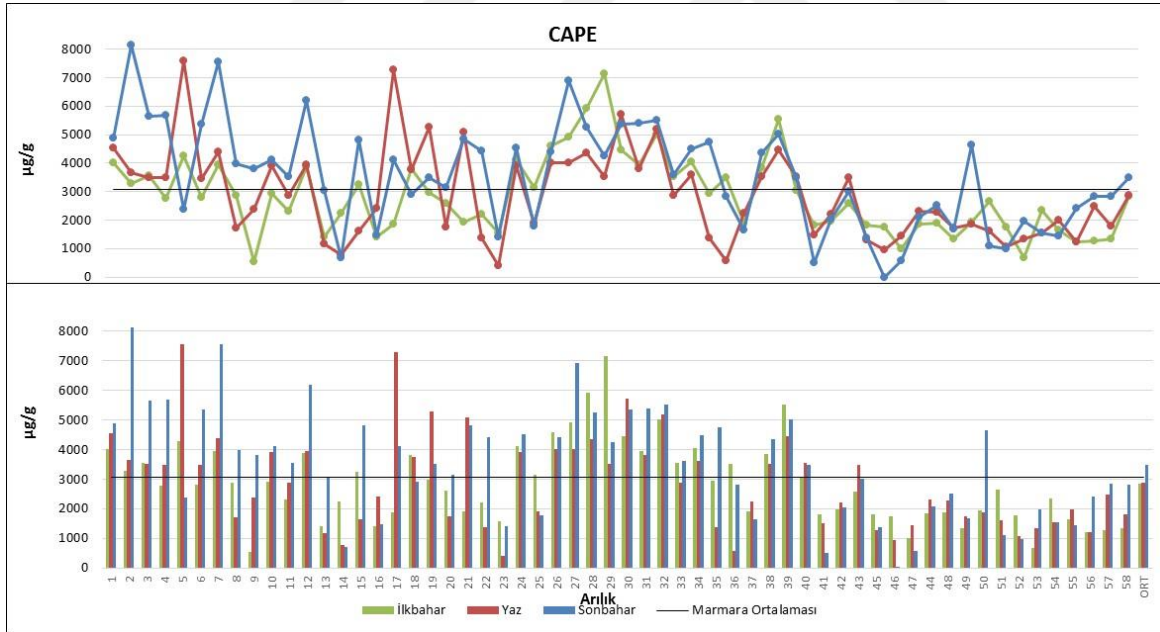
EK11 Marmara bölgesindeki sinamik asit düzeyinin arıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



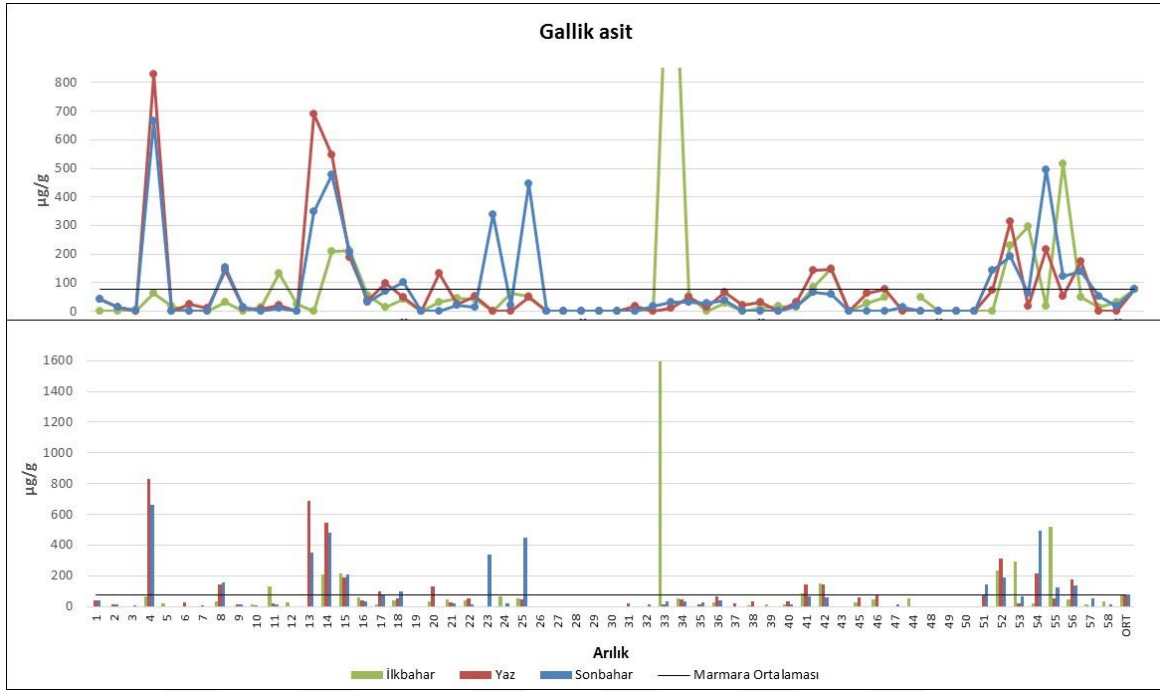
EK12 Marmara bölgesindeki ferulik asit düzeyinin arıklara, arıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



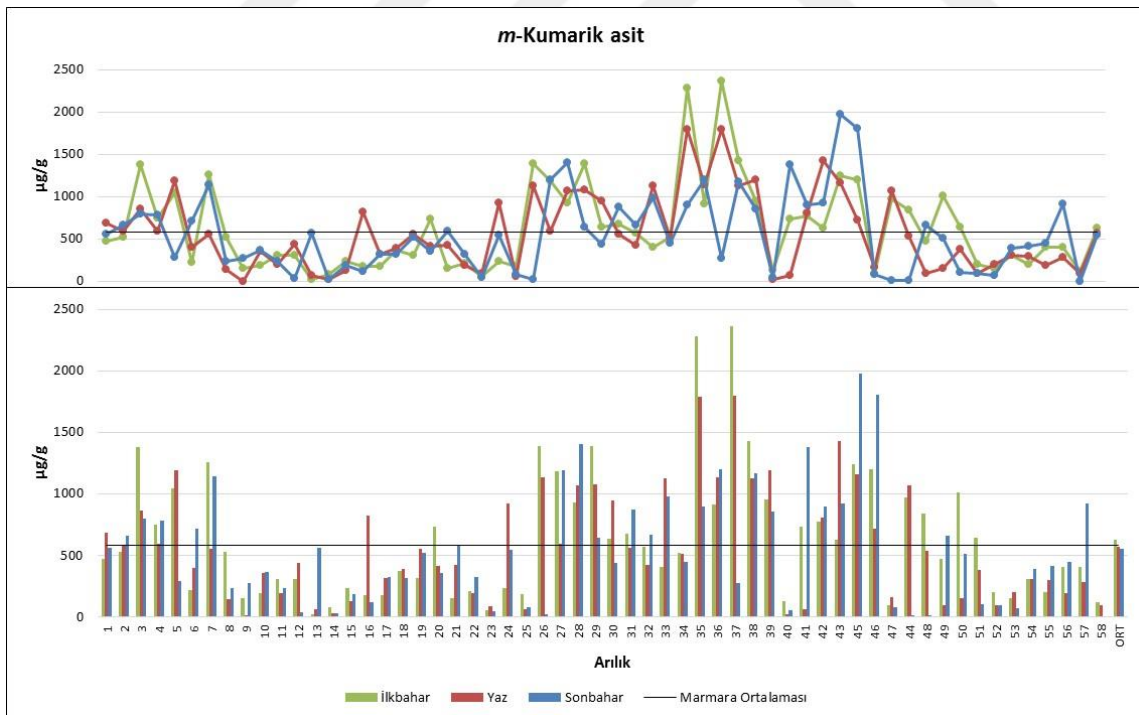
EK13 Marmara bölgesindeki *p*-kumarik asit düzeyinin aralıklara, aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirilmesi.



EK14 Marmara bölgesindeki CAPE düzeyinin aralıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirilmesi.



EK15 Marmara bölgesindeki gallik asit düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.



EK16 Marmara bölgesindeki *m*-kumarik asit düzeyinin arılıklara, mevsim ve yüksekliğe göre değerlendirmesi.

8. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılabilmesi için bana önemli katkılar sağlayan çok sayıda kişi oldu. Bu kişilerin bazıları çalışmam sırasında önemli destekler sağlarken, bazıları da akademik anlamda var oluşumun temellerini attılar.

Doktora tez sürecinde her aşamasında bilgi ve deneyimini esirgemeyen maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ'a ve diğer hocalarım Prof.Dr. Songül SONAL ve Doç. Dr. Murat CENGİZ'e akademik hayatımın şekillenmesinde ve tez sürecinde gösterdikleri her türlü destek için öncelikle teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmanın kurgulanmasında yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Levent AYDIN, arılıkların belirlenmesinde destek sağlayan Dr. Ertan GÜNEŞ, Mustafa CİVAN, İsmail KUMRU, Balıkesir Arıcılar Birliği Başkanı Atilla SEVİM, arıcı Mustafa HIDIR, Çanakkale Arıcılar Birliği Başkanı Cahit İLERİ, Kırklareli Arıcılar Birliği Başkanı Rıdvan ULUS, İstanbul Arıcılar Birliği Başkan yardımcısı Ayhan ARSLANAL, Sakarya Arıcılar Birliği Başkanı Mustafa OR ve başkan yardımcısı Şenol KARACAN, Kocaeli Arıcılar Birliği Başkanı Hüseyin YILMAZ, Yalova Arı Yetiştiricileri Birliği Birlik Danışmanı Mürşit KORKUT, Bilecik Arıcılar Birliği Başkanı Arif UYSAL ve kovanlarını bize kullanıma açan fedakar ve misafirperver arıcılarımız Sebahattin YILMAZ, Gülseher BİLGİN, Levent ÇETME, Nazmi CENGİZ, Mehmet CİVAN, Kerim TANRIKULU, Ahmet TURGUT, Zeynullah SOYLU, Fuat KANSU, Ali Osman ÇORUK, Erdoğan ATLI, Veysel KARANIYIĞİT, İskender GÜRVARDA, Erol MANDIRALI, Hüseyin YALÇINKAYA, Ferhat SIKAN, Necati İLHAN, Halil EMİR, Hasan ABACI, Veysel ÖZDEMİR, İsmail BAY, Mustafa KAYNAK, Rasim BEYOĞLU, Rasim SEVİM, Emin UÇKAN, Hüseyin KÖSE, Mehmet UYAR, İsmail DAĞGEZEN, Yüksel ERDEN, Mehmet-Zeynep İPEK, Ramazan KUŞGÖZ, Hasan YILMAZ, Ali ÖRÜNÇ, Hasan AKDOĞAN, Bahtiyar AKÇAPINAR, Kamber CERRAH, Şevki SAMUR, İsmet KARADUMAN, Mümin GÜR, Hakan TÜRKOĞLU, BİLGİN ÖZDEN, Hüseyin SALİ, Çetin YALÇIN, Metin BOZ, Hakan VARDAR, Yavuz OLUR, Hüseyin UĞURLU, Raif ÇINAR, Musa VATANSEVER, Şevki YAŞİN, Mustafa BUĞDAYCI, Ersen BAŞAR, Sadık BABAOĞLU, Mirsat TÜRKER, Kemal ŞAFAK, İbrahim ÇELİK, Şenol KARACAN, Uğur BEĞDET, Abdülaziz BECERİKLİ, Murat DANDAN, Ahmet TURHAN, Ali FİDAN, Hüseyin İÇER, Şemsettin

ÇETİN, Mustafa ALAYBEYOĞLU, Mustafa-Nazmiye KAYAR, Mustafa YILDIZ, Arif UYSAL ve Ertan BULUT'a çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan arkadaşım Tuğba TAŞOVA, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarı olanaklarını kullanmamıza izin veren Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL ve cihazların kullanımında yardımcı olan Kimyager Sami AYDIN, İstanbul Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsünde Laboratuvarı ve cihazları kullanımımıza açan Müdür Muhammet AKSİN, Toksikoloji Laboratuvarı şefi Hasan Hüseyin ÜNAL, Doping Laboratuvarı şefi Erol KABİL, metotların hazırlanması ve numunelerin analizi ve değerlendirmesinde gece gündüz yanımda olan ve bu tezde büyük emeği sevgili abim Metin YILDIRIM, İstatistik analiz ve değerlendirmelerimi yapan hocam Doç. Dr. Abdulkadir ORMAN'a çok teşekkür ediyorum.

Son olarak doktora hayatımın her aşamasında maddi manevi destekleri ile sürekli yanımda olan Aileme, dostum Eray ASARLI, yeğenim Ahmet GEZEN ve Sibel GÖLEMEN'e çok teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Ali SORUCU

9. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1983 Antalya ili Korkuteli ilçesi, Yeşilyayla beldesinde, doğdum. İlköğretimimi Yeşilyayla ilköğretim okulunda tamamladım. Korkuteli lisesinden 2000 yılında mezun olduktan sonra 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner fakültesini kazandım. 2006 yılında lisans eğitim ve öğrenimimi tamamladım. 2008 yılında, Aydın Adnan Menderes Veteriner Fakültesi Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora başladım ve 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalına geçiş yaptım, 2013 yılında aynı anabilim dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım. Doktora eğitimim süresinde; *Escherichia coli*'de Florokinolon Farmakodinamiğinin Araştırılması (TÜBİTAK 100O478), Antibiotic Transport and Efflux: New Strategies to Combat Antibiotic Resistance (ATENS), COST Action BM0701, Marmara Bölgesindeki Propolislerin Fenolik Bileşik İçeriği ve Antimikrobiyal Fenolik Bileşiklerin Miktarının Mevsim ve Rakım Farkına Bağlı Olarak İncelenmesi BAB (UAP-(V) 2012/12), Bursa'daki Propolisler'de Antibakteriyel ve Diğer Farmakolojik Etkili Fenolik Maddeler ve Miktarlarının Rakım Farkı ve Mevsimsel Değişime Bağlı Olarak Belirlenmesi TÜBİTAK Hızlı Destek Projesi (112O017), Bazı Antimikrobiyal İlaç Kalıntılarının Dana ve İneklerin Kesim Öncesi Biyolojik Örneklerinde (ağız sıvısı, dışkı, kan) ve Kesim Sonrası Bazı Dokularında Biochip Array Tekniği ve HPLC ile Karşılaştırmalı Belirlenmesi BAB Üniversite ve Sektör İşbirliği Projesi ÜSİP (V)-2014/8 projelerinde görev aldım.