

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

GIDA GÜVENLİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİTLİS VE AĞRI'DAN ELDE EDİLEN PROPOLİS VE POLENLERİN
ANTİKANDİDAL AKTİVİTESİ

Neşe ÇAĞDAŞ

ŞUBAT 2022

GIDA GÜVENLİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİTLİS VE AĞRI'DAN ELDE EDİLEN PROPOLİS VE POLENLERİN ANTİKANDİDAL
AKTİVİTESİ

Hazırlayan
Neşe ÇAĞDAŞ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Seda OĞUR

Jüri Üyeleri
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Şamil ARGUN
Dr. Öğr. Üyesi Seda OĞUR
Dr. Öğr. Üyesi Necla ÖZDEMİR ORHAN

ŞUBAT 2022

BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre hazırlamış olduğum “Bitlis ve Ağrı’da Elde Edilen Propolis ve Polenlerin Antikandidal Aktivitesi” adlı tezimin özgün bir çalışma olduğunu, tez hazırlanırken tüm aşamalarda bilimsel etik ilkelerine uygun davrandığımı, tez kapsamında sunulan tüm verileri bilimsel etik ilkelerine uygun elde ettiğimi, tezde faydalandığım tüm eserlere atıf yaptığımı ve kaynaklar kısmında bu eserleri gösterdiğimi beyan ederim. 15/01/2022

Neşe ÇAĞDAŞ

ÖZET

BİTLİS VE AĞRI'DAN ELDE EDİLEN PROPOLİS VE POLENLERİN ANTİKANDİDAL AKTİVİTESİ

Neşe ÇAĞDAŞ

Yüksek Lisans Tezi

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Gıda Güvenliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Seda OĞUR

Şubat 2022, 157 sayfa

Patojenlerin geliştirdiği antibiyotik dirençlilik sebebiyle artan ilgiyle araştırılan doğal maddelerin başında yer alan arı ürünlerinden propolis ve polen, dirençli patojenlere karşı kullanılan geleneksel antimikrobiyal ajanlardandır. Yürütülen tez çalışmasında Bitlis ve Ağrı'dan elde edilen propolis ve polen numunelerinin *Candida* türleri (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) üzerindeki antikandidal aktivitesinin disk difüzyon testi ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) testi ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Propolis ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı gösterdiği antikandidal aktivitenin polen ekstraktlarının gösterdiği antikandidal aktiviteden daha etkin olduğu gözlemlenmiştir. Ağrı'dan elde edilen propolis ekstraktlarının (1. numune hariç) çoğu konsantrasyonunun *C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde benzer etkinlikte inhibisyon zonu oluşturduğu saptanmıştır. Disk difüzyon testi sonuçlarına göre Ağrı'dan elde edilen polen numunelerinin Bitlis'ten elde edilen polen numunelerine göre daha etkin antikandidal aktivite gösterdiği belirlenirken MİK ve minimum fungisidal konsantrasyonu (MFK) değerlerinin birbirine daha yakın olduğu bulunmuştur. En büyük inhibisyon zonunu ($26,00 \pm 1,41$ mm) Bitlis'ten elde edilen 4. propolis numunesi *C. parapsilosis* üzerinde göstermiştir. Her iki ilden elde edilen polen ekstraktlarının %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *Candida* türleri üzerinde $7,00 \pm 0,00$ - $11,00 \pm 1,41$ mm inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür. Propolis ve polen ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı gösterdiği MİK değerlerinin sırasıyla; $0,000975$ - $0,125$ µL/mL ve $0,125$ - $0,25$ µL/mL, MFK değerlerinin sırasıyla; $0,000975$ - $0,25$ µL/mL ve $0,25$ - $0,5$ µL/mL olduğu belirlenmiştir. Sonuç

olarak; propolis ve polen numunelerinin antikandida aktivitesinin ortaya konması sayesinde bu arı ürünlerinden hem fungistatik hem de fungisidal olarak yararlanılabileceği, antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki gösterebileceği ve giderek artan antimikrobiyal dirençlilik karşısında tamamlayıcı bir ajan olarak potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Propolis, Polen, Antikandida aktivite, İnhibisyon zonu, Minimum inhibitör konsantrasyonu.



ABSTRACT

ANTICANDIDAL ACTIVITY OF PROPOLIS AND POLLEN OBTAINED FROM BITLIS AND AĞRI

Neşe ÇAĞDAŞ

Master Thesis

Bitlis Eren University Graduate Education Institute

Department of Food Safety

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Seda OĞUR

February 2022, 157 pages

Propolis and pollen, which are among the natural substances researched with increasing interest due to antibiotic resistance developed by pathogens, are traditional antimicrobial agents used against resistant pathogens. In the conducted thesis study was aimed to determine the anticandidal activities of propolis and pollen samples, obtained from Bitlis and Ağrı, against *Candida* species (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) by disk diffusion test and the minimum inhibitory concentration (MIC) test. It was observed that the anticandidal activity of propolis extracts was higher than the pollen extracts against *Candida* species. It was determined that most concentrations of propolis extracts (except for the 1st sample) obtained from Ağrı presented similar inhibition zones against other *Candida* species except *C. albicans*. According to the results of the disc diffusion test, it was determined that the pollen samples obtained from Ağrı showed higher anticandidal activity than the pollen samples obtained from Bitlis, while the MIC and minimum fungicidal concentration (MFC) values were found to be closer to each other. It was seen that the 4th propolis sample obtained from Bitlis showed the greatest inhibition zone (26.00 ± 1.41 mm) against *C. parapsilosis*. 100% and 75% concentrates of the pollen extracts from both provinces formed the inhibition zone of 7.00 ± 0.00 - 11.00 ± 1.41 mm against *Candida* species. It was determined that MIC values of propolis and pollen extracts against *Candida* species were 0,000975-0,125 $\mu\text{L/mL}$ and 0,125-0,25 $\mu\text{L/mL}$, respectively and MFC values of the extracts were 0,000975-0,25 $\mu\text{L/mL}$ and 0,25-0,5 $\mu\text{L/mL}$, respectively. Consequently, these results showed that the propolis and pollen samples can be used as both

fungistatic and fungicidal, they can show synergistic effects when combined with antibiotics, and they have the potential to be used as a complementary agent for increasing antimicrobial resistance.

Keywords: Propolis, Pollen, Anticandidal activity, Inhibition zone, Minimum inhibitory concentration.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sırasında, tez konusunun belirlenmesinden başlayarak son aşamaya kadar her konuda yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda OĞUR'a teşekkür ederim.

Candida türlerinin temin edilmesinde yardımcı olan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Emrah AY'a ve Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programında görevli Öğr. Gör. Dr. İbrahim Halil ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca her daim bana destek olan, annem Afiye ÇAĞDAŞ'a babam Sıddık ÇAĞDAŞ'a, kardeşim Emine'ye ve abim Bayram'a teşekkürü borç biliyor, bu çalışmayı onlara ithaf ediyorum.

ÖNSÖZ

Propolis; arıların ağaçların kabukları ve yapraklarından, bitkilerin filiz ve tomurcuklarından topladığı mumlu ve reçineli maddelerin kendi tükürüğünde bulunan enzimler aracılığıyla biyokimyasal olarak dönüşmesi sonucunda oluşmaktadır. Arı poleni; genç bal arıları tarafından yapılan, arının gün boyunca topladığı ve kanatlarında biriktirdiği çiçekli bitkilerin erkeklik organlarında oluşan çiçek polenlerinin kovanında bir araya getirmesi yoluyla ortaya çıkan polen türüdür. Propolis, polen ve arı ürünlerinin çoğu insanların ihtiyaç duyduğu tüm besinleri ve biyolojikçe aktif birçok bileşeni bir arada içerdikleri için doğanın en değerli besinleri olarak kabul edilmektedirler. Propolis ve polen antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, antitümör, immunostimülatör, anestezik, antiseptik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahiptir. Bu nedenle apiterapi, biyokozmetik ve farmkoloji alanlarında yoğun olarak kullanılmaktadır. *Candida* türlerinin çoğu (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*) bazı kritik hastalıklarda en belirgin patojendirler. Propolis ve polenin *Candida* türleri üzerinde intibe edici etkileri bulunduğundan alternatif tıp uygulamalarından biri olan apiterapide önemli bir yere sahiptirler. Yürütülen bu tez çalışmasıyla Bitlis ve Ağrı illerinden elde edilen propolis ve polenlerin antikandidal aktivitesi ortaya konularak akademik literatüre katkı sunulması hedeflenmiştir.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Arı Ürünleri ve Özellikleri	3
1.1.1. Bal	3
1.1.1.1. Balın Çeşitleri	4
1.1.1.2. Balın Fiziksel Özellikleri	5
1.1.1.3. Balın Kimyasal Özellikleri	6
1.1.1.4. Balın Biyolojik Özellikleri	8
1.1.1.4.1. Balın Antimikrobiyal Aktivitesi	8
1.1.1.4.2. Balın Antioksidan Aktivitesi	10
1.1.1.4.3. Balın İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	12
1.1.2. Arı Sütü	14
1.1.2.1. Arı Sütünün Fiziksel Özellikleri	14
1.1.2.2. Arı Sütünün Kimyasal Özellikleri.....	15
1.1.2.3. Arı Sütünün Biyolojik Özellikleri	15
1.1.2.3.1. Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesi	16
1.1.2.3.2. Arı sütünün Antioksidan Aktivitesi	16
1.1.2.3.3. Arı Sütünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri.....	17
1.1.3. Arı Zehiri (Apitoksin).....	18
1.1.3.1. Arı Zehirinin Fiziksel Özellikleri	19
1.1.3.2. Arı Zehirinin Kimyasal Özellikleri	19
1.1.3.3. Arı Zehirinin Biyolojik Özellikleri	21
1.1.3.3.1. Arı Zehirinin Antimikrobiyal Aktivitesi	21
1.1.3.3.2. Arı Zehirinin Antioksidan Aktivitesi	22

1.1.3.3.3. Arı Zehirinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	22
1.1.4. Arı Ekmeği (Perga).....	23
1.1.4.1. Arı Ekmeğinin Fiziksel Özellikleri	24
1.1.4.2. Arı Ekmeğinin Kimyasal Özellikleri	24
1.1.4.3. Arı Ekmeğinin Biyolojik Özellikleri	25
1.1.4.4. Arı Ekmeğinin Antimikrobiyal Aktivitesi	26
1.1.4.5. Arı Ekmeğinin Antioksidan Aktivitesi	27
1.1.4.6. Arı Ekmeğinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	28
1.1.5. Balmumu	29
1.1.5.1. Balmumunun Fiziksel Özellikleri	29
1.1.5.2. Balmumunun Kimyasal Özellikleri	30
1.1.5.3. Balmumunun Biyolojik Özellikleri	31
1.1.5.3.1. Balmumunun Antimikrobiyal Aktivitesi	31
1.1.5.3.2. Balmumunun Antioksidan Aktivitesi	32
1.1.5.3.3. Balmumunun Sağlık Üzerine Etkileri	33
1.1.6. Apilarnil	34
1.1.6.1. Apilarnilin Fiziksel Özellikleri	35
1.1.6.2. Apilarnilin Kimyasal Özellikleri	35
1.1.6.3. Apilarnilin Biyolojik Özellikleri	36
1.1.6.3.1. Apilarnilin Antimikrobiyal Aktivitesi	37
1.1.6.3.2. Apilarnilin Antioksidan Aktivitesi	37
1.1.6.3.3. Apilarnilin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri	38
1.1.7. Propolis	40
1.1.7.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri	41
1.1.7.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri	42
1.1.7.3. Propolisin Biyolojik Özellikleri	43
1.1.7.3.1. Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesi	44
1.1.7.3.2. Propolisin Antioksidan Aktivitesi	48
1.1.7.3.3. Propolisin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	49
1.1.8. Polen.....	52
1.1.8.1. Polenin Fiziksel Özellikleri	52
1.1.8.2. Polenin Kimyasal Özellikleri	53
1.1.8.3. Polenin Biyolojik Özellikleri.....	54
1.1.8.3.1. Polenin Antimikrobiyal Aktivitesi	54

1.1.8.3.2. Polenin Antioksidan Aktivitesi	55
1.1.8.3.3. Polenin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	56
1.2. <i>Candida</i> spp. ve Önemi	57
1.2.1. <i>Candida albicans</i>	58
1.2.2. <i>Candida glabrata</i>	59
1.2.3. <i>Candida kefir</i>	60
1.2.4. <i>Candida krusei</i>	61
1.2.5. <i>Candida parapsilosis</i>	62
1.2.6. <i>Candida tropicalis</i>	63
1.3. Araştırma İllerinin Arı Ürünleri Potansiyeli	64
1.3.1. Bitlis	64
1.3.2. Ağrı.....	65
2. MATERYAL VE YÖNTEM	67
2.1. Materyal	67
2.1.1. Propolis ve Polen Numunelerinin Temini	67
2.1.2. Mikroorganizmaların Temini	67
2.1.3. Besiyerleri ve Antibiyotik Disklerin Temini.....	67
2.2. Yöntem	68
2.2.1. Propolis ve Polen Ekstraktlarının Hazırlanması.....	68
2.2.2. Mikroorganizmaların Canlandırılması ve İnokulum Stoğunun Hazırlanması	69
2.2.3. SDA Besiyeri Petrilerinin, Propolis ve Polen Ekstraktlarından Konsantratların Hazırlanması	70
2.2.4. Disk Difüzyon Testi	71
2.2.5. Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi	72
2.2.6. İstatistiksel Analizler.....	74
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	75
3.1. Propolis Ekstraktlarının Antikandidal Aktivitesi	75
3.2. Polen Ekstraktlarının Antikandidal Aktivitesi	103
4. SONUÇ	124
5. KAYNAKLAR	126
ÖZGEÇMİŞ	157

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

Sayfa

1.1. Balın kimyasal bileşimi	6
1.2. Balın antioksidan aktivite göstermesini sağlayan maddeler	11
1.3. Arı sütünün kimyasal bileşimi	15
1.4. Arı zehirinin kimyasal bileşeni	20
1.5. Erciyes Üniversitesinde üretilen perganın besin içeriği	25
1.6. Balmumunun içeriğinde bulunan maddeler	31
1.7. Erciyes Üniversitesinde üretilen apılarnilin besin elementi içeriği	36
1.8. Propolisin içeriğinde bulunan maddeler ve oranları	42
1.9. Propolisin etki ettiği mikroorganizmalar	45
1.10. Polenin içerdiği bazı bileşenler	57
1.11. Polenin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bakteri ve maya türleri	55
1.12. Bazı <i>Candida</i> türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar	73
2.1. Propolis ve polen numunelerinin ekstraktlarının kodları	68
2.2. Makrodilüsyon yöntemindeki tüp içeriklerinin konsantrasyonları	73
3.1. Propolis ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları	74
3.2. Propolis ekstraktlarının MİK değerleri	90
3.3. Propolis ekstraktlarının MFK değerleri	95
3.4. Polen ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları	102
3.5. Polen ekstraktlarının MİK değerleri	113
3.6. Polen ekstraktlarının MFK değerleri	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa
1.1. Bazı bal çeşitleri	4
1.2. Arı sütünün yapısı	14
1.3. Arı zehirinin yapısı	19
1.4. Petekteki perga yığınlarının genel görünümü	24
1.5. Bal mumunun yapısı	30
1.6. Apilarnilin elde edildiği arı larvalarının yapısı	35
1.7. Propolisin yapısı	72
1.8. Polenin yapısı	53
1.9. <i>C. albicans</i> 'ın taramalı elektron mikrografı	59
1.10. CHROMagarda gelişen <i>C. glabrata</i> 'nın mikroskopik görüntüsü	60
1.11. <i>C. kefir</i> 'in taramalı elektron mikrografı	61
1.12. <i>C. krusei</i> 'nin üç oral izolatinin taramalı elektron mikrografı	61
1.13. <i>C. parapsilosis</i> 'in gram boyamadaki mikroskopik görüntüsü	62
1.14. CHROMagarda gelişen <i>C. tropicalis</i> 'in mikroskopik görüntüsü	63
2.1. Propolis ve polenlerin ekstrakte edilmesi	67
2.2. Mikroorganizmaların canlandırılması	69
2.3. Propolis ve polen ekstraktlarının konsantratları	69
2.4. İnokulum stoklarından SDA besiyerine inokulasyon	70
2.5. Numunelerin disklerle emdirilmesi ve disklerin yerleştirilmesi	71
2.6. Makrodilüsyonların hazırlanması	72
2.7. İnkübasyonu biten makrodilüsyonların SDA besiyerine ekimi	72
3.1. Propolis ekstraktlarının <i>C. albicans</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	84
3.2. Propolis ekstraktlarının <i>C. glabrata</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	85
3.3. Propolis ekstraktlarının <i>C. kefir</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	86
3.4. Propolis ekstraktlarının <i>C. krusei</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	87
3.5. Propolis ekstraktlarının <i>C. parapsilosis</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	88
3.6. Propolis ekstraktlarının <i>C. tropicalis</i> üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	89
3.7. Etil alkol ve Flukonazole'un <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları	90
3.8. <i>C. albicans</i> 'a ve <i>C. tropicalis</i> 'e karşı en düşük MİK değerine sahip olan propolis ekstraktları	94

3.9. Propolis ekstraktlarının <i>C. tropicalis</i> 'e karşı gösterdiği MFK değerleri.....	97
3.10. Propolis ekstraktlarının <i>C. albicans</i> 'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	99
3.11. Propolis ekstraktlarının <i>C. glabrata</i> 'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	99
3.12. Propolis ekstraktlarının <i>C. kefir</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	100
3.13. Propolis ekstraktlarının <i>C. krusei</i> 'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	100
3.14. Propolis ekstraktlarının <i>C. parapsilosis</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	101
3.15. Propolis ekstraktlarının <i>C. tropicalis</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	101
3.16. APL1 ve APL2 ekstraktlarının <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları	108
3.17. APL3 ve APL4 ekstraktlarının <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları	109
3.18. APL5 ve BPL1 ekstraktlarının <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları	110
3.19. BPL2 ve BPL3 ekstraktlarının <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları	111
3.20. BPL4 ve BPL5 ekstraktlarının <i>Candida</i> türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları	112
3.21. Polen ekstraktlarının <i>C. albicans</i> 'a karşı etkili oldukları MİK ve MFK değerleri	116
3.22. Polen ekstraktlarının <i>C. albicans</i> 'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	117
3.23. Polen ekstraktlarının <i>C. glabrata</i> 'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	117
3.24. Polen ekstraktlarının <i>C. kefir</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	118
3.25. Polen ekstraktlarının <i>C. krusei</i> 'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	118
3.26. Polen ekstraktlarının <i>C. parapsilosis</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	119

3.27. Polen ekstraktlarının <i>C. tropicalis</i> 'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim	119
---	-----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

10-HDA	10-hidroksi-2-dekanoik asit
ABTS	2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)
AAE	Askorbik asit eşdeğeri
AIDS	Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu
APL1	Ağrı polen numunesi 1
APL2	Ağrı polen numunesi 2
APL3	Ağrı polen numunesi 3
APL4	Ağrı polen numunesi 4
APL5	Ağrı polen numunesi 5
APR1	Ağrı propolis numunesi 1
APR2	Ağrı propolis numunesi 2
APR3	Ağrı propolis numunesi 3
APR4	Ağrı propolis numunesi 4
APR5	Ağrı propolis numunesi 5
ATCC	Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu
BPL1	Bitlis polen numunesi 1
BPL2	Bitlis polen numunesi 2
BPL3	Bitlis polen numunesi 3
BPL4	Bitlis polen numunesi 4
BPL5	Bitlis polen numunesi 5
BPR1	Bitlis propolis numunesi 1
BPR2	Bitlis propolis numunesi 2
BPR3	Bitlis propolis numunesi 3
BPR4	Bitlis propolis numunesi 4
BPR5	Bitlis propolis numunesi 5
°C	Derece Celsius
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
CAPE	Kafeik asit fenetil ester
CE	Kateşin
Cu	Bakır
CUPRAC	Bakır(II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite

dk	Dakika
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrihidrazil
EA	Etil alkol
EEP	Etanolik propolis ekstraktı
Fe	Demir
FeSO ₄ .7H ₂ O	Demir sülfat heptahidrat
FK	Flukonazole
FRAP	Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite
GAE	Gallik asit eşdeğeri
g	Gram
gag	Grup spesifik antijen
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HMF	Hidroksoimetil furfural
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IBM	International Business Machines
IC ₅₀	Maksimum inhibitör konsantrasyonu
IgG	Geç cevap antikoru
IgM	Erken evre antikoru
K	Potasyum
kg	Kilogram
kcal	Kilo kalori
kob	Koloni oluşturan birim
L	Litre
MFK	Minimum fungusidal konsantrasyonu
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
mL	Mililitre
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyonu
µL	Mikrolitre
mm	Milimetre
Mn	Mangan
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit

MRSA	Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
mTOR	Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
Na	Sodyum
nm	Nanometre
ORAC	Oksijen radikal absorbands kapasitesi
P	Fosfor
p	Anlamlılık değeri
pH	Potansiyel hidrojen
QE	Kuersetin eşdeğeri
Q-TOF-MS	Dört kutuplu uçuş süreli-kütle spektrometresi
RNA	Ribonükleik asit
SDA	Sabouraud dextrose agar
SDB	Sabouraud dextrose broth
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TEAC	Trolox eşdeğer antioksidan kapasite
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
w	Ağırlık
v	Hacim
VP	Ventrikülo-peritoneal
Zn	Çinko

1. GİRİŞ

İnsanlarda ve hayvanlarda ayırım gözetmeksizin antibiyotik kullanımının kaçınılmaz bir sonucu (Santos, 2004) olarak insan ve hayvan patojenlerinin antibiyotiklere direncinin biyolojik evrimin en iyi belgelenmiş vakalarından birisi olduğu, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkileyen ve dünya genelinde Halk Sağlığının karşı karşıya olduğu temel sorunu teşkil ettiği (Davies ve Davies, 2010) belirtilmektedir.

Baquero ve Blázquez (1997) özellikle ilaç endüstrisi tarafından yürütülen yoğun araştırmalara rağmen, yeni bir antibiyotik sınıfının keşfedilmediği gerçeği göz önüne alındığında, antibiyotik öncesi bir döneme geri dönüş tehlikesinin olacağı yorumunu yapmıştır.

Bitkiler, bitkisel ürünler de dahil olmak üzere doğal kaynaklar bazında yeni antimikrobiyal maddelerin araştırılması ve propolis ve polen gibi arı ürünleri ilaç firmaları tarafından büyük önem kazanmıştır (Pascoal vd., 2014). Bu durum, dirençli patojenlere karşı geleneksel antimikrobiyal ajanların bir tamamlayıcı olarak potansiyelini daha da vurgulamaktadır (Soares de Arruda vd., 2020).

Propolis, kovandaki işçi arılar tarafından çeşitli türdeki bitkilerin kabuk, tomurcuk, yaprak vb. kısımlarından toplanarak oluşturulmaktadır. Suda çözünmeyen ve oda sıcaklığında yarı katı halde bulunan bu madde; mumsu, reçineli, keskin ve güzel kokuludur (Hepşen vd., 1996).

Polen, bal arılarının erkek çiçeklerden topladığı tozdur. Polenin genel bileşiminde; %55 karbonhidrat, %35 protein (22 tip amino asit, doğal hormonlar, enzimler ve koenzimler), %3 vitamin ile mineral (yüksek düzeyde B vitamini, beta karoten, askorbik asit, selenyum, E vitamini, flavonoid, likopen, 27 çeşit madensel tuz) ve %2 yağ asiti (linoleik asit, araşidonik asit ve pentatonik asit) bulunmaktadır (Öztürk, 2012).

Kovan içindeki sıcaklığın 34 °C ve nem oranının %40-65 olması funguslar, bakteriler ve virüsler açısından ideal bir ortam olmasını sağlamaktadır. Fakat propolisin antimikrobiyal özelliğinden dolayı mikroorganizmalar üreme şansı bulamazlar. Gün geçtikçe propolisin içeriği ve biyokimyasal özelliklerine olan ilgi artmakta; ayrıca farmakolojik özellikleri, yapısal özellikleri ve ekonomik değeri ile ilgili konular çalışılmaktadır (Markham vd., 1996; Kartal vd., 2003; Sarıkaya vd., 2012; Sıralı vd., 2016). Propolisin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antimutajenik, antioksidan, immunomodülatör, rejeneratif ve antikarsinojenik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Öztürk, 2012).

Arı polenin antibiyotiklere dirençli çeşitli mikroorganizmalar üzerinde gösterdiği antimikrobiyal aktivitesine dair kanıtlar içeren farklı çalışmalar (Tichy ve Novak, 2000; Abouda

vd., 2011; Morais vd., 2011; Fatrcová-Šramková vd., 2013) olsa da; bu çalışmaların sayısı propolisin antimikrobiyal aktivitesini gösteren çalışmaların (Amoros vd., 1994; Hegazi vd., 2000; Abd El Hady ve Hegazi, 2002; Uzel vd., 2005; Katircioglu ve Mercan, 2006; Ferreira vd., 2007; Temiz vd., 2011; Karadal ve Yıldırım, 2012; Orsi vd., 2012; Cornara vd., 2017; Aytekin vd., 2020) sayısından oldukça azdır.

Arı ürünlerinin antifungal aktivitesinin incelendiği son on yıldaki çalışmalara (Bayram vd., 2012; Erdem vd., 2012; Sav vd., 2013; Ertürk vd., 2014; Conora vd., 2017; Kim vd., 2017; Hudz vd., 2019; Farmanullah vd., 2020; Ghosh vd., 2020; Soares de Arruda vd., 2020; Szulc vd., 2020; Doğru vd., 2021; Mărgăoan vd., 2021) baktığımızda en çok incelenen ve en sık rastlanan *Candida* türünün patojen *C. albicans* olduğu görülmektedir. Ancak, *C. albicans*'ın dışında, içerisinde doku kültürlerinin (kan, idrar, gaita, apse, tırnak, beyin omurilik sıvısı vb.) de bulunduğu hastanelerdeki klinik doku örneklerinden izole edilen, *C. non-albicans* olarak da isimlendirilen birçok patojen *Candida* türü (*C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitania*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pelliculosa* ve *C. zeylanoides*) mevcuttur (Sav vd., 2013). Bu yüzden sadece *C. albicans* değil, diğer *Candida* türleriyle ilgili gerekli araştırmaların yapılması da hastalıkların tedavi aşamasında ortaya çıkabilecek antimikrobiyal direnç karşısında alınması gereken önlemlerin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Türkiye dünya genelinde önemli bir arı ürünleri üretim merkezi olarak görülmektedir. Türkiye’de tüm arı ürünlerinin biyolojik etkinliğiyle ilgili özelliklerinin tanınması, kullanım alanlarının artırılması ve daha bilinçli ve verimli bir şekilde kullanılması amacıyla bu alanda yapılacak olan nitelikli bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak günümüzde bal dışındaki diğer arı ürünlerine ilgili sektörlerde gereken önemin verildiğini söylemek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden propolis ve polen ile yürütülecek olan bütün bilimsel çalışmaların önemli bir misyonu bulunmaktadır.

Doğu Anadolu Bölgesi’nde yer alan Bitlis ve Ağrı illerinin sahip olduğu bitkisel flora burada yetişen arı ürünlerinin nitelikli özelliklere sahip olmasını sağlamaktadır (Çağlıyan, 2015). Bu illerde yetişen arı ürünlerinin antimikrobiyal aktivitesini gösteren bazı çalışmalar (Alan vd., 2014; Dayan ve Oğur, 2018; Dayan ve Oğur, 2019) yapılmış olsa da buradaki arı ürünlerinin hak ettiği değeri görebilmesi için ne yazık ki yetersiz kalmaktadır. Çin başta olmak üzere birçok gelişmiş ülkede arı ürünlerinin hastalıkların tedavisinde kullanıldığı apiterapi merkezleri varken; Türkiye’de henüz apiterapi uygulamalarına zemin hazırlayacak klinik çalışmalar bile etkin şekilde yapılmamaktadır (Öztürk ve Selçuk, 2016).

Doğal arı ürünlerinin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri; yapılarını oluşturan bileşenlere ve toplanıp üretildikleri bölgelere göre farklılıklara sahip olabilmektedir (Dığrak vd.,

1995; Kujumgiev vd., 1999; Bankova vd., 2000; Sforcin vd., 2000; Hegazi vd., 2000; Velikova vd., 2000b; Sforcin vd., 2001; Kartal vd., 2003; Silici ve Kaftanoğlu, 2003; Prytyk vd., 2003; Stepanović vd., 2003; Standifer, 2003; Kumazawa vd., 2004; Kosalec vd., 2005; Silici ve Kutluca, 2005; Kutluca vd., 2008; Estevinho vd., 2008; Darwish vd., 2009; Marghitas vd., 2009; Ioshida vd., 2010; Morais vd., 2011; Devarajan ve Venugopal, 2012; Khalil vd., 2012; Kaya vd., 2012; Freitas vd., 2013; Özcan ve Özlem, 2014; Spilioti vd., 2014; Tunca vd., 2015; Freires vd., 2016; Haghdooost vd., 2016; Cornora vd., 2017; Aytekin vd., 2020). Bu yüzden Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde edilen arı ürünlerinin, hatta birbirine oldukça yakın çevrelerden elde edilen arı ürünlerinin gösterdiği biyolojik aktivitelerde değişikliklere rastlanmaktadır.

Yürütülen tez çalışmasında; Bitlis ve Ağrı'dan elde edilen propolis ve polenlerin antikandidal aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Değişen iklim ve çevre koşulları da göz önünde bulundurularak güncel verilerin elde edilmesi arı ürünlerinin sıklıkla kullanıldığı ilaç, veteriner hekimlik, dişçilik, bitkisel üretim, gıda, kozmetik gibi çok sayıda sektör açısından büyük önem arz etmektedir.

Bu amaçla yürütülen tez çalışması ile Bitlis ve Ağrı illerinden elde edilen propolis ve polenlerin antikandidal aktivitesinin ortaya konulmasıyla, patojenlerin geliştirdiği antibiyotik dirençlilik karşısında söz konusu arı ürünlerinin tamamlayıcı bir antimikrobiyal ajan olarak potansiyele sahip olduğu gösterilerek bilimsel literatüre katkı sağlanmıştır.

1.1. Arı Ürünleri ve Özellikleri

Bu bölümde propolis ve polenin yanında, bal arıları tarafından üretilen diğer arı ürünlerinin (bal, arı sütü, arı zehiri, arı ekmeği, balmumu, apilarnil) fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinden (antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve sağlık üzerindeki etkileri) de bahsedilmiştir.

1.1.1. Bal

Çiçeklerdeki nektarların, bitkilerin ve bazı böceklerin salgılamış olduğu tatlı maddeler bal arıları tarafından toplanmaktadır. Daha sonra bal arıları topladıkları tatlı maddeleri hem kimyasal hem de fiziksel olarak bala dönüştürmektedir. Söz konusu bal, sarı ve tatlı olmakla birlikte koyu bir kıvama sahiptir. Bal elde edildiği kaynağa göre; monofloral (tek bir bitki veya çiçek türünden elde edilen) ve heterofloral (birden fazla bitki veya çiçek türünden elde edilen) olarak, mevsimine

göre; sonbahar balı, ilkbahar balı ve yaz balı olarak, elde edildiği bölgeye göre çöl balı, dağ balı olarak, sahip olduğu fiziksel duruma göre ise sıvı bal, yarı sıvı bal (granüle bal) veya petekli bal olarak ve son olarak balın hazırlandığı koşullara göre, yani peteğin sıkıştırılması veya santrifügasyon yöntemiyle elde edilme şekline göre de sınıflandırılmaktadır (Bonvehi vd., 2001; Erdoğan ve Erbilir, 2007; Karabagias vd., 2014).

1.1.1.1. Balın Çeşitleri

Bal, bal arılarının elde etmiş olduğu çiçek nektarının kaynağına göre; çiçek balı ve salgı balı olarak temelde iki gruba ayrılmaktadır. Çiçekli bitkilerin çiçek organlarında bulunan nektar, çiçek balının kaynağını oluşturmaktadır. Bu bitkilere örnek olarak yonca, pamuk, akasya, ıhlamur, turunçgiller ve kekik gösterilebilir (Mutlu vd., 2017).

Bitkilerin ve bitkilerin üzerinde yaşayan böceklerin salgısı ise salgı balının kaynaklarındandır. Çam, köknar, yaprak ve meşe balları buna örnek olarak gösterilebilir (Sunay ve Samancı, 2008; Karabagias vd., 2014). Bazı bal çeşitleri Şekil 1.1’de gösterilmiştir (Arı Zehri, 2021).



Şekil 1.1. Bazı bal çeşitleri

Halk tarafından isimlendirildiği şekliyle delibal, acı bal veya tutar bal olarak bilinen zehirli bir bal türü de mevcuttur. Bu bal ormangülü (*Rhododendron ponticum*) bitkisine ait nektarların bal arıları tarafından toplanması sonucu elde edilmektedir. Genellikle Karadeniz bölgesinin özellikle Doğu bölgesinde yoğun olarak bulunur (Ayda, 2003). Delibal grayanatoksin adlı maddeyi içermesi sebebiyle zehirlenmelere yol açabilmektedir. Deli balın 5-30 g arasında tüketilmesinin zehirli etkiye sebep olabildiği belirtilmektedir. Bu zehirli etki çocuk, yetişkin ve yaşlılar için ölüme kadar

varan sonuçlar doğurabilmektedir. Fakat çoğunlukla bu zehirlenmenin yaşanmasından itibaren 24 saat içinde iyileşme görülmektedir. Belirtiler ise genellikle bulantı, kusma, boğazda keskin bir ağrı, solunuma ilişkin sorunlar ve kaslarda zayıflama şeklinde olmaktadır (Kurtoglu vd., 2014).

Bal, doğal olarak arıların beslenmesi sonucunda midelerindeki nektarı veya salgıyı bala dönüştürmesi yoluyla üretilmektedir. Bal arılarının çiçek nektarı yerine şeker şuruplarıyla beslenmesi ve bu şurupların arıların midelerinde bala dönüştürülmesiyle ise salgı balı üretilmektedir. Ayrıca üretilen bala doğrudan şeker şurubu eklenmesi de sahte bal üretiminin başka bir yoludur. Balın sahte olup olmadığı potasyum ve sodyum oranının, polen spektrumunun ve prolin içeriğinin tespit edilmesi yöntemleriyle ortaya çıkabilmektedir (Başoğlu vd., 1996).

1.1.1.2. Balın Fiziksel Özellikleri

Bal elde edildiği bitkisel kaynağa, depolandıktan sonra geçen süreye ve depolandığı yerdeki fiziki şartlara göre farklı renklere (kahverengi, açık sarı, kırmızı) sahip olabilmektedir. Ayrıca balın klorofil, karoten, ksantofil gibi maddeleri içermesi de balın rengini etkilemektedir. Balın rengi ve içeriğinde bulunan fenolik bileşikler balın antioksidan aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Açık renkli ballar, koyu renkli ballarla kıyaslandığında içeriğinde daha az düzeyde flavonoid bulunmaktadır (Yurtsever ve Sorkun, 2002; Tuberoso vd., 2014). Şeker, amino asit ve mineral maddelerden bakır, demir ve manganezin fazla miktarda bulunması balın koyu bir renge sahip olmasına neden olmaktadır (Korkmaz, 2017).

Balın koyu bir kıvama sahip olması durumunun yani viskozitesinin balın içeriğindeki nem miktarı ve depolandığı ortamın sıcaklığı ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir. Viskozitesi düşük olan ballar açık renkli olup aynı zamanda akışkandır. Viskozitesi yüksek olan ballar ise koyu renkli olup akışkanlığı düşüktür (Korkmaz, 2017; Oroian, 2013). Bala ilişkin ayırt edici bir nitelik olan, polarize ışığın bal tarafından sağa veya sola çevrilmesi balın içeriğindeki şeker miktarına göre değişkenlik göstermektedir. Bu durum sahte balların ayırt edilmesine olanak tanımaktadır. Nektar ballarının polarize ışığı sola, salgı ballarının sağa çevirdiği bildirilmektedir (Korkmaz, 2017; Belay vd., 2013).

Balın havadaki nemi çekmesine higroskopik adı verilmektedir. Higroskopik, balın özel yapısı, içeriğindeki şeker ve su miktarıyla doğrudan ilişkilidir (Korkmaz, 2017). Balın, nem geçirgenliği olan kaplarda ve açık bir şekilde bekletilmesi durumunda bal havadaki nemi toplamakta ve içeriğindeki su oranını yükseltmektedir. Balın havadaki nemi toplayarak fermente olması engellenmelidir. Bunu sağlamak için nem oranının yaklaşık olarak %58 seviyesinde olması

ve nem geçirgenliği olmayan kaplarda muhafaza edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Kumova, 1986).

1.1.1.3. Balın Kimyasal Özellikleri

Temel olarak karbonhidrat karışımından oluşması sebebiyle bal aşırı doymuş bir şeker çözeltisi olarak nitelendirilmektedir. Şekerlerin dışında balın içeriğinde az oranda protein, amino asit, lipidler, vitaminler, mineraller, organik asitler (glukonik asit, asetik asit vb.), enzimler (invertaz, glukoz oksidaz, katalaz, fosfataz), uçucu kimyasallar, fenolik asitler ve flavonoidler bulunmaktadır (Blasa vd., 2006; Erdoğan ve Erbilir, 2007). Balın kimyasal bileşimi Çizelge 1.1’de sunulmuştur (White, 1980).

Çizelge 1.1. Balın kimyasal bileşimi

Bileşimi	Ortalama (%)	Değişim Sınırları
Nem	17,2	12,2-22,9
Fruktoz	38,4	30,9-44,3
Glukoz	30,3	22,9-40,8
Sakkaroz	1,3	0,3-7,6
Maltoz	8,6	3,3-18,2
Yüksek Şekerler	1,4	0,1-3,9
Toplam Asitlik	0,57	0,17-1,17
Kül	0,17	0,02-1,03
Protein	0,17	0,058-0,79
Prolin	0,048	0,015-0,14
Diyastaz	20,8	2,1-61,2
pH	3,91	0,13-8,49

Balın sahip olduğu kalitenin, granülasyonunun ve yapısının korunması oldukça önemlidir. Bunun için de balın içerdiği nem miktarı büyük önem arz etmektedir. Balın içeriğindeki nemin konstantrasyonunu etkileyen unsurlar; hava şartları, nektarın sahip olduğu nem, salgının miktarı ve arı kolonisinin gücü olarak sıralanabilmektedir (Mutlu vd., 2017).

Retraktif indeks (ışığı kırma) ve akışkanlık durumu balın nem içeriğini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Finola vd., 2007).

Balın olgunlaşmasında ve depolanmasında balın içeriğindeki şekerler; asitler ve enzimler tarafından dönüştürülmektedir. Bu yüzden balın içeriğindeki şekerler orijinal nektarda bulunmayabilmektedir. Fruktoz doğrudan balın nem çekmesiyle ilişkilidir. Katı glukoz hidrat

kristallerinin aşırı doymuş bal çözeltisinden ayrılması işlemine balın granülasyonu adı verilmektedir (White, 1980; Haroun, 2006).

Balın içerisinde yoğun olarak bulunan mineraller; kalsiyum, fosfor, demir, çinko, potasyum, sodyum, magnezyum ve bakırdır. Bu mineraller balın fiziksel özelliklerinde çeşitlilik oluşturmaktadır. Örneğin, potasyum miktarı sodyum miktarından daha fazla olan bal açık renkli iken, potasyum miktarı sodyum miktarından az olan bal ise daha koyu bir renge sahip olur. Bunun nedeni balın renginin içerdiği mineralle ilişkili olmasıdır (Bonvehi vd., 2001). Yine salgı balları da çiçek ballarına kıyasla daha fazla miktarda mineral içermektedir (Madejczyk ve Baralkiewicz, 2008).

Bal protein içermektedir ve miktarı da bal arılarının faaliyet gösterdiği floraya göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca balın içeriğinde yoğun olarak prolin amino asidi bulunmaktadır (Saxena vd., 2010). Balın içeriğinde bulunan protein enzim yapısına sahiptir. Balın içeriğinde yoğun miktarda enzim bulunmaktadır. Bu enzimlere invertaz (sakkaraz/sukroz), amilaz (diastaz), fosfataz, glukoz oksidaz ve katalaz örnek gösterilebilir. Balın içeriğindeki enzimler; nektar, yaprak bitkilerinin salgıları ve bal arılarının tükürük bezi salgılarından oluşmaktadır (Korkmaz, 2017).

α - ve β -amilazlar balın içeriğinde yoğun olarak bulunmaktadır. Nişastanın yapısını etkileyen α -amilazın α -1,4 glikozidik bağları parçalamasıyla dekstrin ve oldukça az düzeyde maltoz ortaya çıkmaktadır. β -amilazın α -1,4 glikozidik bağları hidrolize etmesiyle polisakkarit moleküllerinin indirgen olmayan ucundan bir maltoz birimi oluşmaktadır (Erdoğan, 2007).

Invertaz (sakkaraz) ise nektarın bala dönüşürken uğradığı kimyasal değişiklikler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte nektarın içeriğindeki sakkarozun, fruktoz ve glukozla dönüştürülmesine neden olmaktadır. Arıların başında yer alan bezler glukoz oksidaz salgılamaktadır. Bu salgı glukozu etki ederek meydana gelen reaksiyon sonucunda hidrojen peroksit (H_2O_2) ve glukonik asit oluşumuna yol açmaktadır. H_2O_2 'nin oluşumu bala antibakteriyel bir nitelik kazandırmaktadır. Balın içeriğindeki enzimlerden bir diğeri olan katalaz enzimi ise H_2O_2 'nin oksijen veya suya dönüşmesine sebep olmaktadır (Korkmaz, 2017).

Invertaz ve amilaz enzimleri ısıdan olumsuz olarak etkilenmektedir. Balın taze ve saf olması enzimlerin etkinliğinin artmasını sağlamaktadır. Isı, söz konusu enzimlerin etkinliğinin azalmasına sebep olmakla birlikte balın içeriğindeki hidroksimetilfurfural (HMF) miktarını da artırmaktadır (Güney, 2010). HMF bileşeninin varlığı pH seviyesi, şeker yoğunluğu, ısı ve ısıtma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca HMF bazı zararlı etkilere (sitotoksik, genotoksik ve kanserojen gibi) sahiptir (Kumova, 1986).

Balın kendine özgü bir kokuya sahip olmasını balın içeriğindeki asitler sağlamaktadır. Tatlılık seviyesinin yükselmesi de balın içeriğindeki asitlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca balın yapısının asidik olması zarar verici mikroorganizmalara karşı direncinin artmasını da sağlamaktadır. Balın içeriğinde birçok asit (asetik, sitrik, formik, malik, kaprik, tartarik, bütirik, laktik, oksalik, glukonik, tannik, valerik) mevcuttur. Fakat balda en yoğun olarak bulunan asit glukonik asittir. Bu asit glukoz oksidaz enziminin etkisiyle oluşmaktadır. Balın depolandığı petek gözleri sırlanmadan önce arılar iğnelerini kullanarak gözlerle formik asit salgırlar. Bunun sonucunda bal daha düşük bir pH değerine sahip olmaktadır. Bal oldukça düşük miktarda vitamine sahiptir. Balın içeriğinde B grubuna ait vitaminler (tiamin, ribofilavin, niasin, kolin, biotin, folik asit), C, E ve K vitaminleri mevcuttur. Fakat balda A vitamini bulunmamaktadır (Korkmaz, 2017).

1.1.1.4. Balın Biyolojik Özellikleri

İçerdiği hidrojen peroksit, lizozim, fenolik asitler ve flavonoidler sayesinde antibakteriyel, antifungal, antivirütik, antiparaziter etkiye sahip olan bal (Molan, 1992; Zeina vd., 1996; Çelimli, 2004; Mundo vd., 2004; Aksoy ve Dığrak, 2006; Kilicoglu vd., 2006), içerdiği enzimatik ve enzimatik olmayan çeşitli bileşenler sayesinde antioksidan aktivite göstermektedir (McKibben ve Engeseth, 2002; Ferreira vd., 2009; Isidorov vd., 2015). Bu sayede birçok sağlık faydası bulunan bal, eski çağlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde farklı şekillerde kullanılmaktadır (Mundo vd., 2004).

1.1.1.4.1. Balın Antimikrobiyal Aktivitesi

Balın antimikrobiyal aktivitesi incelendiğinde çoğunun patojenik olduğu birçok bakteri türüne karşı hem bakterisidal hem de bakteriyostatik etkisinin olduğu ve Gram (+) bakteriler üzerinde Gram (–) bakterilerden daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Molan, 1997). Balın antibakteriyel etki gösterdiği bakteriler arasında *Salmonella enterica* ser. *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi klinik doku yaralarından izole edilen bakterilerin olduğu bildirilmiştir (Mundo vd., 2004).

Yürütülen in vitro çalışmalar balın enfekte yaralarda kullanıldığında; *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus faecalis* ve *Proteus mirabilis* gibi bakteriler üzerinde sadece inhibe edici etki değil, öldürücü etkisinin de olduğunu göstermiştir (Jeffrey ve Echararreta, 1996).

Mansour (2002), balın *Clostridium botulinum* bakterisinin spor formlarını inhibe edebildiğini bulduğu için, patojen mikroorganizmaların sadece vejetatif formları üzerinde değil, spor formları üzerinde de etkili olduğunu belirtmiştir.

Balın H₂O₂ üretmesi balın antimikrobiyal aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Balda bulunan glukoz oksidaz enzimi, oksijen ve suyu kullanarak glikozu, glukonik asit ve H₂O₂ şeklinde ayırtmaktadır. Balın H₂O₂ üretmesine sebep olan unsurlar; şeker içeriği, asitlik seviyesi, pH seviyesi, osmotik basıncı, glukoz oksidaz enzimi olarak sıralanabilmektedir (Özmen ve Alkın, 2006).

Bal olgunlaşma sırasında korunmaya ve antimikrobiyal niteliğe sahip olmaya ihtiyaç duymaktadır. H₂O₂ ve asidik ortam ise bunların oluşmasını sağlamaktadır. pH değerinin düşmesi sonucu enzim pasif duruma geçerken H₂O₂, su ve oksijene dönüşürken balın daha sulu bir yapıya bürünmesine yol açabilmektedir. Glukoz oksidaz enzimi ısı ve ışığa maruz kalması sonucunda da pasif hale gelebilmektedir. Ancak balın normal koşullar altında saklanması durumunda altı ay süresince aktivitesini koruyabilmektedir. Balın fenolik bileşik içeriği yüksek olduğu için antimikrobiyal aktivite bakımından daha durağan bir yapıdadır. Balın içeriğindeki bir diğer enzim olan katalaz enzimi ise H₂O₂'yi parçalamaktadır. Bunun sonucunda da balın antimikrobiyal özelliği azalmaktadır. Ayrıca balın içeriğindeki lizozim enzimi de antibakteriyel niteliğe katkıda bulunmaktadır (Molan, 1992; Çelimli, 2004; Mundo vd., 2004).

Balın aşırı doymuş bir çözelti olması mikroorganizmaların su kaybederek ölmesini veya çoğalmamasını sağlamaktadır. Bu durum da antibakteriyel özelliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bal, yara iyileşmesi konusunda da fayda göstermektedir. Bunu yangısal ödemi azaltarak ve yaralanan bölgeye makrofaj çekilmesine neden olarak sağladığı ifade edilmiştir. Yaralı bölgeyi temizleyerek, canlılığı sona ermiş dokuları atmakta ve bölgesel olarak hücresel enerji kaynağı oluşturmaktadır. Bununla birlikte bal sağlıklı bir granülasyon dokusunun oluşmasını sağlamakta ve yaranın üzerinde yer alan protein katmanı için koruyucu bir nitelik taşımaktadır. Balın *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *S. Typhimurium* ve *Serratia marcescens* üzerinde antibakteriyel etkisinin olduğu belirtilmektedir (Çelimli, 2004).

Bitlis yöresine ait balların bazı patojen bakteriler (*Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922), *Salmonella Enteritidis* (ATCC 13076), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *S. aureus* (ATCC 29213), *S. pyogenes* (ATCC 19615)) üzerindeki antimikrobiyal etkisinin incelendiği çalışmada (Dayan ve Oğur, 2018) antimikrobiyal aktivitenin en fazla görüldüğü numunenin *P. aeruginosa*'nın gelişimini 39,50±4,93 mm çapındaki inhibisyon zonuyla inhibe eden, Merkez

ilçesindeki Dere mevkiinden alınan bal numunesi (BL1) olduğu belirtilmiştir (Dayan ve Oğur, 2018).

Balın içeriğindeki düşük su seviyesi ve asitlik değerlerinin yüksek olması balın antimikrobiyal etkisine katkı sağlamaktadır. Balın içeriğindeki flavonoid, H_2O_2 ve fenolik asit balın antimikrobiyal aktivite göstermesini sağlamaktadır. Bal, sayılan niteliklerinden dolayı insanlarda hastalığa neden olan patojen bakterilerin gelişmesini engellemektedir. Balın bakterilerin gelişmesini engellemesinin yanında mantar, parazit ve virüslere karşı da etkili olduğu görülmektedir (Aksoy ve Dığrak, 2006; Kilicoglu vd., 2006; Zeina vd., 1996). Gerçekleştirilen bir çalışmada (Kilicoglu vd., 2006) ekinokokkoz (kist hidatik) oluşmasına yol açan *Echinococcus granulosus* adlı parazite %10'luk bal konsantrasyonu uygulandıktan sonra üçüncü dakikadan itibaren öldürücü etki gösterdiği saptanmıştır.

Balın in vitro şartlarda Rubella virüsü etkisiz hale getirdiği belirlenmiştir (Zeina vd., 1996). Balın içeriğindeki minerallerden bazıları ve H_2O_2 , aktif hidroksil radikallerinin oluşmasına yol açarak balın antibakteriyel niteliğini etkilemektedir. Bu yüzden diyabetik ve kronik hastalıklar, peptik ülser, katarakt ve diğer göz hastalıklarının tedavi aşamasında bala sıklıkla başvurulmaktadır (Aljadi ve Kamaruddin, 2004).

1.1.1.4.2. Balın Antioksidan Aktivitesi

Balın içeriğinde doğal olarak antioksidan etki gösteren maddeler bulunmaktadır. Balın içeriğindeki antioksidan maddenin bileşimi birçok faktörden etkilenmektedir. Bal arılarının topladığı nektarın bulunduğu bitki, elde edildiği mevsim, toplanma ve depolanma koşulları balın içerdiği antioksidan aktivitesini değiştirmektedir (Spilioti vd., 2014). Balın içeriğinde bulunan ve antioksidan aktivite göstermesini sağlayan maddeler; katalaz enzimi, peroksidaz enzimi, oksidaz enzimi, ferulik asit, kafeik asit, benzoik asit, kumarik asit, flavonoidler şeklinde sıralanabilmektedir (Isidorov vd., 2015).

Balın antioksidan aktivitesini etkileyen enzimatik ve enzimatik olmayan maddeler Çizelge 1.2'de belirtilmiştir (McKibben ve Engeseth, 2002; Ferreira vd., 2009).

Antioksidan bileşikler balın rengine, tadına ve kokusuna etki etmektedir. Bu bileşikler sağlık açısından birçok olumlu etkilere sahip olduğundan oldukça büyük bir önem taşımaktadır. Mevsim ve diğer çevresel unsurlar balın içeriğindeki fenolik bileşiklerin antioksidan kapasitesini ve dağılımını doğrudan etkilemektedir. Balın elde edildiği bölgeye göre içeriğindeki aktif bileşiklerin dağılımı da farklılık gösterebilmektedir (Devarajan ve Venugopal, 2012).

Çizelge 1.2. Balın antioksidan aktivite göstermesini sağlayan maddeler

Enzimatik Maddeler	Enzimatik Olmayan Maddeler
Glukoz oksidaz	α -tokoferol
Katalaz	Askorbik asit
Peroksidaz	Proteinler
	Amino asitler
	Karotenoidler
	Organik asitler
	Polifenolik bileşikler

Balın içerdği E ve C vitaminleri, peroksidaz ve katalaz gibi enzimler antioksidan etkilere sahiptir. Koyu renge sahip balların daha fazla oranda fenolik bileşiğe sahip olduğu anlaşılmıştır. Fenolik bileşiklerin E vitamini ve askorbik asitten daha yüksek bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Meyve ve sebzeler işlendiği sırada enzimatik reaksiyon ve buna bağlı olarak da kahverengileşme meydana gelebilmektedir. Söz konusu kahverengileşme bazı olumsuz etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu olumsuz etkilerin azaltılması için baldan, doğal antioksidan olarak yararlanılabilmektedir (Chen vd., 2000).

Balın içeriğinde bulunan bazı vitaminler (tokoferoller, riboflavin, karotenoidler, askorbik asit ve tiamin) de balın antioksidan etkiye sahip olmasını sağlamaktadır (Khalil vd., 2012). Balın içeriğindeki fenolik madde oranı arttıkça antioksidan etkisi de buna bağlı olarak artmaktadır (Alzahrani vd., 2012). 2006 ve 2007 yıllarında Anadolu'nun çeşitli bölgelerinden 16 adet bal örneğini kapsayan bir çalışma (Özcan ve Ölmez, 2014) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda sedir, fiğ, çam ve mavikantarondan elde edilen balların daha koyu bir renge sahip olmaları nedeniyle açık renkli ballara kıyasla daha fazla antioksidan etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Özcan ve Ölmez, 2014).

Bangladeş'in çeşitli bölgelerinden toplanan balların prolin amino asit içeriğinin ve renginin antioksidan kapasitesinin belirlenmesi konusunda önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Multifloral ve monofloral bal örnekleri içerdikleri fenolik asit ve flavonoidlerin tür ve miktarları göz önünde bulundurularak antioksidan kapasiteleri incelendiğinde monofloral bal örneklerinin antioksidan kapasitesinin multifloral bal örneklerinin antioksidan kapasitesine kıyasla daha az olduğu görülmüştür (Khalil vd., 2012).

Polifenol enzim aktivitesi sonucunda meyve sebzelerde enzimatik esmerleşme reaksiyonu meydana gelmektedir. Bununla birlikte lipidlerde de besinin acı bir tada sahip olmasına neden olan oksidasyon reaksiyonları gerçekleşmektedir. Balın sahip olduğu antioksidan özellikler bu iki reaksiyonu da inhibe edici etkide bulunmaktadır (Karadal ve Yıldırım, 2012). Oksidasyon reaksiyonları neticesinde metal iyonlar meydana gelmektedir. Bu metal iyonlar serbest radikallerin

oluşumunu hızlandırmaktadır. Bal antioksidan özelliğiyle metal iyonları tutarak insan sağlığı açısından önemli bir fonksiyona sahiptir (Manyi-Loh vd., 2011).

1.1.1.4.3. Balın İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Sahip olduğu tat, aroma, yüksek enerji içermesi ve diğer bazı niteliklerden dolayı genellikle besin ve enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla tüketilen bal insan sağlığı bakımından büyük öneme sahiptir. Örneğin yara ve yanıkların tedavi edilmesinde, kronik hale gelen sindirim sistemine ilişkin hastalıklarla (diyabetik ve peptik ülser) yapılan mücadelede balın tedavi edici özelliğinden yararlanılmaktadır (Çelimli, 2004; Aljadi ve Kamaruddin, 2004; Erdoğan ve Erbilir, 2007). Bununla birlikte eksrakları tıbbi amaçlarla kullanılan bitkilerden üretilen ballar larenjit ve üst solunum yollarını etkileyen hastalıklarda olumlu sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Bal kozmetik sektöründe cildi besleyici ve nemlendirici etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Balın göze ilişkin çeşitli hastalıklarda (katarakt, konjiktivit ve bazı kornea hasarları) tedavi edici etkileri olduğu belirtilmektedir. Böbreklerin işlevini tam olarak yerine getirememesi durumlarında ve uykusuzluk sorununun çözümünde, kalp, karaciğer ve dolaşım sistemiyle ilişkili olan çeşitli hastalıklarda tedavi amaçlı olarak bal kullanılmaktadır. Son yıllarda travmatolojik hastalıklar için de baldan yararlanıldığı görülmektedir (Şahinler, 2000; Aljadi ve Kamaruddin, 2004).

Kronik yaraların uzun tedavi sürecinde gelişen enfeksiyonlardan korunmak için antimikrobiyal ve antifungal etkiye sahip etken maddeler kullanılmaktadır. Antioksidan maddeler yara alanlarını serbest radikallerin etkisine karşı korumakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Bu amaçla, yara tedavisinde topikal lipozom formülasyonları geliştirmek amacıyla propolis kullanılmıştır. Lipozomların minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin bakteriler için 512-128 µg/mL ve mantarlar için 256-128 µg/mL arasında değiştiği görülmüştür. Genel sonuçlar, antioksidan ve antimikrobiyal etkilere sahip propolis yüklü lipozomal formülasyonlarla yara tedavisinde topikal uygulama için etkili ve yenilikçi bir alternatifin geliştirildiğini göstermiştir (Aytekin vd., 2020).

Bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılan balın (Mundo vd., 2004) yaraların iyileşmesini hızlandırdığı ispatlanmıştır (Molan, 2006; Simon vd., 2008). Çocuklarda görülen bağırsak ve mide ve iltihaplarının tedavisi amacıyla, yanıklarda, enfekte olmuş cerrahi yaralarda, dekübitus (yatak yarası) ülserlerinde, cerrahi debridmanlarda (ölü dokunun ameliyatla alınması işlemi) ve deri naklinde bal uygulamasının faydalı etkilerinin olduğu görülmüştür (Simon vd., 2006).

Dekübitus ülserinden muzdarip hastalarda (Bloomfield, 1973) ve radikal vülvektomi (vulvanın kısmen veya tamamen çıkarılmasına yönelik cerrahi girişim) geçirmiş hastalarda (Cavanagh vd., 1970) klinik olarak bal uygulaması yapılmıştır. Piyasadan elde edilen, kaynatılmamış ticari bal numunesi yaralı farelere bölgesel olarak uygulandığında yaraların iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır (Bergman, 1983).

Sudan'ın değişik bölgelerinden elde edilen bal numunelerinin hem enfekte yaralardan elde edilen klinik izolatlara hem de standart test mikroorganizmalarına karşı inhibitör etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Çalışmada iltihaplı çıbanlar, septik yaralar ve kronik ülserlere karşı yapılan günlük bal uygulamasının yaraların temizlenmesini sağlayarak sağlıklı dokuların gelişimini hızlandırdığı rapor edilmiştir (Farouk vd., 1988).

Subklinik MRSA (metisiline dirençli *S. aureus*) enfeksiyonu ile hidroksiüre kaynaklı bacak ülseri geliştiren bağıışıklığı baskılanmış ve daha sonra hidroksiüre veya siklosporin kesilmeden, topikal manuka balı uygulaması ile tedavi edilen bir hasta vakasında MRSA ülserden eradike edilmiş ve hızlı iyileşme başarıyla sağlanmıştır. Manuka balıyla sarılmış salgi bezleri ile tedavisine başladıktan 7 gün sonra cerrahi yaranın ve bakteriyel klirensin belirgin şekilde iyileştiği görülmüştür (Natarajan vd., 2001).

Balın ağız, boğaz ve bronşta gelişen enfeksiyonlara karşı etkili olduğu belirtilmektedir (Erdoğrul ve Erbilir, 2007). Bal ayrıca laktik asit üreterek kötü kokuya sahip bileşenleri maskeleymektedir. Bu durum da koku giderici bir özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (Silici ve Özkök, 2009). Bal içerdiği metabolitler ile sindirim sistemi üzerinde oldukça olumlu etkilere sahiptir. Balın uygun dozda kullanılması durumunda, mide ülserinin temel nedeni olan *H. pylori* bakterisinin gelişmesini engelleyici etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Tarakçı, 2018). Fareler üzerinde yürütülmüş bir çalışmanın (Zanini vd., 2014) sonucunda bal ile beslenen farelerin midelerindeki lezyonların hem boyutunun hem de niceliğinin azaldığı görülmüştür.

Bal söz konusu nektar ve arı salgılarının kimyasal bileşiminde bulunan doğal metabolitleri içermektedir. Bu yüzden tümörlerin ve kanser hücrelerinin gelişmesini yavaşlatmak veya durdurmak için bal kullanılmaktadır (Erejuwa vd., 2014). Balın içeriğinde bulunan biyoaktif bileşenler (fenolik asitler ve flavonoidler) balın kanser hücrelerini yavaşlatmasını veya durdurmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu bileşikler kansere yol açan oksidatif stresi ve serbest radikal oluşumunu da engellemektedir (Othman, 2012). Bal tüketiminin tedavi edici etkilere sahip olduğu kanser türlerinin; kolon, karaciğer ve mide olduğu belirtilmiştir (Abdel-Latif, 2015).

1.1.2. Arı Sütü

Arıların hipofaringeal (boğaz) ve mandibular (üst çene) bezlerinden arı sütü salgılanmaktadır. Bu salgı kraliçe arının beslenip gelişmesi açısından büyük bir öneme sahiptir (Schmidt, 1997; Tamura vd., 2009).

Kraliçe arının besini olan arı sütünün besin değerinin oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir. İşçi arılar ve kraliçe arı kuluçkadan çıktıkları zaman aynı genetik yapıda oldukları halde, larva döneminde iken farklı sürede ve farklı miktarda arı sütü ile beslenmeleri sonucunda yapıları farklılaşmaktadır. Sadece altı gün süren bu farklı beslenme sayesinde kraliçe arı bir günde ağırlığının iki katı oranında (ortalama 1500-3000) yumurta üretebilirken, hastalıklara karşı direnç kazandığı ve altı yıl kadar yaşadığı görülmektedir. Arı sütüyle beslenmeyen işçi arılar kolay hastalanmakta, dişi olmalarına rağmen yumurta bırakamamakta ve 2 ay kadar yaşamaktadırlar (Aslan ve Bayraktar, 1996).

Önceki yıllarda pek bilinmeyen arı sütüne günümüzde artan talep ile birlikte uzman arı yetiştiricileri yeni üretim teknikleri geliştirmiş ve çoğu bal üreticisi arı sütü üretiminin artırılması için bu üretim alanına daha fazla önem vermeye başlamıştır (Korkmaz ve Öztürk, 2010).

1.1.2.1. Arı Sütünün Fiziksel Özellikleri

Homojen bir yapıya sahip olan arı sütü peltmsi ve kremi bir kıvamdadır. Bej, beyaz veya sarı renklerde olması durumunda ise ekşi bir tada ve fenolik bir kokuya sahiptir (Lercker vd., 1992). Keskin kokulu, asidik lezzette ve hafif acımtırak tatta bir arı ürünü (Krell, 1996) olan arı sütünün yapısı Şekil 1.2’de gösterilmiştir (Arı Mucizesi, 2022).



Şekil 1.2. Arı sütünün yapısı

1.1.2.2. Arı Sütünün Kimyasal Özellikleri

Arı sütünün içeriğinde %57-70 su, %11-17 protein, %11-13 şekerler, %4-5 yağ asitleri, %2,34-3,34 mineraller, %0,6 sülfür, %0,5 fosfor bulunmaktadır. Geri kalan kısımda ise Na, K, Ca, Fe, Cu, Mg, Mn mineralleri ve bilinmeyen bazı maddeler bulunmaktadır (Korkmaz, 2017).

On esansiyel amino asitten sekizini (lisin, lösin, izolösin, fenil-alanin, metiyonin, triptofan, treonin, valin) sahip olan arı sütü enzim ve doğal hormonları da içermektedir. İnsan metabolizması için oldukça önemli olan protein, asetilkolin, panteik asit, sepanin asit, bağışıklık sistemini güçlendirici etki gösteren bir yağ asidi olan 10-hidroksi-2 dekanolik asit (10-HDA), nekahat döneminde iştahı açıp sindirimi düzenleyen oleik asite sahiptir (Aslan ve Bayraktar, 1996). Arı sütünün en önemli bileşeni olarak kabul edilen 10-HDA miktarının arı sütündeki en önemli kalite parametresi olduğu belirtilmektedir (Sabatini vd., 2009). Arı sütünün kimyasal bileşimi Çizelge 1.3'te sunulmuştur (Korkmaz, 2017).

Çizelge 1.3. Arı sütünün kimyasal bileşimi

Madde	%
Su	57-70
Protein	11-17
Yağ Asitleri	4-5
Şekerler	11-13
Mineraller	2,34-3,34
Sülfür	0,6
Fosfor	0,5
K, Na, Fe, Ca, Cu, Mn, Mg	0,2
Bilinmeyen maddeler	2-3

1.1.2.3. Arı Sütünün Biyolojik Özellikleri

Yapılan deneyler sonucunda arı sütünün antiinflamatuvar (Kohno vd., 2004), antioksidan (Viuda-Martos vd., 2008), antibiyotik (Blum vd., 1959; Melliou ve Chinou, 2005) ve antitümör (Nakaya vd., 2007) etkilerinin olduğu, damarları genişlettiği ve tansiyonu düşürdüğü anlaşılmıştır (Shinoda vd., 1978). Arı sütü büyüme hızını artırıcı etkilere sahiptir (Kawamura, 1961). Yine antibakteriyel (Bilikova vd., 2015) ve kolesterol düşürücü nitelikler taşıdığı (Nakajin vd., 1982) da görülmektedir. Arı sütünün bir diğer özelliği de karaciğeri koruyucu etkisidir (Kanbur vd., 2009).

1.1.2.3.1. Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesi

Arı sütünün içeriğinde bulunan 10-HDA'nın bakteriler ve küfler üzerinde antimikrobiyal etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Ramadan ve Ghamdi, 2012). Barker vd. (1959) metabolizma için en önemli serbest yağ asidinin 10-HDA olduğunu ve bunun da sadece arı sütünde bulunduğunu keşfetmişlerdir. 10-HDA, *Salmonella*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *S. aureus* ve *Proteus* spp. mikroorganizmaları üzerinde baskın bir antibiyotik etki göstermektedir (Karabağ vd., 2010).

Bitlis ve Ağrı'dan elde edilen arı sütlerinin bazı patojen bakterilere (*Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922), *Salmonella Enteritidis* (ATCC 13076), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *S. aureus* (ATCC 29213), *S. pyogenes* (ATCC 19615)) karşı antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği çalışmada her iki arı sütü konsantratinin (%100'lük ve %50'lik) *S. pyogenes* (ATCC 19615) dışında oldukça etkili olduğu görülmüştür. Ağrı'dan elde edilen arı sütünün antibakteriyel aktivitesinin Bitlis'ten elde edilen arı sütünün antibakteriyel aktivitesinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Dayan ve Oğur, 2018).

Mercan vd. (2002) yaptıkları araştırmada arı sütünün bazı bakteriler üzerine antimikrobiyal etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Onbaşılı vd., 2019). Sver vd. (1996)'ye göre arı sütü, bağışıklık sistemini uyarmaktadır. Arı sütünün kimyasal içeriğinde yer alan royalisin antibakteriyel bir protein çeşididir (Karadal ve Yıldırım, 2012).

Fontana vd. (2004); HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve Q-TOF-MS/MS (dört kutuplu uçuş süreli-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi) metotları ile arı sütünden antimikrobiyal özelliği olan Jelleine I-IV ismini verdikleri dört farklı peptid saflaştırmışlardır. Jelleine I-III'ün hem Gram (+) hem de Gram (–) bakterilere ve özellikle mayalara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir (Fontana vd., 2004).

1.1.2.3.2. Arı Sütünün Antioksidan Aktivitesi

Arı sütünün arıların yaşam süresi üzerinde etkili olduğu bilinmekte ve bu etkinin arı sütünün antioksidan aktivitesine borçlu olduğu düşünülmektedir (Korkmaz ve Öztürk, 2010).

Nagai ve Inoue (2004) arı sütünün antioksidan özelliklerini tespit edebilmek için yaptıkları çalışma sonucunda arı sütünün antioksidan aktivitesinin, süperoksit ve hidroksil radikallerini tutma kapasitesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sebeple hastalıklardan korunulması için arı sütünün kullanılabileceğini önermişlerdir (Nagai ve Inoue, 2004).

Silici vd. (2011) sisplatin tarafından ortaya çıkan oksidatif stresin önlenmesinde arı sütünün koruyucu etkisini göstermek hedefiyle gerçekleştirdikleri araştırmada yetişkin albino erkek fareleri sekiz gruba ayırarak arı sütü, sisplatin ve arı sütü+sisplatin karışımı vermişlerdir. Arı sütü+sisplatin karışımının verildiği deney gruplarında oksidatif stres parametreleri iyileşirken, arı sütünün uygulama öncesinde tespit edilen diğer biyokimyasal parametreler üzerinde de etkili olduğunu tespit etmişler ve arı sütünün sisplatinin farelerde meydana getirdiği problemler üzerinde antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Silici vd., 2011).

Azab vd. (2011) erkek albino fareleri radyasyona maruz bıraktıktan sonra, arı sütünün doku yaralanmaları ve oksidatif streste etkilerini incelediklerinde; arı sütünün verildiği fare grubunda histolojik, hematolojik ve biyokimyasal iyileşmelerin saptandığını ve bu etkinin arı sütünün antioksidan aktivitesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Çavuşoğlu vd. (2009) albino fareler ile yürüttükleri çalışmada kadmiyumdan kaynaklanan genotoksitenin ve oksidatif stresin önlenmesinde arı sütünün etkilerini araştırdıklarında arı sütünün antioksidan aktivitesi sebebiyle kadmiyumun neden olduğu zehirlenmelere ve oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Guo vd. (2008) erkek fareler üzerinde yaptıkları araştırmada arı sütünde bulunan peptidlerin lipid peroksidasyonunun önlenmesinde belirgin etkilerinin olduğunu bulmuşlardır.

1.1.2.3.3. Arı Sütünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Günümüzde yaygın bir ticari ürün olarak kullanılan arı sütünün nitelik kontrolleri ile biyolojik özellikleri alanlarındaki araştırmalar önemli ölçüde artış göstermiştir (Korkmaz ve Öztürk, 2010). İnsanın zihinsel ve bedensel yorgunluğuna iyi geldiği kabul edilen arı sütü aynı zamanda ciltteki kırısklıkların ve sivilcelerin tedavisinde de kullanılmaktadır (Şahinler, 2000).

Tedavi edici özelliğinden dolayı 1960'lı yılların ortalarında arı sütü, İngiltere ve Fransa'da kozmetik sektöründe ve diyetlerde geniş bir kullanım alanına sahip olmuştur. İçeriğinde bulunan hayati maddeler sebebiyle arı sütü Amerika ve Avrupa'da, 1980'lerden itibaren insanın dinç ve sağlıklı kalmasını sağlayan, ömrünü uzatan özel bir doğal gıda maddesi olduğu kabul edilmiştir (Öztürk, 2012).

Arı sütünün yapısında bulunan 10-HDA'nın insan derisi üzerinde onarıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. Batılı tıp kurumları tarafından kabul gören arı sütünün faydalı olduğu iddialarına karşı daima şüpheyile yaklaşmışlardır. Arı sütünün faydaları üzerine birçok kaynak ve yayın

olduğu halde klinik etkileri hakkında yeterince veri bulunmadığı belirtilmiştir (Korkmaz ve Öztürk, 2010; Uçar, 2018).

Arı sütünün fiziksel performansı arttırdığı, hafızayı güçlendirdiği, deri yenilenmesini sağladığı, kan basıncını düşürdüğü, kan damarlarını genişlettiği, yorgunluğu ve yangıyı giderdiği, antibakteriyel, antitümör, antioksidan, antialerjik, bağışıklık sistemini uyarıcı, hormonal düzenleyici, gelişme ve büyümeyi hızlandırıcı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Haddadin vd., 2012).

Arı sütü; kolesterolü ve kan basıncını düşürmeye yardımcı olur, damarları genişletir ve antiseptik etkiye sahiptir. Farelerle yapılan bir çalışmada arı sütünün karaciğeri korumaya yönelik etkisinin olduğu görülmüştür (Kanbur vd., 2009).

Hattori vd. (2007) arı sütünün her tür beyin hücresinin oluşumunda katkısının olduğunu belirtmişlerdir.

Meme kanserinin geliştiği hastalarda arı sütünün lenfositler aracılığıyla immunglobulin üretiminin artmasını sağladığı, antikanser etkiye sahip IgM (erken evre antikoru) ve IgG (geç cevap antikoru) artışına yol açtığı tespit edilmiştir (Nakaya vd., 2007). Tümör enjekte edilen farelere oral yolla verilen arı sütünün, tümör gelişimini sistematik bir şekilde engellediği ve oluşan metastazın kontrol altında tutulmasını sağladığı saptanmıştır (Tamura vd., 1985; Oršolić vd., 2005b).

Sağlık ve canlılık sağlamanın yanı sıra hücre yenilemesine katkıda bulunan arı sütü, esas olarak bronşiyal astım, romatizma, bağırsak ve mide rahatsızlıkları, damar sertliği gibi hastalıklarından korunmak için tüketilmektedir. Arı sütünün idrar yolu ve böbrek hastalıklarını da önlediği belirtilmektedir (Genç ve Dodoloğlu, 2002).

Aynı zamanda fonksiyonel gıda olarak tanımlanan arı sütü, eksikliği bulunan maddelerin diyetle tamamlanması için kullanılmaktadır. Tıbbi bir ürün olarak tanımlanmayan arı sütünün bu kategoriye girebilmesi için gereken araştırma verileri sağlanmalı ve alternatif tıpta kullanımı da sağlanmalıdır (Korkmaz ve Öztürk, 2010).

1.1.3. Arı Zehiri (Apitoksin)

Arı zehiri (apitoksin), arının karın boşluğunda bulunan, iğneleri ile bağlantılı olan zehir bezlerinde üretilmekte ve zehir kesesinde depolanmaktadır (Şahinler, 2000; Kokuludağ, 2015). Depo edilen zehir yaklaşık 0,3 mg'dır (Selçuk vd., 2010). Kraliçe arının zehir üretme miktarı

tehlike durumlarında en yüksek düzeyde olmakta, arılar yaşlandıkça üretim miktarı azalmaktadır (Doğaroğlu, 2008).

1.1.3.1. Arı Zehirinin Fiziksel Özellikleri

Doğal arı zehiri açık bir renge sahip ve sıvıdır. Ayırt edici bir kokuya sahip değildir (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Bektaş vd., 2016). Alarm feromonları içermesi nedeniyle aromatik özelliktedir. Oldukça acı ve keskin bir tada sahiptir. Arı zehiri berrak renkli ve 5,0-5,5 pH'ye sahip asidik bir yapıda olduğu için oda sıcaklığında yaklaşık olarak 20 dakika içinde kurumaktadır. Bu durumun sonucunda da sahip olduğu ağırlığın %65-70'ini yitirmektedir (Derebaşı ve Canbakal, 2009). İçeriğinde %88 oranında su bulunduğu için 0,1 µg kuru arı zehiri elde edilmesinde yaklaşık olarak 10.000 adet arı gerekmektedir (Özbek, 1990; Çelik ve Aşgun, 2016). Havayla teması neticesinde opak gri-beyaz kristaller haline dönüşen arı zehiri suda çözünmemektedir (Tekeoğlu ve Akdoğan, 2016).

Zehir kuruduktan sonra açık sarı renge sahip olmaktadır. Ticari olarak üretilen bazı ürünlerin kahverengi renge sahip olması ise arı zehirindeki proteinlerin oksidasyona uğramasıyla açıklanabilmektedir (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Çelik ve Aşgun, 2016). Kurutulmuş arı zehirinin yapısı Şekil 1.3'te belirtilmiştir (Arı Zehri, 2020).



Şekil 1.3. Arı zehirinin yapısı

1.1.3.2. Arı Zehirinin Kimyasal Özellikleri

Arı zehirinin sahip olduğu kimyasal yapının ana bileşenlerinde bazı enzimler, proteinler ve peptidler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları sağlık açısından yararlı etkilere (antiinflamatuvar ve

analjezik) sahiptir. Ancak bazıları ise zararlı ve toksik etkiler doğurabilmektedir. Bazılarının faydalı veya zararlı etkiler doğurması ise duruma göre değişkenlik gösterebilmektedir (Kokuludağ, 2015; Bogdanov, 2016a). Arı zehirinin bileşiminde bulunan bazı maddeler; melittin, fosfolipaz-A2, apamin, mast hücresi degranülasyon peptidi, hyaluronidaz ve histamindir (Şahinler, 2000; Bektaş vd., 2016). Gerçekleştirilen bir çalışma (Kelle, 2007) sonucunda arı zehirinin 18 farklı biyoaktif molekül içerdiği ortaya konulmuştur. Arı zehirinin kimyasal bileşimi Çizelge 1.4'te gösterilmiştir (Kelle, 2007; Derebaşı ve Canbakal, 2009; Bogdanov, 2016a; Çelik ve Aşgun, 2016; Karaaslan ve Derebaşı, 2018; Mateescu, 2018).

Çizelge 1.4. Arı zehirinin kimyasal bileşimi

Molekül Tipi	Bileşen	Kuru ağırlık başına (%) oran
Peptidler	Melittin F ve melittin türevleri	40-50
	Apamin	2-3
	Mast hücresi degranülasyon peptidi	1-2
	Sekapin	0,5-2
	Tertiapin	0,1
	Adolapin	1
	Proteaz inhibitörleri	<0,8
	Prokamin A ve B	1,4
	Minimin ve Kardiyopeptin	13-15
	Fosfolipaz A2	10-12
Enzimler	Hyaluronidaz	1-3
	Asit fosfomonoesteraz	1
	Alfa-glukozidaz	0,6
	Lizofosfolipaz	1
Aktif Aminler	Histamin	0,6-1,6
	Dopamin	0,13-1
	Norepinefrin	0,1-0,7
Şekerler	Glukoz ve Fruktoz	2
Lipidler	6-fosfolipidler	4-5
Amino asitler	Alfa-amino asitler	1
	Amino butirik asit	<0,5
Mineraller	P, Ca, Mg	3-4
Uçucu		
Bileşikler	-	4-8

Çoğunluğu (%88) sudan oluşan arı zehirinin geriye kalan kısmı (%12) peptidler, biyoaktif aminler, fosfolipidler, şekerler, amino asitler, mineraller, feromonlar ve enzimler başta olmak üzere birçok maddenin bulunduğu kompleks bir yapıya sahiptir (Sig vd., 2019; Shimpi vd., 2016; Gülmez vd., 2017).

1.1.3.3. Arı Zehirinin Biyolojik Özellikleri

Arı zehiri biyolojik açıdan birçok etkiye sahiptir. Bağışıklık sistemi üzerine antibakteriyel, fungusit ve antiviral etkileri bulunmaktadır. Bunlarla birlikte yaraların iyileşmesini sağladığı bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileriyle birlikte kansere karşı ve dolaşım sistemi üzerine etkileri de mevcuttur (Bogdanov, 2016; Bektaş vd., 2016; Altıntaş ve Bektaş, 2019).

1.1.3.3.1. Arı Zehirinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Arı zehirinin biyoaktif bileşenlerinin çoğunluğu farklı miktarlarda aminoasit içeren peptidlerden oluşmaktadır. Peptidlerin %50'sini oluşturan, hızla kana karışan ve arı zehirinin başlıca toksik bileşeni olan melittin, antibakteriyel ve antifungal etki göstermektedir (Korkmaz, 2017).

Arı zehirinin içerdiği sekapinin antimikrobiyal olduğu düşünülmektedir (Shimpi vd., 2016; Cornara vd., 2017). Ayrıca farklı arı türlerinden birçok biyoaktif molekül izole edilmektedir. Lasiosepsin, makropin, melektin, bombolitin, haliktin 1, panurginler, mastoparanlar ve kodanlar gibi maddeler farklı potansiyellerde antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Fratini vd., 2017; Samy vd., 2017).

Melittinin *Leishmania* spp. ve *Trypanosoma* spp.'ye karşı tekil veya hibrit bir peptid olarak bile çalışıldığında doğrudan antimikrobiyal ve dolaylı immünomodülatör olduğu bulunmuştur (Adade vd., 2013; Hurwitz vd., 2014; Sardar vd., 2015; Pereira vd., 2016).

Doza bağlı olarak, melittinin grup spesifik antijen (gag)/DNA (deoksiribonükleik asit) polimeraz sentezini önlediği ve hücre içi olarak gag antijeni ve HIV-1 (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) mRNA (mesajcı ribonükleik asit) düzeylerini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, "HIV uzun terminal tekrarı" üzerinde doğrudan inhibitör etkisi olduğu saptanmıştır. Genel olarak, bu peptidin HIV'in viral ekspresyonunu inhibe etmek için bir ajan olabileceğine inanılmaktadır (Wachinger vd., 1998; Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007; Hood vd., 2013).

Melittinin Gram (–) ve Gram (+) bakteriler üzerindeki antibakteriyel aktivitesi uzun yıllar önce bildirilmiştir (Fennell vd., 1968). Birçok çalışma, arı zehirini sıklıkla izole edilen bakteriyel patojenlere karşı test ederek bu antibakteriyel etkiyi doğrulamıştır (Shimpi vd., 2016). Kawakami vd. (2017) tarafından, Japon marangoz arısının zehirinden hemolitik ve antimikrobiyal aktivite gösteren iki peptid (Xac-1 ve Xac-2) tanımlanmış ve *E. coli*, *S. aureus*, *Micrococcus luteus* ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı güçlü antimikrobiyal etkiler gözlemlenmiştir.

Cao vd. (2010) sekropinler-melittin hibrit proteinlerini incelemişler ve *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *Bacillus thuringiensis* ve *Salmonella Derby*'ye karşı güçlü antimikrobiyal etkisi olduğunu bulmuşlardır.

1.1.3.3.2. Arı Zehirinin Antioksidan Aktivitesi

Klasik testler kullanılarak arı zehirinin antioksidan aktivitesi yalnızca üç çalışma (Pavel vd., 2014; Sobral vd., 2016; Frangieh vd., 2019) ile ölçülmüştür. Melittinin tek başına olan antioksidan kapasitesinin arı zehiri ekstraktına göre daha düşük olduğu, bunun diğer zehir bileşenlerinin etkisinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Pavel vd., 2014). Portekiz'de *A. mellifera iberiensis*'ten elde edilen arı zehirinin DPPH (2,2-Difenil-1-pikrihidrazil) kapasitesi 346-512 µg/mL (Sobral vd., 2016), Lübnan'da *A. mellifera syriaca*'dan elde edilen arı zehirinin DPPH kapasitesi 2,5-500 µg/mL (Frangieh vd., 2019) olarak bulunmuştur.

1.1.3.3.3. Arı Zehirinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Diğer arı ürünlerine göre daha az kullanım alanına sahip olan arı zehirinin apiterapide kullanımıyla ilgili ilk çalışmalar 1864 yılına aittir. 2007 yılına ait bilimsel literatürde ise arı zehirinin klinikte kullanımıyla ilgili 1500'ün üzerinde çalışma bulunduğu belirtilmiştir (Kelle, 2007).

Eski uygarlıklar tarafından da tedavi amaçlı kullanılmış olan arı zehirinin küçük dozlar halinde alındığında birçok sağlık probleminin tedavisini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Arı zehiri migren, egzama gibi hastalıkların yanında romatoid artrit ve başta multiple skleroz (MS) olmak üzere kas hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaktadır (Onbaşılı, 2019).

Arı zehiri gribal hastalıklar, deri kanseri, mafsallı iltihabı ve ortopedik hastalıklar, radyasyon kaynaklı hasarın azaltılmasında, AIDS (edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu), epilepsi, damar tıkanıklığı, migren, sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Ağrı kesici özelliğe sahip olan melittinin (Korkmaz ve Korkmaz, 2015), fizyolojik ve farmakolojik olarak; radyasyondan koruyucu ve sinir sistemini düzenleyici etkisi bulunmaktadır (Korkmaz, 2017).

Son zamanlarda sinir, bağışıklık veya kardiyovasküler sistemler dahil çeşitli patofizyolojik substratlarla farklı koşullarda arı zehiri kullanımının uygulandığı bildirilmiştir (Pavel vd., 2014).

Arı zehirinde yaklaşık olarak %1 oranında bulunan histamin, alerjisi olan duyarlı kişilerde kaşıntı, baş ağrısı, görme kaybı ve kusmaya neden olabilmektedir. Arı zehirinde %2-3 oranında

bulunan apamin iltihap oluşumunu önlemekte ve bağışıklık sisteminin güçlenmesini sağlamaktadır (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Onbaşılı vd., 2019).

Arı zehirinin antikanser aktivitesinin olduğu ve bu aktivitenin önemli bir mekanizması olarak kabul edilen sitotoksik etkinin, melittinin fosfolipaz A2 enzimini etkinleştirilmesi sonucu olduğu ileri sürülmektedir (Son vd., 2007; Premratanachai ve Chanchao, 2014). Son vd. (2007) arı zehirini farelere damar içi uygulama ile verdiklerinde akciğer metastazlarında belirgin bir azalmanın görüldüğünü bulmuşlardır. Arı zehirinin, prostaglandin E-2 sentezini, pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1 beta ve TNF-alfa) üretimini ve siklooksijenaz-2 ekspresyonunu engellemesiyle oluşan immünosupresif ve antiinflamatuar etkileri sebebiyle, romatoid artrit, MS ve bu hastalıkların deneysel modellerini içeren inflammatuar özellikli hastalıkların tedavisinde faydalı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Mirshafie vd., 2007).

Fareler üzerinde yapılan çalışmada (Son vd., 2007) arı zehirinin antiartrit etkisinin olduğu, kemik değişimlerini ve eklem iltihabını engellediği, interfalangiyal eklem içindeki inflammatuar hücre toplanmasını ve eklem kıkırdağı aşınmasını baskıladığı gözlemlenmiştir. Bu baskılayıcı ve engelleyici etkilerin, birçok otoimmün ve inflammatuar hastalıkların tedavisinde yararlanılan kortizol ilacının sentetik bir türevi olan prednizolonun gösterdiği etkiyle benzer düzeyde olduğu bulunmuştur (Son vd., 2007).

Tekeoğlu vd. (2016), özel tasarlanmış toplama aracı kullanarak elde ettikleri ham arı zehirinden dengeli venom çözeltisi hazırlamışlardır. İntradermal test ve cilt çizme (pin-prick) allerji testi uyguladıktan sonra akupunktur tedavisinde kullanılabilecekleri bir ürün oluşturmayı başarmışlardır (Tekeoğlu vd., 2016).

Arı zehirinin obezite karşıtı etkisi bulunduğu ve bunun mekanizmalarında preadipositlerin diferansiasyonunu bastırmak ve yüksek yağlı diyetin indüklediği obezitede adipogenezi inhibe etmek olduğu düşünülmektedir (Kim vd., 2007; Cheon vd., 2018).

1.1.4. Arı Ekmeği (Perga)

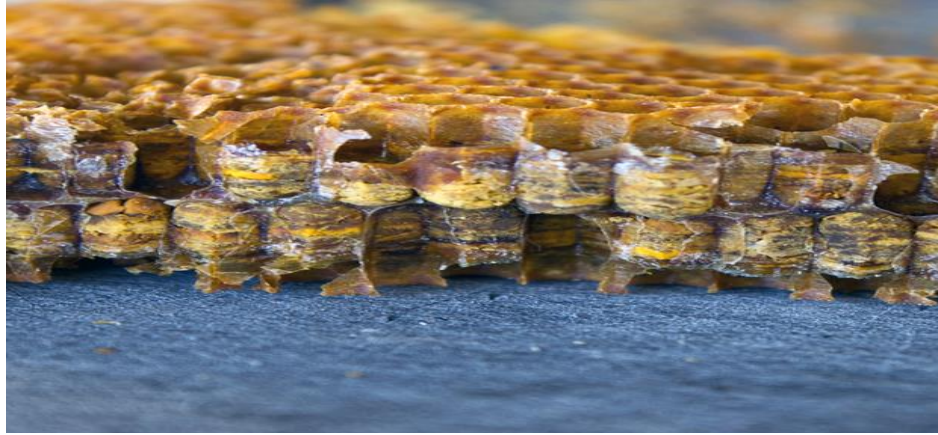
Arı ekmeğinin (perga) temel maddesi arı polenidir. Normal arı poleninden farkı işçi arıların salgıladıkları enzimler ile ortalama 2 hafta içerisinde fermente olmasıdır (Sorucu, 2019). İşçi arıları tarafından toplanan polenlerin nektarın yanında kendilerinin salgıladığı özel enzimlerle karıştırıp özümseedikten sonra bal peteklerinin içinde paketleyip muhafaza ettikleri arı ekmeğinin ana arının ve yavru arıların en temel gıda maddesi olduğu belirtilmektedir (Grassberger vd., 2013; Karaman vd., 2017). Bu fermentasyon esnasında biyokimyasal bir dönüşüm olduğu halde; fenolik

bileşiklerin etkilenmediği, değişmeden kaldığı bilinmektedir (Silici, 2020a). Arı ekmeği larvaların beslenmesinde kullanılmakta, ayrıca ergin arılar da tüketmektedir (Krell, 1996; Campos, 1997; Almedia-Muradian vd., 2007). İçerdiği çok miktarda tortu ve benzersiz özelliklere sahip yararlı bakteriler sayesinde, arı ekmeğinin biyoyararlılığın normal polenden çok daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Karaman vd., 2017).

1.1.4.1. Arı Ekmeğinin Fiziksel Özellikleri

İşçi arıların topladığı polen, arının salgıları katıldıktan sonra arka bacaklarındaki korbikulaya (polen sepetçisi) konulup kovan içerisine taşınmaktadır. Kovanda bulunan diğer işçi arıların yardım etmesiyle polen boşaltıldıktan sonra bozulmasının önlenmesi amacıyla ince bir tabaka halinde bal ve balmumundan oluşan karışımla üzeri kaplanmaktadır. Oluşturulan bu karışımın farklı mikroorganizmalar, enzimler, sıcaklık (35-36 °C) ve nemin etkisiyle biyokimyasal değişime uğraması sonucu arı ekmeği oluşmaktadır (Vásquez ve Olofsson, 2009).

İşçi arıların poleni laktik asit fermentasyonuna bıraktıktan sonra petek gözlerinde depoladıkları arı ekmeği bu sayede uzun süre muhafaza edilebilmektedir (Bogdanov, 2011). Bal peteklerinde depolanan perga yığınlarının genel görünümü Şekil 1.4'te gösterilmiştir (Silici, 2020b).



Şekil 1.4. Petekteki perga yığınlarının genel görünümü

1.1.4.2. Arı Ekmeğinin Kimyasal Özellikleri

Arı ekmeği, polene göre yaklaşık üç kat daha besleyici olması, serbest amino asit içeriğinin daha yüksek olması ve kolaylıkla özümselebilen şekerleri içermesi nedeniyle daha kolay

sindirilebilmektedir. Taze polene kıyasla daha az miktarda nişasta ve daha çok miktarda şeker içeren arı ekmeği, polende bulunmayan B vitaminleri ve K vitamini açısından zengindir. Bileşiminde %28 mineral (kalsiyum, demir, fosfor, kobalt, potasyum, çinko, bakır, magnezyum ve selenyum dahil), %11 protein, en az 18 adet amino asit, 14 adet yağ asidi, 11 adet karbonhidrat, 11 adet koenzim-enzim ve geniş çeşitlilikteki vitaminler (Çizelge 1.5) bulunmaktadır (Çelik, 2019; Silici, 2020a).

Çizelge 1.5. Erciyes Üniversitesinde üretilen perganın besin içeriği

Besin maddeleri	Miktarı
Kül	8,14 g/100 g
Protein	13,56 g/100 g (Nx6,25)
Karbonhidrat	30,60 g/100 g
Diyet lif	18,18 g/100 g
Yağ	21,69 g/100 g
Gluten	-
Enerji	408 kcal/100g

Perga yaklaşık %35 şeker, %24-35 karbonhidrat, %20-22 protein, %3,5 laktik asit, %2,43 mineral ve %1,6 yağ içermektedir. Polene göre amino asit içeriği ve çeşidi çok daha zengin olan perga, lisin, lösin, izolösin, histidin, arjinin, fenilalanin, treonin, metiyonin, valin ve triptofan içermektedir. Bileşiminde A vitamini, B grubu vitaminlerinin çoğu (B₁-B₆, B₉, B₁₂), C vitamini, E vitamini, D vitamini, K vitamini ve H vitamini bulunan perganın içerdiği mineraller; fosfor, kükürt, klor, potasyum, kalsiyum, sodyum, magnezyum, demir, bakır, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, nikel ve silisyumdur (Çelik, 2019; Karaman vd., 2017).

Arı ekmeği, arı polenine nazaran daha az miktarda protein içermesine rağmen fermentasyon aşamasında polenin sert ekzin tabakasının kırılıp daha fazla miktarda polen içeriğinin açığa çıkması sebebiyle pergadaki proteinler daha kolay sindirilmektedir. Hasattan sonra kurutulan arı ekmeğinin nem içeriği %13-14 düzeyine kadar inebilmektedir. Polene kıyasla daha fazla laktik asit içeren (yaklaşık altı kat) perganın bu özelliği uzun süre muhafaza edilmesine, maya gelişimine polen kadar açık olmamasına sebep olmaktadır (Silici, 2019).

1.1.4.3. Arı Ekmeğinin Biyolojik Özellikleri

Alman Federal Sağlık Kurulu, polen içeren arı ekmeğini ilaç olarak tanımlamakta ve gıda takviyesi olarak stresi azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak, menopoz belirtilerini hafifletmek gibi farklı sağlık etkileri olduğundan bahsetmektedir (Karaman vd., 2017).

1.1.4.3.1. Arı Ekmeğinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Polende bulunan tüm vitaminler ve mineraller ile değerli birçok besin bileşenini aynen barındıran perganın antimikrobiyal etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Karaman vd., 2017). Perganın yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması, mantar ve küf gelişimini baskılayarak daha iyi korunmasına neden olmaktadır (Nagai vd., 2004). Polen ve perganın asitlik değeri bazı maya türlerinin ve *Salmonella enterica*, *Staphylococcus* spp. gibi bakterilerin üremesini baskılamaktadır (Fatrcová-Šramková vd., 2013). Arı ekmeğinin Gram (–) bakterilere nazaran Gram (+) bakteriler üzerinde daha çok antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Morais vd., 2011).

Fas bölgesinden toplanan hem taze hem de kurutulmuş Moroccon arı poleni ve taze arı ekmeği numunelerinin *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli* bakterilerinin de yer aldığı farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel etkisi test edildiğinde, taze arı ekmeği ve polenin kurutulmuş polen numunelerine göre daha çok antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Abouda vd., 2011).

Perganın antimikrobiyal aktivitesinin propolis ile karşılaştırıldığı çalışmada (Doğru vd., 2021) *C. albicans*, *P. aeruginosa*, ve *E. coli*'ye karşı düşük konsantrasyonda (0,06-125 µg/mL) inhibitör etkiye sahip olduğu; ancak, *S. aureus* üzerinde inhibitör etkiye sahip olabilmesi için çok daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerektiği belirlenmiştir.

Perganın *C. albicans* karşısında antifungal etkisinin olduğu başka bir çalışmada (Hudz vd., 2019) da kanıtlanmıştır.

Farklı ülkelerde yürütülen çalışmalarda arı ekmeğinin *B. cereus* (Akhir vd., 2017; Bakour vd., 2019), *S. aureus* (Akhir vd., 2017; Urcan vd., 2018; Baltrušaitytė vd., 2007) ve *Streptococcus sobrinus* (Tichy ve Novak, 2000) üzerine antimikrobiyal etkisi olduğu rapor edilmiştir.

Kore'den toplanan 16-20 günlük liyofilize pupaların %5 (h/h) asetik asit ile elde edilen özütünün dermatofit enfeksiyonlarında etken olan 5 bakteriye karşı antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemi (100 mg/8 mm kağıt disk) ile incelendiğinde; *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve sırasıyla; 7,08±0,10 mm, 3,88±1,55 mm ve 0,86±0,08 mm çapında net zonlar oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu ekstraktın kepeğe neden olan maya *Malassezia furfur*'a (*Pityrosporum ovale* olarak da bilinir) karşı hiçbir inhibitör aktivitesinin olmadığı bildirilmiştir (Kim vd., 2017).

1.1.4.3.2. Arı Ekmeğinin Antioksidan Aktivitesi

Arı ekmeği numunelerinin normal su, sıcak su ve etanolik ekstraktlarının antioksidan özelliklerinin belirlendiği çalışmada (Nagai vd., 2005) suyun çözücü olarak kullanıldığı numunelerde antioksidan aktivitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Arı ekmeğinin yüksek antioksidan kapasitesiyle rakipsiz bir arı ürünü olduğunu bildirilmiştir (Nagai vd., 2005).

Doğru vd. (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada propoliste $28,0 \pm 0,02$ mg GAE (gallik asit eşdeğeri)/mL olan toplam fenolik madde miktarının pergada $7,6 \pm 0,05$ mg GAE/mL olduğu tespit edilmiştir.

Türkiye'nin 4 şehrindeki 5 farklı arılıktan toplanan perga numunelerinde toplam fenolik madde içeriğinin $82,57-127,07$ mg GAE/g ve toplam flavonoid içeriğinin $1,81-3,74$ mg QE (kuersetin eşdeğeri)/g olduğu saptanmıştır. Numunelerin antioksidan kapasite analizleri sonucunda DPPH değeri $1,29 \pm 1,13-3,82 \pm 0,26$ mg TEAC (Trolox eşdeğer antioksidan kapasite)/g ve ABTS (2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)) radikalini giderme aktivitesi $0,375 \pm 0,02-1,55 \pm 0,12$ mg TEAC/g aralığında belirlenmiştir (Mayda vd., 2020).

Yapılan bir araştırmada (Zuluaga vd., 2015) perganın toplam flavonoid içeriği ortalama $3,2 \pm 1,0$ mg QE/g, FRAP (demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite) değeri $46,1 \pm 13,0$ μ mol Trolox/g, TEAC değeri $61,5 \pm 10,2$ μ mol Trolox/g olarak tespit edilmiştir.

Diğer bir araştırmada (Ivanisova vd., 2015) perganın DPPH kapasitesinin $14,62-15,78$ mg TEAC/g olduğu bulunmuştur.

Farklı ülkelerdeki çalışmalarda arı ekmeğinin toplam fenolik içeriğinin $32,78-37,15$ mg GAE/g (Markiewicz-Żukowska vd., 2013); $8,9-3,1$ mg GAE/g (Zuluaga vd., 2015) ve $12,36-25,44$ mg GAE/g (Ivanisova vd., 2015) aralığında değiştiği belirtilmiştir.

Bobiş vd. (2017) *Apis mellifera* ve *A. dorsata* pergalarının toplam fenolik konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve $19,72-28,61$ mg GAE/g aralığında değiştiğini saptamıştır. *A. dorsata*'ya ait pergaların toplam fenolik konsantrasyonunun diğerlerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (Bobiş vd., 2017).

Baltrušaitytė vd. (2007) perganın daha fazla kaemferol ve daha az krisin ve apigenin içermesi sebebiyle antioksidan aktivitesinin baldan daha yüksek olduğunu rapor etmiştir.

Afyon, İzmit ve Sivas'tan toplanan arı polenlerinin fermentasyonunun fenolik bileşenlerin profili ve biyoyararlılığı üzerine etkisinin incelendiği çalışmada (Gönül, 2016) fermente edilmemiş numunelerin toplam flavonoid içeriğinde %32-48 ve toplam fenolik içeriğinde %20-50 düşüş olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, DPPH ve CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite) testleri ile bulunan sonuçlar değerlendirildiğinde; fermentasyona tabi

tutulmuş polen numunelerinin antioksidan aktivitesinin fermentasyona tabi tutulmamış polen numunelerinin antioksidan aktivitesinden büyük ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Toplam antioksidan kapasitenin DPPH yöntemi ile %44-210; CUPRAC yöntemi ile %26-58 oranında arttığı bulunmuştur. Ancak arı polenlerinin fermente edilmesinin etkisi, ABTS ve FRAP yöntemleri ile belirlenen toplam antioksidan kapasite değerlerinde gözlenmemiştir (Gönül, 2016).

Taze arı poleni probiyotik starter kültürler ile fermente edildiğinde toplam fenolik içeriğinin $4,43 \pm 0,03$ mg GAE/g'den $6,12 \pm 0,07$ mg GAE/g'ye yükseldiği, demir indirgeme kapasitesinin $64,14 \pm 0,18$ $\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (demir sülfat heptahidrat)/g'den $72,03 \pm 0,15$ $\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /g'ye yükseldiği ve DPPH radikalini giderme aktivitesinin $9,30 \pm 0,03$ mg/mL'den $6,47 \pm 0,04$ mg/mL'ye düştüğü bulunmuştur. Araştırma sonucunda taze arı poleninin probiyotik mikroorganizmalar ile optimum şartlarda fermente edilebildiği ve elde edilen ürünün doğal arı ekmeği ürününe alternatif olacak potansiyelde olduğu belirtilmiştir (Karlıdağ vd., 2021).

1.1.4.3.3. Arı Ekmeğinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Antioksidan, antimikrobiyal ve antifungal etkisi sebebiyle arı ekmeğinden mide-bağırsak problemleri, hepatit, kansızlık ve diyabet vb. sağlık sorunlarının tedavisinde faydalanılmaktadır. Arı ekmeğinin bileşiminde bulunan flavonoidlerin sindirim sisteminde emilim işlemi ince bağırsakta olmaktadır (Gönül, 2016).

Kronik hepatiti olan hastalara 30 gün süresince perga verildiğinde kan değerlerindeki albümin/globulin oranının ayarlandığı ve karaciğerin mikroskopik yapısının düzeldiği belirtilmiştir. Arı ekmeğinin antioksidan aktivitesi sayesinde lipid peroksidasyonunun azaldığı, karaciğer enzimlerinin normal seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (Ialomiteanu vd., 1976). Bahsedilen özellikleri sebebiyle arı poleninin ve arı ekmeğinin gıda takviyesi olarak kullanımının yaygın hale getirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Howell vd., 1981).

Özellikle yüksek seviyede B vitamini ve diğer önemli vitaminleri içermesi sayesinde vücuda destek olan perga hastalıklar karşısında vücut direncini yüksek tutmakta, bağışıklık sistemini güçlendirmektedir (Nagai vd., 2004). Yaşlanmayı geciktirmekte, enerji vermekte, vücudu zinde tutmakta, performansı arttırmakta ve yorgunluğu azaltmaktadır. Kan hücrelerinin sayısını çok hızlı arttırarak kansızlığın önlenmesini ve mide/bağırsak hastalıklarının iyileştirilmesini sağlamaktadır. Damar tıkanıklığının önlenmesinde etken olan rutenyumu içermesi sebebiyle kılcal kan damarlarının iç çeperlerini güçlendirmekte, bu sayede kalp-damar hastalıklarından korunmaya yardımcı olmaktadır (Karaman vd., 2017).

Arı ekmeğinin etanolik ekstraktının glioblastoma hücre hattı (U87MG) üzerinde %49-66 oranında inhibitör etki yarattığı bildirilmiştir (Markiewicz-Żukowska vd., 2013).

Zengin besin bileşimi ve yüksek biyoyararlılığı sayesinde üstün bir gıda olarak kabul edilen arı ekmeği sporcular için eşi olmayan bir enerji kaynağı olarak görülmektedir. Bünyeyi güçlendirici ve kas-adele yapıcı özelliği bulunmaktadır. Vücut direncini artırmakta ve yüksek düzeyde performans oluşturmaktadır (aktaran Karaman, 2019, s. 555).

Arı ekmeği içerdiği asetilkolin sebebiyle kronik kabızlığın tedavisinde ve tansiyonun düşürülmesinde, üreme hormonlarına olan katkısı sayesinde cinsel performansı artırmak amaçlı kullanılmaktadır (Çelik, 2019; Sorucu, 2019). Perga aynı zamanda probiyotik bir gıda ürünü olarak da kabul edilmektedir (Silici, 2020b). Ülkemizde özellikleri çok iyi bilinmediğinden yaygın olarak üretilmeyen arı ekmeğinin Dünya’da arı polenine göre daha çok tercih edildiği ve gıda takviyesi olarak kullanımının yaygınlaştığı belirtilmektedir (Fuenmayor vd., 2014).

1.1.5. Balmumu

Balmumunun arıların karın bölgesinde bulunan dört çift bezden salgıladıkları kompleks yapıdaki maddeleri kullanarak ürettikleri bildirilmektedir (Schmidt, 1997). Arıların balmumunu kovanlarda hem yavru arılar için kuluçka yeri ve yuva olduğu hem de arı ürünlerinin depolandığı petek gözlerini oluşturmak için salgıladığı belirtilmektedir (Schmidt, 1997; Genç ve Dodoloğlu, 2002; Doğaroğlu, 2008). Olgunlaşmış balın örtülmesi ve kaplanması için kullanılan balmumu bir miktar propolis ile karıştırıldığı takdirde yavru arıların kurumadan ve enfeksiyonlardan korunmasını sağlamaktadır (Çelik, 2019).

Balmumu arıcılığın dışında, marangozluk, boyacılık gibi birçok sektörde kullanılmaktadır. Ahşap eşyaları parlatmada, biblo ve heykel yapımında, parke yapımında, şişe kapağı ve madeni kapların üretiminde, mum üretiminde, ilaç sanayisinde hapların kaplanması, parfümeri endüstrisinde, kozmetik sektöründe özellikle ruj ve krem yapımında ve diş hekimliğinde kullanılmaktadır (Sönmez ve Altan, 1992; Krell, 1996; Schmidt, 1997; Hepburn, 2014).

1.1.5.1. Balmumunun Fiziksel Özellikleri

Salgı bezlerinden sıvı halde çıkan balmumu havayla temas ettiğinde katılaşmakta ve pulcuk haline gelmektedir. İlk salgılandığında beyaz iken, hava ile teması neticesinde rengi giderek koyulaşmaktadır (Genç ve Dodoloğlu, 2002; Doğaroğlu, 2008). Balmumu mevcut olan bileşenleri

sebebiyle su gibi polar çözücü maddelerde çözünmemekte ve memelilerce sindirilmesi mümkün olmamaktadır (Schmidt, 1997). Balmumunun yapısı Şekil 1.5'te belirtilmiştir (Balmum, 2019).



Şekil 1.5. Balmumunun yapısı

Balmumu bal arılarının asitlerinin ve mide sularının etkisine direnir, suda ve soğuk alkolde çözünmez; kaynayan alkolde kısmen, kloroformda, karbon disülfitte ve sıcak terebentin özünde tamamen çözünür (Bogdanov, 2004). 15 °C'deki yoğunluğu yaklaşık 0,960-0,970 kg/m³'tür ve 63,5 °C ile 64,5 °C arasındaki sıcaklıklarda erimektedir (Hepburn vd., 1991; Bogdanov, 2004). Kuru damıtmaya tabi tutulursa, balmumu yağı adı verilen bir tereyağı kütlesine dönüşmektedir (Puleo, 1991).

1.1.5.2. Balmumunun Kimyasal Özellikleri

Balmumunun 300 kadar farklı bileşenden oluştuğu için karmaşık bir yapıda olduğu, içeriğinde esterlerin, alkollerin ve yüksek yağ asitlerinin bulunduğu bilinmektedir. Asitlerin, hidrokarbonların ve diğer bileşenlerin az bulunduğu balmumunda 50 civarında aroma bileşeninin varlığı keşfedilmiştir (Tulloch, 1971). Schmidt (1997) tarafından balmumunun içeriğinde, çeşitli yapıdaki monoesterler (%35), diesterler (%14), uzun zincirli serbest yağ asitleri (%12), hidroksi esterler (%12) ve triesterler (%3) bulunduğu bildirilmiştir. Balmumunun içeriğinde bulunan maddeler Çizlege 1.6'da gösterilmiştir (Korkmaz, 2017).

Çizelge 1.6. Balmumunun içeriğinde bulunan maddeler

Maddeler	%
Hidrokarbonlar	14
Monoesterler	35
Diesterler	14
Triesterler	3
Hidroksi mono ve Hidroksi poliesterler	12
Asit esterler	1
Poliesterler	2
Serbest asitler	12
Serbest alkoller	1
Diğer maddeler	6

1.1.5.3. Balmumunun Biyolojik Özellikleri

Balmumu doku yetersizliğinde ve yara dokularının tedavisinde ideal doku kaynağı olarak kullanılmaktadır. Balmumundan ağız hastalıklarının tedavisinde de yararlanılmaktadır. Balmumunun antifungal, antimikrobiyal, antiseptik özellikleri tespit edilmiştir (Mısırlıoğlu, 2006).

1.1.5.3.1. Balmumunun Antimikrobiyal Aktivitesi

Balmumunun polyester/pamuk/viskon karışımı kumaşa (Kumaş 1) ve polyester kumaşa (Kumaş 2) uygulanmasıyla modifiye edilen kumaşların AATCC 100-2004 test metoduna göre bakteri ve funguslara (*B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Aspergillus niger*, *C. albicans*) karşı gösterdikleri antimikrobiyal etkinlikleri belirlendiğinde, biyostatik aktivitenin Kumaş 1’de daha düşük olduğu bulunmuştur. Kumaş 1’in test edilen tüm mikroorganizmalara karşı düşük biyostatik etki, Kumaş 2’nin *C. albicans*, *E. coli* ve *S. aureus*’a karşı düşük biyostatik etki, *A. niger* ve *B. subtilis*’e karşı ise orta düzeyde biyostatik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Her iki kumaş için de *A. niger*’e karşı en yüksek biyosidal aktivite (>1) elde edildiği için balmumu ile modifiye edilmiş kumaşların küfe karşı orta aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Bulunan sonuçlar, balmumu ile modifiye edilen kumaşlardan özellikle hassas cilt enfeksiyonlarına sahip kişilerin, sporcuların, sosyal bakım kurumlarındaki ve sağlık merkezlerindeki kişilerin kullanacağı tekstil ürünlerinin üretilmesinde faydalanılabileceği anlamına geldiği belirtilmiştir (Szulc vd., 2020).

Balmumunun farklı konsantrasyonlardaki etanolik ekstraktının (%96=WEEh, %70=WEEl) ve metanolik ekstraktının (%99,9=WMEh, %70=WMEl) bakteri, küf ve mantarlar üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi incelendiğinde; WMEh’ye karşı *S. enterica* CC M 4420’nin

en duyarlı bakteri olduğu ve bakterilerin duyarlılığının *S. aureus* CC M 3953 > *P. aeruginosa* CC M 1960 > *E. coli* CC M 3988 > *L. monocytogenes* CC M 4699 şeklinde azaldığı saptanmıştır. Küfler arasında *A. niger*'in WMEh'ye karşı, mantarlar arasında *C. tropicalis*'in WMEh'ye karşı ve *C. glabrata*'nın WEEh'ye ve WEEl'ye karşı en çok duyarlılığı gösterdiği belirlenmiştir (Kacániová vd., 2012).

Ghanem (2011) *C. albicans*'ın yanı sıra hem Gram-pozitif (*S. aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *S. pyogenes*) hem de Gram-negatif (*P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *E. coli*) bakterilerin balmumumuyla maruziyetten etkilendiğini rapor etmiştir.

A. mellifera ligustica'nın ürettiği balmumunun etanolik ekstraktının MİK değerine göre; *P. aeruginosa* ve *L. monocytogenes* bütün balmumu örnekleri tarafından inhibe edilmiştir. *S. Typhimurium* en diencili bakteri suşu olarak saptanmış, 13 *S. aureus* vahşi suşuna karşı en etkili balmumu numunesi A iken, B ve C numuneleri onu takip etmiştir (Felicioli vd., 2019).

Bogdanov (2004) balmumunun özellikle *Bacillus alvei*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella Gallinarum* ve *B. subtilis*'e karşı aktif olduğunu, *Salmonella Pullorum*, *Salmonella Dublin*, *E. coli* ve *Bacillus larvae*'ye karşı etkinliğinin yarıya düştüğünü bulmuştur.

Puleo (1991) balmumundan elde edilen bitki kökenli bazı bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirtmiştir. Al-Waili (2005), doğal bal ile zeytinyağı ve balmumu ile zeytinyağı karıştırılarak hazırlanan karışımların *C. albicans* ve *S. aureus*'un gelişimi üzerindeki etkisini incelemiş; bal içeren ortamda hiçbir *S. aureus* veya *C. albicans* büyümesi elde edilmezken, balmumu içeren ortamda hafif ila orta derecede büyüme elde edildiğini ifade etmiştir.

1.1.5.3.2. Balmumunun Antioksidan Aktivitesi

Çin'de yürütülen bir çalışmada (Zhao vd., 2020) balmumunun toplam flavonoid konsantrasyonu $1,62 \pm 0,23$ mg/g, toplam fenolik konsantrasyonu $30,01 \pm 1,16$ mg/g, demir iyonu çelatlama kapasitesi $0,38 \pm 0,01$ mg Na₂EDTA/g, FRAP değeri $1,33 \pm 0,10$ mg Trolox/g, DPPH radikalini süpürme aktivitesinin IC₅₀ (maksimum inhibitör konsantrasyonu) değeri $5,91 \pm 0,27$ mg/mL olarak bulunmuştur.

Giampieri vd. (2018a) öncelikle balmumu geri dönüşüm sürecinden elde edilen yan ürünlerin, yüksek toplam antioksidan kapasitesi ve antikanser aktivitesi ile zengin bir fitokimyasal kaynağı temsil edebileceğini, daha sonra yürüttükleri çalışmada (Giampieri vd., 2018b) ise insan dermal fibroblastlarında bir oksidan ajanın neden olduğu oksidatif hasara etkili bir şekilde karşı koyduklarını göstermişlerdir.

Balmumunun akarisit içeriğini düşürmek için endüstriyel ölçekli dekontaminasyon prosedürünün uygulandığı bir çalışmada (Navarro-Hortal vd., 2019) lipofilik ekstraktının antioksidan aktivitesinin hidrofilik ekstraktının antioksidan aktivitesinden başlangıçta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Balmumunun filtre edilmesinin ardından lipofilik ekstraktının ABTS değerinin 400 ± 30 $\mu\text{mol TEq}$ (toksik eşdeğeri)/kg'den 330 ± 10 $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'ye, FRAP değerinin 252 ± 6 $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'den 133 ± 5 $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'ye, DPPH değerinin 193 ± 29 $\mu\text{mol TEq/100 g}$ 'den 112 ± 9 $\mu\text{mol TEq/100 g}$ 'ye, toplam fenolik içeriğinin $0,20 \pm 0,07$ mg GAE/100 g'den $0,07 \pm 0,03$ mg GAE/100 g'ye, toplam flavonoid miktarının $1,2 \pm 0,1$ mg CE (kateşin)/100 g'den $0,8 \pm 0,1$ mg CE/100 g'ye düştüğü saptanmıştır. Hidrofilik ekstraktının ABTS değerinin 260 ± 10 $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'den 270 ± 10 $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'ye, FRAP değerinin $21,3 \pm 0,4$ $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'den $25,4 \pm 1,2$ $\mu\text{mol TEq/kg}$ 'ye, DPPH değerinin $29,6 \pm 11,4$ $\mu\text{mol TEq/100 g}$ 'den $66,2 \pm 26,9$ $\mu\text{mol TEq/100 g}$ 'ye, toplam flavonoid miktarının $0,01 \pm 0,01$ mg CE/100 g'den $0,02 \pm 0,01$ mg CE/100 g'ye yükseldiği, toplam fenolik içeriğinin ise değişmediği ($0,01 \pm 0,01$ mg GAE/100 g) tespit edilmiştir (Navarro-Hortal vd., 2019).

1.1.5.3.3. Balmumunun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Balmumu ve bitkisel yağdan oluşan kremin, yanık sonrasında görülen kaşıntı semptomları üzerinde tıbbi kremlere nazaran daha etkili olduğu belirtilmiştir (Lewis vd., 2012). Zeytinyağı, balmumu ve baldan oluşan karışımın (1:1:1, v/v) egzama, sedef hastalığı, bebek bezi dermatiti, anal fissür ve hemoroidin tedavi edilmesinde fayda sağladığı (Al-Waili, 2006), mantar enfeksiyonlarının tedavi edilmesinde bu karışım kullanıldığında; *Tinea corporis*'li hastaların %75'inde, *Tinea cruris*'li hastaların %78'inde, Pitriyazis versikolor'lu hastaların ise %86'sında olumlu klinik yanıt alındığı rapor edilmiştir (Al-Waili, 2004). Balmumu, bal, propolis ile zeytinyağından oluşan karışımın kemoterapi tedavisi gören kanser hastalarının oral mukozit tedavisi amacıyla yararlanılabileceği bildirilmiştir (Abdulrhman vd., 2012).

Zanoschi vd. (1991) balmumunun diğer arı ürünleriyle beraber yanık tedavisinde kullanımını rapor etmiştir.

Balmumu, eski ve geleneksel Hint tıbbı olan Ayurvedik tıpta da önemli bir rol oynamakta ve Madhuchishtha adıyla anılmaktadır (Patwardhan, 2014). Batı ülkelerinde, ilaçlarla birlikte kullanılabilecek, hatta onların yerini alacak doğal ürünler arayışı, Ayurvedik tıbbın yeniden keşfine yol açmıştır. Madhuchishtha (balmumu), topikal uygulama ile aşınma ve hatta yanıklardan

kaynaklanan yaraların bakımı için kullanılmaktadır (Gokani, 2014); özellikle topuk çatlamlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Sarojini, 2013).

1.1.6. Apilarnil

Romanya’da yaşayan meşhur arıcı Nicolae Iliesiu’nun keşfettiği apilarnil ismini verdiği erkek arı kuluçka homojenatı bir başka doğal arı ürünüdür (Çelik, 2019). Erkek arılara ait larvaların pupa dönemi öncesindeki 3-7 günlük larva dönemi (Iliesiu, 1991) olan apilarnil, fiziksel ve kimyasal olarak arı sütüne benzerlik göstermektedir (Silici, 2019).

Apilarnil hasattan sonra soğuk zincirde muhafaza edilmesine özen gösterilmesi suretiyle taze tüketilebildiği gibi, daha uzun süre muhafaza edilmek istendiğinde homojenleştirme, öğütme, liyofilizasyon ve filtrasyon gibi yöntemlerle işlenmektedir. Larva hasat edildikten sonra 30 dk içerisinde soğuk zincirde muhafaza edilmezse önemli miktarda besin maddesi kaybına uğramaktadır. Bahsedilen işleme yöntemleri uygun şekilde uygulanırsa apilarnilin besin değeri kaybolmadan ve soğuk zincirde muhafaza edilmesine gerek kalmadan saklanabilmektedir (Yücel vd., 2011). Apilarnilin korunması için en iyi yöntem olarak görülen liyofilizasyon, süblimasyon ile maddenin kurutulmasını sağlayan bir tekniktir. Liyofilize edilen apilarnil 15 °C’de 7 ay güvenle saklanabilmektedir (Topal vd., 2018).

Arı sütünün üretiminin yapıldığı işletmeler tarafından üretilmesi mümkün olan, fakat çok fazla önem verilmeyen bir diğer arı ürünü olan ana arı larvası da apiterapide apilarnil kadar önemli bir yere sahiptir. Arı sütünün üretimi esnasında ana arı yüksüğünün içerisinde doğal olarak var olan ve arı sütü hasadından önce yüksükten çıkarılıp atılan 3 günlük ana arı larvalarının toplanmasıyla üretilmektedir (Mărgăoan vd., 2017).

Ancak uzmanlarca, arı popülasyonlarını sabit tutmak için tüm arı larvaları yerine erkek arı larvasının hasat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Bogdanov, 2016b). Temmuz 2020’de Kore Gıda ve İlaç Güvenliği Bakanlığı ve Kırsal Kalkınma İdaresi, bal arısı (*A. mellifera*) erkek arı pupasını yenilebilir ve yeni bir gıda maddesi olarak kabul etmiştir (MFDS, 2020).

1.1.6.1. Apilarnilin Fiziksel Özellikleri

Apilarnil arı larvalarının toplanıp homojenize edilmesi ile elde edildiği için homojen süt kıvamındadır (Silici, 2019). Viskoz bir yapıda olan apilarnil, tipik yumurta kokusunda, ekşi tatta

ve krem rengindedir (Iliesiu, 1991; Çelik, 2019). Apilarnilin elde edildiği arı larvalarının yapısı Şekil 1.6’da gösterilmiştir (Apilarnil, 2017a).



Şekil 1.6. Apilarnilin elde edildiği arı larvalarının yapısı

1.1.6.2. Apilarnilin Kimyasal Özellikleri

Apilarnilin ortalama kuru madde miktarının %25-35, protein miktarının %9-12, karbonhidrat miktarının %6-10, lipid miktarının %5-8, kül miktarının %2 olduğu ve %3 tanımlanamayan diğer maddeleri içerdiği bildirilmiştir (Matsuka vd., 1973; Stagaciu, 1999). Apilarnilin içerdiği vitaminler; A, B vitaminlerinin çoğu (özellikle B₁, B₆), C, kolin, D₃ ve E vitamini iken, mineraller; Na, P, Ca, Mn, Zn, Cu, K ve Fe olarak belirtilmiştir (Kogalniceanu vd., 2010). Apiarnil erkek cinsiyet hormonları, özellikle erkek cinsiyet özelliklerini geliştiren androjenik bir etkiye sahip olan testosteron açısından zengin bulunmuştur (Iliesiu, 1980; Constantin, 1989).

Ham ve liyofilize apilarnil numunelerinin kimyasal bileşimi incelendiğinde, su miktarı düşerken (%73,6’dan %3’e), protein (%10’dan %32’ye), karbonhidrat (%12,2’den %38,9’a), lipid (%3,5’ten %24,2’ye), kül miktarının (%0,7’den %2,7’ye) yükseldiği ve enerji değerinin dört kattan fazla arttığı (120,3 kcal/100 g’dan 501,4 kcal/100 g’ye) saptanmıştır. Apilarnilin içerdiği en önemli komponent gruplarından birinin serbest amino asitler olduğu, ayrıca yapısında 9 adet esansiyel amino asit bulunduğu saptanmıştır (Silici, 2019).

Apilarnilde bulunan ana amino asitler lisin, lösin, histidin, izolösin, arjinin, serin, glutamik asit, tirozin, fenilalanin, valin, alanin ve metiyonindir. Apilarnilin besin elementi içeriği Çizelge 1.7’de belirtilmiştir (Silici, 2020a).

Çizelge 1.7. Erciyes Üniversitesinde üretilen apilarnilin besin elementi içeriği

Besin Elementleri	İçerik
Enerji	472 kcal/100 g
Nem	4,43 g/100 g
Kül	4,07 g/100 g
Protein	48,75 g/100 g (Nx6,25)
Karbonhidrat	21,62 g/100 g
Yağ (asit hidrolizi)	21,13 g/100 g

Romanya'daki bir araştırmada (Mărgăoan vd., 2017) ana arı larvasında ve arı sütünde tespit edilen 10-HDA bileşeninin apilarnilde saptanmadığı, apilarnilin protein ve lipid düzeyinin ana arı larvasındakinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Serbest amino asit ve esansiyel amino asit miktarı ana arı larvası ve apilarnilde fazla iken, arı sütü karbonhidrat açısından daha zengin bulunmuştur. Ana arı larvasında, özellikle tirozin miktarı apilarnildekenden yaklaşık 2 kat daha fazla tespit edilmiştir (Mărgăoan vd., 2017).

Hem erkek hem de ana arı larvası homojenatlarında en çok tanımlanan bileşenlerin serbest amino asitler olduğu belirtilmiştir. Ana arı larvasının içerdiği esansiyel ve serbest amino asitlerin bağıl içeriğinin erkek ana larvası homojenatındakinden daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Amino asitlerin bağıl içeriğinde görülen belirgin farklılığın şeker içerikleri açısından da geçerli olduğu bildirilmiştir. Erkek arı larvasında %6,5±1,8 olarak belirlenen fruktoz içeriğinin ana arı larvasında %0,4±0,3, erkek arı larvasında %56,7±7,8 düzeyinde saptanan glukoz miktarının ana arı larvasında %6,0±0,2 olduğu tespit edilmiştir (Isidorov vd., 2016).

1.1.6.3. Apilarnilin Biyolojik Özellikleri

Apilarnilin larva ve yumurta gövdesindeki mevcut besleyici bileşenlerin miktarından dolayı yüksek düzeyde biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Iliesiu, 1991).

Hem erkek hem de ana arı larvalarının anabolizan etkileri ön plandadır (Erdem ve Özkök, 2018; Sorucu, 2019). Larva homojenatları içerdikleri androjenik hormonlar sebebiyle vücut geliştirme, sperm sayısının artırılması ve afrodizyak amaçlı kullanılmaktadırlar (Erdem ve Özkök, 2018).

1.1.6.3.1. Apilarnilin Antimikrobiyal Aktivitesi

Apilarnilim Gram (+) bakterilere (*B. cereus*) karşı güçlü bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Eshraghi ve Seifollahi, 2003).

Kore'den toplanan 16-20 günlük liyofilize pupaların %5 (h/h) asetik asit ile elde edilen özütünün dermatofit enfeksiyonlarında etken olan 5 bakteriye karşı antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemi (100 mg/8 mm kağıt disk) ile incelendiğinde; *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *C. albicans* ve karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve sırasıyla, $7,08 \pm 0,10$ mm, $3,88 \pm 1,55$ mm ve $0,86 \pm 0,08$ mm genişliğinde net zonlar oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu ekstraktın kepeğe neden olan maya *Malassezia furfur*'a (*Pityrosporum ovale* olarak da bilinir) karşı hiçbir inhibitör aktivitesinin olmadığı bildirilmiştir (Kim vd., 2017).

Danimarka'dan Buckfast bal arısı erkek arı pupalarının sırasıyla, 1,0 µg/disk ve 500 µg/disk oranlarındaki etanol ve sıcak su özütlerinin antimikrobiyal aktivitesi, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. Typhimurium*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *S. cerevisiae* ve *C. albicans* dahil olmak üzere patojenik ve gıda bozulma mikroorganizmalarına karşı test edildiğinde; ekstraktların hiçbirinin herhangi bir antibakteriyel veya antifungal aktivite göstermediği rapor edilmiştir (Ghosh vd., 2020).

1.1.6.3.2. Apilarnilin Antioksidan Aktivitesi

Apilarnil, çok benzer kimyasal bileşimi nedeniyle genellikle arı sütünün erkek eşdeğeri olarak adlandırılır (Cornara vd., 2017). Hem apilarnilin hem de arı sütünün benzer biyolojik aktivite gösterdiği ve dolayısıyla benzer antioksidan özellikler gösterdiği varsayılmaktadır. Apilarnil yapısındaki zengin polifenollerden dolayı yüksek düzeyde antioksidan özellik göstermektedir (Sawczuk vd., 2019).

Silici (2019)'nin yürüttüğü araştırmada apilarnilin içerdiği toplam fenolik madde miktarının 834,05 mg GAE/100 g, antiradikal aktivite inhibisyon düzeyinin %81,61 ve antioksidan aktivitesinin 90,91 mg AAE (askorbik asit eşdeğeri)/g olduğu saptanmıştır.

Apilarnilin sulu ve etanolik homojenat ekstraktları, antioksidan aktivite (DPPH, FRAP ve ABTS yöntemleri ile), polifenol ve flavonoid içeriği için test edilmiştir. Apilarnil gelişiminin erken evrelerinde (7-11. günler arasında) daha aktif olduğu, sonraki dönemde (14. güne kadar) antioksidan aktivitede düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Dondurarak kurutma işleminin, kuru kütleye

dönüştürülen apilarnil preparatlarının antioksidan aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmadığı belirtilmiştir (Sidor vd., 2021).

Kim vd. (2020a) dondurularak kurutulmuş bal arısı erkek arı pupalarının sulu ve etanolik (%50 (h/h), %70 (h/h) ve %100 (h/v) EtOH) ekstraktlarının DPPH ve ABTS radikalini süpürme aktivitesini değerlendirmişlerdir. 100 µg/mL konsantrasyonda kullanılan %50 (h/h) EtOH, %70 (h/v) EtOH ve %100 (h/v) EtOH özütlerinin DPPH radikalini süpürme aktivite seviyeleri sırasıyla, %75,62, %63,91, %40,95 ve %9,38 olarak bulunmuştur. Aynı ekstrelerin ABTS radikali süpürme aktivite seviyelerinin sırasıyla %57,09, %84,48, %82,48 ve %11,53 olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle bal arısı erkek arı pupasının yeni bir fonksiyonel antioksidan materyal olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Kim vd., 2020a).

Kim vd. (2020b), bal arısı erkek arı pupasının etanolik ekstraktların ve çeşitli fraksiyonlarının antioksidan aktivitesini değerlendirildiğinde; etil asetat fraksiyonu, diğer numunelerden (tespit edilmedi) daha fazla ($IC_{50} = 559,22 \mu\text{g/mL}$) DPPH radikalini süpürme aktivitesi göstermiştir. ABTS radikalini süpürme aktivitesi için IC_{50} 170,18–338,86 µg/mL aralığında olmuştur. Bütanol fraksiyonunun ABTS radikalini süpürme aktivitesi ($IC_{50}=170,18 \mu\text{g/mL}$), heksan fraksiyonunun ABTS radikalini süpürme aktivitesinin ($IC_{50}=338,86 \mu\text{g/mL}$) yaklaşık iki katı olarak tespit edilmiştir (Kim vd., 2020b).

Danimarka’da toplanan Buckfast bal arısı erkek arı pupalarının etanolik ekstraktları DPPH, ABTS ve indirgeyici güç deneyleri için 500 µg/mL, nitrit süpürme deneyi için 200 µg/mL konsantrasyonda kullanılmıştır. Geç pupa etanolik ekstraktlarının DPPH, ABTS ve nitrit süpürme aktivite seviyeleri sırasıyla, $1,3 \pm 0,4$, $10,5 \pm 0,5$, $20,9 \pm 4,1$ ve ekstraktların indirgeme gücü $0,008 \pm 0,002$ olarak bulunmuştur. Muhtemelen polifenol içeriği bal arısı yaşıyla birlikte arttığı için, yetişkin erkek arılar en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterirken, ardından pupa ve larvalar gelmiştir (Ghosh vd., 2020).

1.1.6.3.3. Apilarnilin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Apilarnil, ilk keşfedildiği ülke olan Romanya’da bulunan sağlık merkezlerinde psiko-tonik etkisi sebebiyle, vücudu yenileme ve enerji verme amaçlarıyla uzun yıllar kullanılmıştır. Apilarnilin kompleks yapıda olan bileşenleri (vitaminler, mineral maddeler ve amino asitler) folik asit ve gliserofosfat kalsiyumun normal metabolizmasını sürdürmesine katkı sağlamaktadır. Glikozun etkinliğinin ve insüline bağımlı diyabetin düzenlenmesine yardımcı olan apilarnil protein metabolizmasını uyarmaktadır. Apilarnilin hem antimikrobiyal hem de antiviral olduğu

belirlenmektedir. Sperm hareketliliğini ve sperm sayısının artırılmasını sağlayan apilarnilin gonadların hormonal fonksiyonunu ayarladığı bildirilmektedir. Apilarnil çocuk ve genç bireylerin gelişimini teşvik ederken, dayanıklılığı ve konsantrasyon kapasitesini artırmaktadır (Gavrilă ve Gavrilă, 2010; Aoşan, 2016).

Testosteron, progesteron, prolaktin ve estradiol gibi üreme hormonlarınca zengin olan apilarnilin erkekler ve sporcular için testosteron güçlendirici gıda kaynağı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Çelik, 2019).

Apilarnilden hepatik siroz, kronik hepatopati, yaşlılardaki kronik bronşit, kronik kabızlık, atrofik rinit ve gastroduodenal ülser tedavisinde yararlanılmaktadır. Cilt için besleyici, canlandırıcı ve biyolojik uyarıcı olarak etki gösteren apilarnilin cilt dokusunu yenilediği belirtilmiştir. Ciltte görülen kırışıklık oluşumunun engellenmesini sağladığı için apilarnilden geriatride faydalanılmaktadır. Apilarnilin hastalıkların nekahat dönemlerinde ve cerrahi müdahaleden sonraki kaliteli ve hızlı iyileşme için destek olduğu görülmüştür. Apilarnil glokomda göz içi basıncı azaltmada, konjonktivit, katarakt, kornea ülseri, keratit, göz iltihabı ve romatizmal hastalıkların tedavisinde olumlu etki göstermektedir. Apilarnilin nevroz, nörolojik rahatsızlıklar, depresyon, somatojenik nevrasteni, melankoli, enürezis, epilepsi, asteni, hafıza bozuklukları, psikolojik rahatsızlıklar ve yorgunlukta endike olduğu bulunmuştur. Kadınlarda görülen premenstrüel sendrom, psikojenik amenore, primer dismenore, menstrüel fonksiyon bozukluğu olan global hipo-ovaryum, nörovejetatif instabilite gecikmiş ergenlik, menopozla ilişkili nöroendokrin bozukluklar ve anksiyetede etkili olduğu belirtilen apilarnilin erkeklere özgü cinsel problemler; psişik veya organik sterilite, astenospermi, hipospermi, libido bozuklukları azospermi ve andropozda faydalı etkisinin olduğu ifade edilmektedir (Strant, 2015; Strant vd., 2016; Erdem ve Özkök, 2018).

Apilarnilin erkek bireylerde vücut kas ağırlığını arttırdığı için doğal bir anabolik ajan olduğu gösterilmiştir (Yücel vd., 2011). Apilarnil, vücuttaki güçlü katabolik etkisi nedeniyle enerji üreten oksidatif süreçleri uyaran güçlü bir kaynaktır. İstenilen performansı elde etmek için kaslarda glikojen kaybını önlemektedir (Yücel ve Köseoğlu, 2015).

Apilarnil ve ana arı larvasının tirosin düzeyleri yüksek olduğu için bilişsel fonksiyonları artırarak hafızayı güçlendirmeyi sağlayacakları ve vücudun stres ile başa çıkmasına destek olacakları ileri sürülmüştür. Kasların korunmasında, gelişmesinde, yaraların iyileşmesinde, bunamada, alkol bağımlılığının ve tatlı düşkünlüğünün azaltılmasında, bitkinlik, depresyon ve iktidarsızlıkta, glikojen depolarını artırmada, bağışıklık sisteminin güçlenmesinde ve zekanın gelişmesinde oldukça faydalı olduğu bilinen glutamik asitin apilarnilin bünyesinde arı sütü ve ana

arı larvasından daha fazla miktarda bulunmuş (Mărgăoan vd., 2017) olması sebebiyle bahsedilen sağlık faydalarına katkı sunması oldukça mümkün gözükmektedir.

Apiterapötik ana arı larvalarının, Api kokteylerde 2 g/gün miktarında kalp rahatsızlıkları, inme, kas hastalıkları, kronik hepatit ve bağışıklık için kullanılabileceği bildirilmiştir. Kalp problemleri veya nörolojik hastalığı olan kişiler için hastanın durumu hekim tarafından değerlendirildikten sonra günde 3 g ana arı larvasının 3 g bal ile beraber; grip ve soğuk algınlığında ise günde 10 g ana arı larvasının tek başına veya arı sütüyle karıştırılarak tüketilebileceği belirtilmiştir (Strant, 2016).

1.1.7. Propolis

Bal arıları ağaçların yapraklarından, kabuklardan; bitkilerin tomurcuk ve filizlerinden reçine ve mumsu maddeler toplamaktadır. Bu maddeler daha sonra arının tükürüğünde bulunan enzimler aracılığıyla biyokimyasal olarak dönüşmektedir. Bunun sonucunda propolis elde edilmektedir. Propolisin içeriği elde edilen bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir. Propolisten çoğunlukla kovanın iç yüzeyinin kaplanması, oluşan yarıklar ve çatlaklara müdahale edilmesi, peteklerin kenarlarının daha sert bir hale getirilmesi için yararlanılmaktadır. Arılar tarafından yaz sona erdikten sonra çerçevelerin birbirine bağlanması, kovana giriş yapılan kısmın daraltılması, kraliçenin yumurtlamasından önce peteğin gözlerinin cilalanması gibi işler için de propolis kullanılmaktadır (Kumazawa vd., 2004; Kutluca vd., 2008; Silici ve Güçlü, 2010).

Başta bakteriler olmak üzere kovanın mikroorganizmalardan korunması için propolisi üretmiş olan arılar, propolisle kovanda bulunan çatlak ve yarıkları kapatarak ve peteklerin kenarlarını kuvvetlendirerek kovan içi sıcaklığın korunmasını da sağlamaktadır (Kutluca vd., 2008).

Propolis ilk çağlardan beri kullanılagelmiştir. Örneğin; Mısır ve Arap uygarlıkları arasında yaygın bir öneme sahip olmuş ve geleneksel tıpta sıklıkla başvurulmuş bir madde niteliği taşımıştır (Abd El Hady ve Hegazi, 2002). Propolisin sahip olduğu faydalı etkiler şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Anestezik (Güney ve Yılmaz, 2013),
- Antiseptik (Velikova vd., 2000a),
- Antitümör (Matsuka, 1993; Kimoto vd., 2001; Oršolić, 2005a; Oršolić, 2005b; Sforzin ve Bankova, 2011; Bogdanov ve Henry, 2012; Bogdanov, 2017),
- Antifungal (Petri vd., 1988; Silici, 2003; Aytekin vd., 2020),

- Antiinflamatuvar (Wang vd., 1993; Velikova vd., 2000a; Sforcin, 2007; Öztürk, 2012; Güney ve Yılmaz, 2013),
- Antiviral (Popescu vd., 1985; Amoros vd., 1994; Burdock, 1998; Silici, 2003; Karadal ve Yıldırım, 2012; Cornara vd., 2017),
- Antibakteriyel (Simu'th vd., 1986; Meresta ve Meresta, 1988; Grange ve Davey, 1990; Dimov vd., 1991; Kujumgiev vd., 1999).

Bal arılarının propolis elde ederken kullandıkları bitkilere kestane, huş, bazı erik türleri, söğüt, kavak ve dişbudak örnek gösterilebilir. Fakat şunu da belirtmek gerekir ki; arıların propolis elde ederken kullandığı bitkiler bulundukları bölge ile doğrudan ilişkilidir (Tunca vd., 2015).

Propolisin bileşimi elde edildiği bölgenin bitki örtüsüyle doğrudan bir ilişki içinde olduğu için elde edilirken kullanılan yöntemler de önem arz etmektedir. Buna bağlı olarak propolis tuzakları kullanarak elde edilen propolisler çerçevelerin kazınması sonucunda elde edilenlerden daha yüksek kaliteye sahip olmaktadır. Yine geniş çatlaklardan toplanan propolisler daha fazla mum içermeleri nedeniyle daha düşük bir kaliteye sahip olmaktadır (Kutluca vd., 2008).

1.1.7.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri

Reçineli ve yapışkan bir yapıya sahip olan propolisin içeriği arıların yaşadığı bölgelere, elde edildiği kaynağa ve depolama zamanına göre farklılık göstermektedir. Propolis sarı-yeşilden koyu kahverengiye kadar değişen farklı renklerde olabilmektedir (Silici, 2003; Silici ve Güçlü, 2010). Propolisin yapısı Şekil 1.7’de gösterilmiştir (Propolis, 2008).



Şekil 1.7. Propolisin yapısı

Propolis depolama süresince koyu bir renge bürünebilmektedir. Ayrıca güneş ışınlarına maruz kalması sonucunda esnekliğini yitirebilmektedir. Bununla birlikte muhafaza edildiği yerin sıcaklığı 15 °C'nin altına indiğinde sert bir duruma geçerek kolaylıkla kırılabilir hale gelmektedir. Propolisin erime sıcaklığı 80-105 °C arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Propolisi çözmek için genellikle alkol (etanol, metanol) kullanılsa da eter ve kloroform da propolisin tamamen çözülmesini sağlamaktadır. Propolis, suda ve hidrokarbonlarda çok az miktarda çözünmektedir (Schmidt, 1997).

Propolisin erime noktası ortalama 60-70 °C'dir. Düşük sıcaklık derecelerinde donmuş veya sert bir yapıya dönüşen propolis 0 °C'de ise kırılğan özellik göstermektedir (Ghisalberti, 1979).

Propolis organik çözücülerde ve suda düşük çözünürlüğe sahipken, alkollerdeki çözünürlüğü yüksektir. İçerdiği biyoaktif bileşenlerden daha fazla faydalanılabilmesi için süperkritik ekstraksiyon metotlarının denenmesiyle propolisin sulu çözeltileri oluşturulmaktadır (Nagai ve Inoue, 2004).

1.1.7.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri

Propolis son derece karmaşık bir içeriğe sahiptir. Çizelge 1.8'de belirtildiği üzere propolis balsam ve reçine (%50), balmumu (%30), aromatik ve esansiyel yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik ve mineral maddeleri (%5) içermektedir (Pietta vd., 2002).

Çizelge 1.8. Propolisin içeriğinde bulunan maddeler ve oranları

Kimyasal Madde	%
Reçine	50
Mumsu Bitkiler	30
Esansiyel Yağlar	10
Organik Maddeler ve Mineral Maddeler	5
Polen	5

Aromatik bileşenler (mannoz, galaktoz, ksiloz, glukuronik asit, maltoz, laktoz, mellibiyoz, ksilitol, eritritol), asetofenon türevleri, lignanlar, prenilenmiş p-kumarik asitler, triterpenler, monoterpenler, sesquiterpenler, diterpenik asitler, uçucu bileşenler propolisin kimyasal bileşiminde bulunan maddelerdendir (Bankova vd., 2000).

Propoliste; fenolik aldehytler, polifenolik esterler ve polifenoller (fenolik asitler, flavonoid aglikonlar), ketonlar ve alkoller, stereoidler, kumarinler, inorganik bileşikler ve amino asitler gibi oldukça çeşitli maddeler bulunmaktadır. Bununla birlikte pinobanksin, pinosembrin, rutin,

akasetin, krisin, galangin, kateşin, naringenin, apigenin, luteolin, kuersetin, kampferol ve mirsetin gibi flavonoidlerle birlikte kafeik asit, 9-hekzadekanoik asit, ferulik asit ve sinnamik asit gibi fenolik asitler de propolisin kimyasal içeriğinde yer almaktadır (Marcucci vd., 2001; Bankova vd., 2002).

Propolisin içeriğinde bulunan enzimler; glukoz-6-fosfataz, süksinik dehidrogenaz, asit fosfataz, adenzin trifosfataz şeklinde sıralanabilmektedir (Krell, 1996).

Mangan ve çinko propolisin içeriğinde yoğun olarak bulunan minerallerdendir. Bu iki minerale ek olarak; titan, barit, bakır, nikel, kurşun, kobalt, krom, vanadyum, kalay, fosfor, kalsiyum, potasyum, sodyum, kükürt, klor, magnezyum, demir, molibden, silisyum, alüminyum, civa, zirkonyum, selenyum, antimon ve flor mineralleri de bulunmaktadır (Özan, 2006).

Her ne kadar üretildiği ortama göre miktarında farklılıklar oluşsa da propolisin içeriğindeki vitamin oldukça az miktardadır. Propolisin içeriğinde bulunan vitaminlerden bazıları B₁, B₂, B₆, C ve E vitaminidir (Krell, 1996).

Propolis nikotinik ve pantotenik asit (Özan, 2006), fenilalanin, glutamik asit, asparajin, alanin, triptofan, arjinin, sistein, histidin, lisin, trionin ve prolin amino asitlerini de içermektedir (Bankova vd., 2000).

Propolisin kimyasal içeriği ve içerdiği maddelerin etkinliği elde edildiği konuma, arı kolonisinin gücüne ve mevsimlere göre farklılıklar içerebilmektedir (Pietta vd., 2002).

Freitas vd. (2013) iğnesiz arılardan elde edilen jeopropolis ve propolisin bileşen profilini incelemiş ve polen analizini gerçekleştirmiştir. Numunelerde bitki doku parçaları, lifler, mantar sporları ve amorf organik madde ile birlikte polen türlerinde yüksek çeşitlilik bulunurken kum ve kilin polenlerde her zaman mevcut olduğu bulunmuştur. Geopropolisin polen analizi, toplama alanını çevreleyen bitki örtüsünü karakterize etmeye yardımcı olmuş ve bu şekilde fiziko-kimyasal analizleri doğrulayan veriler sağlamıştır (Freitas vd., 2013).

Aytekin vd. (2020) tarafından farklı bal arısı ırklarının propolis toplamak için farklı bitki kaynaklarını tercih edip etmedikleri araştırıldığında, propolis örneklerinin kersetin ve ferulik asit bakımından önemli farklılıklar göstermesinin farklı bal arısı ırklarının farklı bitki kaynaklarına yönelmesi sebebiyle olabileceği belirtilmiştir.

1.1.7.3. Propolisin Biyolojik Özellikleri

Propolis antiparaziter, antiviral, immunostimülatör, antifungal, antibakteriyel, antioksidan etkilere sahiptir. Bu nedenle apiterapi, biyokozmetik ve tıp alanlarında yoğun olarak

kullanılmaktadır. Özellikle flavonoid ve fenolik bileşenler ile aromatik asitler içermesi tıp alanında kullanılmasına katkı sağlamıştır. Ağır metal iyonlara bağlanma, serbest radikallerin dolaşımını engelleme, biyolojik polimerlere bağlanma ve elektronun taşınmasını hızlandırma gibi nitelikleri tıp alanında kullanımının başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (Silici, 2003).

1.1.7.3.1. Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesi

Propolisin antimikrobiyal etki göstermesini sağlayan maddeler; ferulik asit, gelengin, pinosembrin, kafeik asit fenetil ester (CAPE)'dir. Ayrıca propolisin sahip olduğu bazı bileşenler (pinosembrin, kersetin, galengin, naringenin) bakteri zarının daha geçirgen bir yapıya sahip olmasını sağlamaktadır (Cornara vd., 2017).

Propolisin antibakteriyel etkileri test edilirken iki tip analiz kullanılmaktadır. Bunlardan ilki in vitro analizdir. Bu analiz tipi doğrudan mikroorganizmalar üzerinde yapılabilmektedir. Bir diğer analiz tipi ise in vivo analizdir. Bu analiz tipinde bağışıklık sistemi uyarılarak propolisin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ölçülmektedir (Sforcin ve Bankova, 2011).

Propolisin etki ettiği mikroorganizmalar Çizelge 1.9'da gösterilmiştir (Doğan ve Hayoğlu, 2012).

Gram (+) bakterilerin propolise karşı Gram (–) bakterilerden genellikle daha duyarlı olduğu görülmüştür (Mirzoeva, 1997). Propolise özgü antibakteriyel etkinin, özellikle Gram (–) basiller ve Gram (+) koklar üzerinde olduğu tespit edilmiştir. İn vitro ortamda propolisin besiyerindeki antibiyotiklerin etki sürelerini uzatarak ve etkilerini artırarak sinerjistik etkili olduğu belirlenmiş, bu etkileşimin MİK değerini oluşturmak için gerekli olan antibiyotik miktarının azalmasını sağladığı saptanmıştır (Hepşen vd., 1996). İnsan tüberküloz basilini de içeren Gram (+) basiller üzerinde propolisin antibakteriyel etki gösterdiği bulunmuştur (Grange ve Davey, 1990).

Hatay'dan toplanan propolis numunelerinin metanolik ekstraktlarının bitki bakteriyel patojenleri (13 adet) üzerinde antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Basim vd., 2006).

Ülkemizin farklı bölgelerine ait propolis numunelerinin etanolik ekstraktının, Gram (–) bakterilerden *E. coli* ATCC 35218'ye karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu, ancak *Morganella morganii* (klinik izolat) ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 üzerinde etki göstermediği saptanmıştır (Katircioglu ve Mercan, 2006).

Türkiye'deki dört değişik bölgeden elde edilen EEP'nin Gram (+) bakterilerden dental çürükle ilişkili *S. sobrinus* ve *S. mutans*'a karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite potansiyeli taşıdığı belirtilmiştir (Uzel vd., 2005).

Çizelge 1.9. Propolisin etki ettiği mikroorganizmalar

Etki Türü	Hedef mikroorganizma	Referanslar
Bakterisidal Etkileri	<i>Bacillus</i> spp. larvaları	Meresta ve Meresta, 1988
	<i>B. subtilis</i> ve diğerleri	Meresta ve Meresta, 1988
	<i>Staphylococcus</i> spp.	Chernyak, 1973
	<i>S. aureus</i>	Dimov vd., 1991; Meresta ve Meresta, 1988
	<i>Streptococcus</i> spp.	Rojas Herna'ndez vd., 1990
	<i>Streptomyces</i> spp.	Simu'th vd., 1986
	<i>S. cerevisiae</i>	Petri vd., 1988
	<i>E. coli</i>	Simu'th vd., 1986
	<i>Salmonella</i> spp. ve <i>Shigella</i> spp.	Ghisalberti, 1979
	<i>Salmonella</i> spp.	Okonenko, 1988
	112 anaerobik suş	Kedzia, 1986
	<i>K. pneumoniae</i>	Dimov vd., 1991
	<i>C. albicans</i>	Petri vd., 1988
	<i>A. niger</i>	Petri vd., 1988
Fungisidal Etkileri	<i>Botrytis cinerea</i>	La Torre vd., 1990
	<i>Ascosphaera apis</i>	Hofmann vd., 1989
	<i>Plasmopara viticola</i>	Hofmann vd., 1989
	Herpes simplex virüsü	Popescu vd., 1985
Antiviral Etkileri	Influenza virüsü	Serkedjieva vd., 1992
	Patates virüsü	Fahmy ve Omar, 1989
Nematodisidal Etkileri	<i>Ascaris suum</i>	Benkova vd., 1989

Türkiye'nin çeşitli coğrafi bölgelerinden elde edilen 25 propolis numunesinin, patojen *Listeria monocytogenes* (ATCC 1462) ve *Salmonella Enteritidis* (ATCC 13076) üzerindeki antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Etanolik propolis ekstraktı (EEP) numunelerinin antibakteriyel etkilerinin araştırılmasında, 1:100 (v/v) ve 1:10 (v/v) şeklindeki farklı seyreltme çözeltileri kullanılmıştır. EEP numunelerinin hepsinin 1:10 seyreltme çözeltilerinin her iki bakteri suşu üzerinde yüksek antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Propolis numunelerinin EEP konsantrasyonuna bağlı olarak, Gram (+) bakterilere karşı gösterdiği antibakteriyel etkinin Gram (–) bakterilere karşı gösterdiği antibakteriyel etkiden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Temiz vd., 2011).

İn vitro ortamda gerçekleştirilen çalışmada (Krol vd., 1993) propolis örneğinin %13'lük aköz ekstraktının üst solunum yolu enfeksiyonunda etkinliğe sahip olan ajanlar üzerinde bakterisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Propolis ekstraktının antibiyotiğin MİK değerini azalttığı, antibiyotiklerin etkisini artırarak ve etki sürelerini uzatarak sinerjik etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Krol vd., 1993).

Antibakteriyel etkinin oluşmasına sebep olan maddelerden en önemlilerinin kafeik asit ve kafeatlar olduğu bildirilmiştir. İmmünomodülatör etkiye sahip olan kafeatların Gram (+) bakteri infeksiyonları üzerinde profilaktik etkisinin olduğu da belirtilmiştir (Bankova vd., 1992).

Propolisin sitoplazmik membranı, sitoplazmayı ve hücre duvarını düzensizleştirdiği, kısmen bakterilerin kırımına neden olduğu, protein sentezine ve hücre bölünmesini önleyerek bakteri oluşumuna engel olduğu rapor edilmiştir (Takasi vd., 1994).

EEP'nin anaerobik bakteriler üzerinde de antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ekstraktların *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* türleri üzerinde en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve *Arachinia*, *Propionibacterium* ve *Eubacterium*'un Gram (+) rodları üzerinde nispeten daha az etki gösterdiği saptanmıştır (Kedzia, 1986).

İncelenen 75 bakteri suşunun EEP'ye karşı duyarlılık gösterdiği, bu suşlardan 69 tanesinin *Staphylococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. olduğu belirtilmiştir (Meresta ve Meresta, 1985). Aynı zamanda EEP'nin *S. aureus*, *Streptococcus* sp. (β hemolitik), *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* ve *E. coli* gibi Gram (+) bakteriler üzerinde önemli bir antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Obregón Fuentes ve Rojas Hernández, 1990).

Ferreira vd. (2007); EEP'nin *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Clostridium perfringens* ve *Actinomyces israelii* gibi anaerobik bakterilere ve *E. faecalis*'e karşı antibakteriyel aktivitesini incelediğinde, ekstraktın tüm mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bulmuşlardır.

Elde edildiği bölge, mevsim, bitki ve kullanılan arı türü propolisin kimyasal bileşimi ve sahip olduğu biyolojik etkisi açısından büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte bu unsurlar ayrıca antimikrobiyal özelliği de doğrudan etkilemektedir (Kaya vd., 2012).

Propolisin içerdiği CAPE, galangin ve pinosembrin en yüksek antimikrobiyal etkiye sahip bileşenlerdir. Ayrıca propolisin sahip olduğu antibakteriyel özellik de propolisin bakteriyel RNA-polimeraz üzerindeki inhibe edici etkisiyle doğrudan ilişkilidir (Freires vd., 2016). Brezilya'dan toplanan propolis örneklerinin analiz edildiği bir çalışmada ise propolisin antimikrobiyal etkisinin içeriğindeki izoflavon kaynaklı olduğu tespit edilmiştir (Cornara vd., 2017).

Abd El Hady ve Hegazi (2002)'nin çalışmasının sonucunda Gram (+) çubuk şekilli bakterilerin propolise karşı oldukça sınırlı bir duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat yine de Gram (-) bakterilerle kıyaslandığında Gram (+) bakterilerin gösterdiği duyarlılığın daha yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir (Abd El Hady ve Hegazi, 2002).

Dayan ve Oğur (2019) Bitlis yöresinden elde edilen propolis ve polenlerin bazı patojen bakteriler (*Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922), *Salmonella Enteritidis* (ATCC 13076), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *P.*

aeruginosa (ATCC 27853), *S. aureus* (ATCC 29213), *S. pyogenes* (ATCC 19615)) üzerindeki antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Bitlis Dere mevkiine ait propolis numunesi (PR1) *S. aureus* üzerinde $21,0 \pm 1,10$ mm çapındaki inhibisyon zonuyla en yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. PR2 numunesi *L. monocytogenes* üzerinde ($15,5 \pm 0,55$ mm) ve PR3 numunesi *E. feacalis* üzerinde ($17,0 \pm 1,10$ mm) etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur. Propolis numunelerinin hiçbirisi *S. pyogenes* üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermemiştir (Dayan ve Oğur, 2019).

Değişik coğrafik kaynaktan elde edilen propolislerin antimikrobiyal aktivitesi değişkenlik gösterebildiği gibi farklı çözücüler kullanılarak elde edilen propolis ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi de değişkenlik gösterebilmektedir. Avrupa kıtasının farklı bölgelerinden (Fransa, Avusturya, Almanya) elde edilen propolis numunelerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği araştırmada (Hegazi vd., 2000) Alman propolis numunesinin *E. coli* ve *S. aureus* üzerinde en yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği, Avusturya propolisinin *C. albicans* üzerinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu, Fransız propolisinin Alman ve Avusturya propolislerinden daha düşük antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Propolis ve antimikrobiyal ilaçların beraber kullanılması durumunda sinerjik bir etki ortaya çıkabilmektedir. Propolis sefalekssin, ampisilin ve amoksisilin antibiyotikleriyle beraber kullanıldığında bakteri duvarının direncini azaltıcı etkilere sahiptir (Orsi vd., 2006).

Brezilya ve Bulgaristan'dan toplanan propolisin ribozom üzerinde etkisi olan bazı antibiyotik türlerinin (kloramfenikol, neomisin ve tetrasiklin) *Salmonella Typhi*'ye karşı muhtemel sinerjik etkilerinin incelendiği çalışmanın (Orsi vd., 2012) sonucunda Brezilya'dan toplanan propolisin bakteriyostatik, Bulgaristan'dan toplanan propolisin ise bakterisidal etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca Bulgaristan'dan toplanan propolis ile bahsedilen üç antibiyotik türü arasında sinerjik bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir (Orsi vd., 2012).

Burdock (1998) tarafından gerçekleştirilen, %5 oranında alkol içeren propolis solüsyonunun influenza virüsü üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmanın sonucunda propolis solüsyonunu farelere enjekte etmeden iki saat önce solüsyonun intranazal ve aerosol olarak farelere uygulanması durumunda propolis solüsyonunun influenza virüsünün çoğalmasını engelleyici bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak solüsyonun influenza virüsüne yakalanmış fareler üzerinde denenmesi durumunda etkisiz olduğu görülmüştür. Solüsyon belirtilen dozlarda kullanıldığında fareler ve diğer hayvanlar üzerinde herhangi bir zehirli etkiye rastlanmamıştır (Burdock, 1998).

Propolislerin virüsleri öldürme özelliğine sahip olduğu ve ayrıca virüslerin çoğalmasını da engellediği belirtilmektedir. Propolisin etkilediği virüsler; influenza A ve B, poliovirüs,

adenovirüs, herpes simplex virüsü, newcastle hastalığı virüsü, rotavirüs, veziküler stomatit virüsü, koronavirüstür (Güney ve Yılmaz, 2013).

Propolis bazen standart ilaçlardan daha fazla antiviral aktiviteye sahip olabilmektedir. CAPE ve diğer ilgili bileşenlerin propolisin antiviral aktivitesini etkileyen ana unsurlar olduğu bilinmektedir. CAPE'nin HIV-1 virüsünü engelleyici bir etkiye sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca in vitro olarak CAPE'nin hepatit C virüsünün çoğalmasını engellediği de belirtilmektedir (Cornara vd., 2017).

Hatay ve çevresinden toplanan propolislerin etanolik ekstraktının herpes simplex virüs 1 ve herpes simplex virüs 2 üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışma (Karadal ve Yıldırım vd., 2012) sonucunda propolislerin, standart bir ilaç olan Acyclovir ile karşılaştırıldığında önemli antiviral etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir. Acyclovir ve propolisin birlikte kullanımı sırasında herpes simplex virüs 1 ve herpes simplex virüs 2'ye karşı sinerjistik bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Karadal ve Yıldırım, 2012).

Propolisin veziküler stomatit virüsü, poliovirüs tip 2, adenovirüs tip 3, herpes simplex tip 1, herpes simplex tip 2 ve asilovire direnç gösteren DNA ve RNA virüsleri üzerindeki etkisinin in vitro olarak incelendiği çalışmanın (Amoros vd., 1994) sonucunda propolisin poliovirüs tip 2'nin yayılmasını engelleyici bir etki gösterdiği ifade edilmiştir. Propolisin 30 µg/mL yoğunlukta kullanılması durumunda herpes simplex virüsünde 10³'lük bir azalma görülmüştür (Amoros vd., 1994).

1.1.7.3.2. Propolisin Antioksidan Aktivitesi

Fenolik bileşenler açısından en zengin arı ürünü olan propolisin antioksidan aktivitesi de oldukça yüksektir (Boyacıoğlu, 2012). Bu yüzden oldukça tercih edilen bir arı ürünü olan propolisin antioksidan aktivitesinin yüksek olmasının sebebi; antioksidan etkinliği yüksek olan flavonoidler kadar fenetil kafeat ve kampferol gibi maddeleri içermesidir (Kumazawa vd., 2004). Propolisin içerdiği CAPE, ksantin oksidaz etkinliğini önemli oranda engeller ve antilipoperoksidatif etki gösterir. CAPE ayrıca kullanılan miktarla ilişkili olarak serbest radikallerin temizlenmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte propolisin gösterdiği antioksidan etki açısından da önemli bir katkıda bulunmaktadır. Propolis kimyasal bileşimindeki aktif maddelerden dolayı serbest radikalleri temizlemekte ve kıkırdak dokusunu korumaktadır. Propolis bağışıklık sisteminde timüs bezini aktifleştirerek, prostoglandinlerin sentezlenmesini engelleyip fagositik aktiviteyi harekete geçirerek katkıda bulunmaktadır. Propolisin hücrel bağışıklığı harekete

geçiren ve epitelyal dokuların onarılmasını sağlayan antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Cardile vd., 2003).

Serbest radikallerin oranındaki artışın kanser, diyabet, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, inflamasyon gibi hastalıkların oluşmasına yol açtığı belirtilmektedir (Devasagayam vd., 2004). Bahsedilen hastalıkları önlemek, tedavi etmek ve gelişmesini engellemek için antioksidan etkinlik gösteren polifenoller kullanılmaktadır. Propolisin içeriğinde polifenollerin yanında serbest radikallerin süpürülmesini sağlayan başka antioksidan maddelerin olduğu da belirtilmektedir (Rufatto vd., 2017).

En yüksek oranda fenolik madde içeren arı ürünü olması nedeniyle (Viuda-Martos vd., 2008) gösterdiği antioksidan aktivitesi ve serbest radikalleri azaltıcı etkisinden dolayı propolis oldukça önem arz etmektedir (Cornara vd., 2017).

En güçlü antioksidan etkiye sahip maddenin pinobanksin-3-asetat olduğu bildirilmiştir (Cornara vd., 2017). Propolisin antioksidan özelliği zengin polifenol içeriğinin yanında içeriğinde bulunan flavonoidler ve fenolik asitlerden de kaynaklanmaktadır (Zabaiou vd., 2017). Flavonoidlerin serbest radikallerin oluşmasını engelleyici etkiye sahip olduğu için antioksidan aktivite gösterdikleri belirtilmektedir (Rufatto vd., 2017).

Moleküler açıdan oksidasyon reaksiyonunu engelleme ve yavaşlatabilme özelliklerine sahip olan maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır. Hepatoprotektif ve antiinflamatuvar özellikler ile antioksidan aktivite arasında ilişki bulunmaktadır. Farklı bölgelerden ve farklı bitki türlerinden elde edilen propolis örneklerinin incelendiği bir çalışmada (Kumazawa vd., 2004) toplanan propolis örnekleri analiz edilmiş ve sonucunda içeriğindeki polifenol ile gösterdiği antioksidan aktivite arasında güçlü bir bağlantı olduğu ortaya konulmuştur.

Kavak ağacından elde edilen propolisin daha yüksek miktarda polifenol içermesi sebebiyle daha güçlü bir antioksidan aktivite gösterdiği belirtilmektedir (Kosalec vd., 2005).

1.1.7.3.3. Propolisin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Propolis tıpta çoğunlukla kalp ve dolaşım sistemine ilişkin hastalıklarda, dermatoloji alanında kullanılmakla birlikte ülser, egzama, yara ve yanık tedavisinde de propolise başvurulmaktadır (Iwasaki, 1990). Kanserin, bağışıklık ve sindirim sistemine ilişkin hastalıkların tedavisinde propolis etkin bir rol oynamaktadır (Krell, 1996). Propolisin bileşimi kullanılarak ilaç ve gıda endüstrisinde birçok ürün oluşturulmuştur. Propolis içeren şuruplar, tabletler, kremler, diş macunları, gıda takviyesi ürünleri insanların kullanımına sunulan ürünlere örnek olarak

gösterilebilmektedir. Ağız ve diş sağlığına ilişkin belirgin etkilerinden dolayı propolise şekerleme endüstrisi de yoğun bir ilgi göstermektedir (Mohammadzadeh vd., 2007).

Propolisin hastalıklara karşı önleyici ve tedavi edici etkilerinin antioksidan kapasitesi ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (Moreno, 2000).

Propolis kullanılarak üretilmiş spreylerin solunum yoluyla uygulanması astım ve romatizma hastalıkları üzerinde olumlu değişiklikler meydana getirmektedir. Sakinleştirici olarak kullanıldığı gibi diyabet ve gut hastalığı üzerinde de olumlu sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (Şahinler, 2000; Song vd., 2002; Kutluca vd., 2008). Propolisin ciltte oluşan enfeksiyonlar ve yaralar üzerinde oldukça etkili olduğu belirtilmiştir (Castaldo ve Capasso, 2002).

Propolisin yaraların yenilenmesini hızlandığı, kötü huylu tümör hücrelerinin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. Ayrıca bakterisit ve fungisit olarak da faaliyet göstermektedir. Östrojen reseptörleri üzerinde etkiye sahip olması sebebiyle oldukça düşük seviyede de olsa östrojenik etkiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte sprey ve krem olarak üretilen ürünlerin serviks lezyonlar, kronik vajinitis ve genital patojenler üzerinde de etkili olduğu ortaya konulmaktadır. Yine kalp, dolaşım, bağışıklık ve sindirim sisteminde gelişen hastalıklar ve kanser açısından tedavi edici, karaciğere ilişkin hastalıklar açısından ise önleyici etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Şahinler, 2000; Song vd., 2002; Kutluca vd., 2008).

Sağlık açısından birçok önemli özelliğe sahip olan propolis Doğu Avrupa'da yanık ve yaraların iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Çünkü propolis antiinflamatuvar ve antiseptik özellikler taşımaktadır. Bu durum da yanık ve yaraların tedavisinde etkin bir rol üstlenmesine sebep olmaktadır (Velikova vd., 2000a).

Propolis lenfatik ve kan sisteminin iyileştirilmesi açısından büyük bir önem arz etmektedir. Yanık tedavilerinde propolis içeren merhemlerin kullanımının tedavi sürecini hızlandığı belirtilmektedir (Güney ve Yılmaz, 2013).

Propolisin çeşitli koşullarda gösterdiği biyolojik aktivitelerinin yanında yara iyileştirici aktivitesi de olduğu belirtilmiştir (Rufatto vd., 2017). Brezilya kırmızı propolisi ile gerçekleştirilen bir çalışmada (Albuquerque-Júnior vd., 2009) kollajen bazlı filmlerin yara iyileştirme aktivitesi gösterebileceği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada (Almeida vd., 2013), Brezilya propolisinin hidroalkolik özütünün inflamatuvar şiddetinde azalmaya neden olduğu, epitelizasyon oranını ve miyofibroblastik sayıyı geliştirdiği belirtilmiştir.

Propolisin antimikrobiyal, antiandrojen, antiinflamatuvar, antilipaz ve kollajen sentezinde adjuvan etki göstermesi dermatolojik ürünlerde kullanılabilmesini sağlamaktadır (Güney ve Yılmaz, 2013).

Biyolojik açıdan birçok etkiye sahip olan propolis antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki ile birlikte bağışıklık sistemini uyarıcı etki de gösterilebilmektedir. Propolisin sahip olduğu etkiler içeriğindeki aromatik asitler, esterler ve flavonoidlerden kaynaklanmaktadır (Çelemlı, 2013).

Bağışıklık sistemini uyarıcı (immünomodülatör) etkinin oluşmasında propolisin antiviral ve antimikrobiyal özellikleri büyük rol oynamaktadır (Cornara vd., 2017). Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. Söz konusu kanserin kaynağı da insan papilloma virüsü enfeksiyonudur. Propolisin topikal uygulaması sonucunda bahsedilen insan papilloma virüsü enfeksiyonunu 6 hafta içinde yok ettiği belirtilmektedir (Güney ve Yılmaz, 2013). Propolisin içeriğindeki polifenolik bileşenlerin antitümör aktiviteye sebep olduğu ve bu polifenolik bileşenlerin sinerjistik bir etki de gösterebileceği belirtilmiştir (Sforcin ve Bankova, 2011). Propolis gıda takviyesi olarak düzenli kullanıldığında kansere yol açan mutasyonların oluşmasını engellemektedir (Güney ve Yılmaz, 2013).

Propolisin makrofajları aktive edici bir özellik taşıdığı, buna bağlı olarak da mikrobisidal özelliklerde artışa neden olabildiği anlaşılmıştır. Ayrıca propolis doğal olarak öldürücü etkiye sahip hücrelerin sahip olduğu litik etkiyi tümör hücrelerine yönlendirme faaliyetini de üstlenmektedir. Bununla birlikte antikor üretiminin artırmasını sağlaması sebebiyle aşılama işlemlerinde destekleyici bir unsur olarak da propolise başvurulmaktadır. Propolis, antiinflamatuvar etkisi sayesinde lenfoproliferatif hastalıkları engelleyici etkilere sahiptir (Sforcin, 2007).

Propolisin antitümör aktivitesinin olduğu in vivo ve in vitro olarak yapılan birçok araştırmada (Matsuka, 1993; Oršolić, 2005a; Oršolić, 2005b; Bogdanov ve Henry, 2012; Bogdanov, 2017) ortaya konulmuştur (Sforcin, 2007).

Aydın bölgesinden toplanan propolis örneklerinin incelendiği bir diğer çalışmada (Yılmaz vd., 2016) propolisin mRNA ekspresyonunu değiştirdiği ve lenfoblastik lösemi hücre hatları üzerinde apoptotik aktivite gösterdiği ifade edilmiştir.

Polonya'dan toplanan propolis örneklerinin incelendiği bir çalışmada (Kubina vd., 2015) propolisin etanolik özütünün HCT 116 kolon kanseri ve Me45 malign tümör hücreleri üzerinde antiproliferatif ve proapoptotik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Propolisin antitümör etki sağlayan ilaçlarla birlikte kullanılması ve birlikte sinerjik bir etki oluşturup oluşturmadıklarının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Sforcin ve Bankova, 2011).

1.1.8. Polen

Polen, Yunanca bir kelime olup Türkçe “toz” anlamına gelmektedir. Tekil kullanılsa da bir topluluğu ifade eder, bireysel ifade edilecekse polen taneciği denilmelidir (Silici, 2020a). Döllenmede rol alan erkek üreme birimi olan ve çiçekli bitkilerin antenlerinde oluşan (Sorucu, 2019) polen, arıların nektarla birlikte çiçeklerden topladığı bir madde olup çiçekli bitkilerin üremek amacı ile oluşturdukları biyoaktif yapılardır. Esasen işçi arılar poleni balla karıştırarak arı ekmeği şeklinde yavruları beslemekte kullanmaktadır (Komosinska-Vassev vd., 2015; Alvarez-Suarez, 2017; Çelik, 2019).

Polenler yüksek bir yapıya sahip bitkilerde tozlaşmanın gerçekleşebilmesi ve bitkilerin yaşamını sürdürebilmesi için büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca polenlerin kuşlar, yağmur, rüzgâr ve böcekler aracılığıyla çiçeğin dışıcık tepesine ulaştırılması gerekmektedir. Polenler sadece protein kaynağı işlevi üstlenmezler, ayrıca içeriğinde bulunan lipid, sterol, vitamin ve mineraller ile kolonideki yavru bal arılarının gelişimi, özellikle de dokularının, salgı bezlerinin ve kaslarının gelişimi açısından ihtiyaç duyulan tek besin maddesi niteliği taşımaktadır (Genç ve Dodoloğlu, 2002; Erdoğan ve Dodoloğlu, 2005). Depo edilen polenin miktarı, kraliçe arının kolonide bulunması ve koloninin boyutu polen toplama eylemini doğrudan etkileyen unsurlardandır (Pernal ve Currie, 2001).

1.1.8.1. Polenin Fiziksel Özellikleri

Böcekler veya diğer hayvanlar tarafından taşınan polenler girintili, çıkıntılı bir yüzeye sahip olmaktadır. Buna karşın su ve rüzgâr aracılığıyla taşınan polenler oldukça pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. Polen tanelerinin şekli ve boyutu bitkinin türüne göre farklılıklar göstermektedir (Erdoğan ve Dodoloğlu, 2005). Yine polen tanelerinin sahip olduğu renk de bitkinin çeşidine göre farklılıklar içermektedir (Liebelt vd., 1994). Polenin yapısı yağlı ve yapışkan olmakla birlikte aynı zamanda buruşuk ve dikenlidir (Krell, 1996; Erdoğan ve Dodoloğlu, 2005). Polenin yapısı Şekil 1.8’de gösterilmiştir (Polen, 2017b).



Şekil 1.8. Polenin yapısı

Arılar nektar toplama sırasında vücutlarında bulunan kıllara yapışmış olan polen tozlarını arka bacaklarındaki polen keseciklerinde saklamakta ve kovana geldiklerinde petek gözlerinin içinde biriktirmektedir. Sıkıştırılmış polen tozlarından oluşan polen taneleri mikroskobik bir yapıya sahiptir. Bal arıları kendi ihtiyaçları için bitkilerden nektar ve polen toplarken aynı zamanda bitkilerin tozlaşmalarını (polinasyon) sağlayarak üremelerine de yardım etmektedir (Çankaya ve Korkmaz, 2008; Mutlu vd., 2017).

1.1.8.2. Polenin Kimyasal Özellikleri

Polenin genellikle %15-50 şeker, %15-50 nişasta ve %7,5-40 protein içerdiği bildirilmiştir (Krell, 1996). Polenin kimyasal bileşimi üretim aşamasında kullanılan yöntem ve elde edildiği bitkilere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu yüzden polen oranları değişik oranlarda lipid, karbonhidrat ve protein içermektedir. Polenin içeriğindeki mineral maddeler; potasyum, magnezyum, fosfor, bakır, mangan, çinko, sodyum, kalsiyum, klor, demir, iyot, kobalt ve nikel olarak sıralanabilmektedir (Standifer, 2003).

Polen, karbonhidrat olarak nişasta ve şeker (indirgen ve indirgen olmayan) içermektedir. Bununla birlikte polenin içeriğinde serbest amino asitler, organik asitler, nükleik asitler, koenzimler, enzimler, vitaminler (B vitaminleri (B₁-B₇), C vitamini, E vitamini), bazı doğal hormonlar (giberellin, kinin, oksin ve büyüme inhibitörleri), flavonoidler (galangin, kampferol, pinosembrin, izoramnetin, kuersetin), karotenoidler yer almaktadır. Polenin içerdiği bazı bileşenler Çizelge 1.10'da belirtilmiştir (Schmidt, 1997).

Çizelge 1.10. Polenin içerdği bazı bileşenler

Bileşenler	Değerleri	Bileşenler	Değerleri
Enerji	2,46 kcal/g	Nikel	4,5 ppm
Protein	%23,7	Tiamin	9,4 ppm
Karbonhidrat	%27	Niasin	157 ppm
Lipid	%4,8	Riboflavin	18,6 ppm
Fosfor	%0,53	Pridoksin	9 ppm
Potasyum	%0,58	Pantotenat	28 ppm
Sodyum	%0,044	Folik Asit	5,2 ppm
Kalsiyum	%0,225	Biotin	0,32 ppm
Magnezyum	%0,148	C Vitamini	350 ppm
Çinko	87 ppm	Karoten	95 ppm
Bakır	14 ppm	E Vitamini	14 ppm
Demir	140 ppm		

Arıların ihtiyaç duyduğu bazı amino asitler sadece dışardan alınabilmektedir. Bu amino asitlere esansiyel amino asit adı verilmektedir. Hem esansiyel amino asitler (histidin, arjinin, lizin, lösin, izolösin, fenilalanin, metiyonin, valin, triptofan ve treonin) hem de esansiyel olmadığı halde gelişmeye katkı veren glisin, serin ve prolin gibi amino asitler de polenin içeriğinde mevcuttur (Genç ve Dodoloğlu, 2002).

1.1.8.3. Polenin Biyolojik Özellikleri

Polen bir canlının yaşamsal ihtiyaçlarını karşılaması için gereken tüm maddeleri içermektedir. Bununla birlikte polenin sahip olduğu özellikler; antifungal, antiradyasyon, antiinflamatuvar, kemoprotektif, kemoproventif, antimikrobiyal, antioksidan, hepatoprotektif olarak sıralanmaktadır (Pascoal vd., 2014).

1.1.8.3.1. Polenin Antimikrobiyal Aktivitesi

Ticari antibiyotiklere karşı direnç gösteren mikroorganizmanların sayısı arttığından dolayı arı polenin yeni bir antimikrobiyal ajan olma potansiyeline sahip olabileceği belirtilmiştir. Gram (+) bakteriler Gram (–) bakterilere nazaran polene karşı daha duyarlıdır. Polenin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bakteri ve maya türleri Çizelge 1.11’de sunulmuştur (Morais vd., 2011).

Çizelge 1.11. Polenin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bakteri ve maya türleri

Bakteri Türleri	Maya Türleri
<i>S. aureus</i>	<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>
<i>B. cereus</i>	<i>Z. bailii</i>
<i>S. Typhi</i>	<i>C. magnoliae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Z. mellis</i>

Polenin kuvvetli bir bakterisit gibi tesir ettiği, enfeksiyonlara karşı vücut direncini artırdığı, laboratuvar testlerinde zararlı birçok bakteri tiplerinin gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Özellikle *Salmonella*, *Proteus*, *E. coli* ve diğer koliform bakteriler üzerinde antibiyotik etkisi olduğu tespit edilmiştir. Polenin antimikrobiyal özelliğinin yapısındaki kampferol, kuersetin, mirisetin bileşiklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Silici, 2003).

Polende bulunan, doğası tam olarak bilinmeyen hidrofobik yapıdaki bileşiklerin *Streptococcus viridans* üzerinde antibakteriyel etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (Tichy ve Novak, 2000).

Hatay'dan elde edilen polen numunelerinin metanolik ekstraktlarının bitki bakteriyel patojenleri (13 adet) üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği bulunmuştur (Basim vd., 2006).

Bitlis'ten toplanan propolis ve polen numunelerinin bazı patojen bakteriler (*Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922), *Salmonella Enteritidis* (ATCC 13076), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *S. aureus* (ATCC 29213), *S. pyogenes* (ATCC 19615)) üzerindeki antimikrobiyal aktivitelerinin incelendiği çalışmada PL3 numunesinin *E. faecalis* üzerinde ($13,5 \pm 0,55$ mm) ve *S. aureus* üzerinde ($12,5 \pm 0,55$ mm) etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Hiçbir polen numunesi *B. cereus* ve *S. pyogenes* üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermemiştir (Dayan ve Oğur, 2019).

1.1.8.3.2. Polenin Antioksidan Aktivitesi

Polenin içerisinde bulunan bazı fenolik bileşikler oksidatif stresin neden olabileceği hasarı indirmek ve makromoleküler oksidasyonu inhibe edici bir etkinlik gösterirken içerdiği fitokimyasallar serbest radikalleri süpürme ve metal şelatlama etkinliği gösterebilmektedir (Morais vd., 2011). Polenin elde edildiği bitki çeşidi ve söz konusu bitkinin coğrafi kökeni polenin antioksidan etkisi ile doğrudan ilişkilidir (Estevinho vd., 2008; Marghitas vd., 2009; Morais vd., 2011).

1.1.8.3.3. Polenin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Polen bir insanın tükettiği besinlerle (kabak, et, patates, bezelye, portakal, ekmek) kıyaslandığında daha fazla miktarda demir, riboflavin, protein, tiamin ve niasin içermektedir. Bu nedenle polen vücut direncinin korunması, beslenme ve genel insan sağlığı açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir (Schmidt, 1997).

Fiziksel ve zihinsel yorgunlukların giderilmesinde ve çocukların gelişimi ve beslenmesinde son derece olumlu etkiler göstermektedir. Kansızlığın tedavisinde, sporcuların gösterdikleri performansın artırılmasında, düşünme gücünün artırılmasında ve metabolizmanın düzenli hale getirilmesinde polen birçok fayda sağlamaktadır. Ancak polene alerjik reaksiyon gösteren bazı insanlarda olumsuz sonuçlar (baş ağrısı, bulantı, iştahsızlık, kaşıntı, kusma, karın ağrısı) da doğurabilmektedir. Hatta bazı durumlarda anafilaktik şok görülebilmektedir. Polene karşı herhangi bir alerjik reaksiyonla karşılaşılması durumunda tedavi etmek için hastaya yine polen verilebilmektedir (Schmidt, 1997; Çankaya ve Korkmaz, 2008).

Arı poleni, demir, fosfor, kalsiyum, potasyum, çinko, bakır, selenyum ve magnezyum gibi 25'in üzerinde çeşitli makro ve mikro element içermektedir. İnsan organizmasında yeterli düzeyde makro ve mikro elementlerin varlığı, birçok farklı metabolik sürecin düzgün seyri için çok önemlidir. Mineral bileşenler metabolik yolların ve fizyolojik süreçlerin uygun şekilde düzenlenmesi için oldukça gereklidir (Sattler vd., 2016).

Mineral maddelerin yeterli alımları, homeostazi, hücre korumasını, işlevselliği ve sağlığın sürdürülmesini sağlamaktadır. Örneğin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum kombinasyonu, kemik dokusunun yapımında aktif olarak yer almaktadır ve hücreler arası sıvıların yanı sıra belirli bir ozmotik kan basıncını korumaktadır. Demir, bakır, çinko, kobalt ve mangan bileşikleri, kan oluşumunda ve ayrıca büyüme, gelişme ve üremede önemli bir rol oynamaktadır (Gilliam, 1979; Loper vd., 1980; Kedzia ve Holderna-Kedzia, 2005).

Polen flavonoid içeriği nedeniyle kan damarlarına sızdırmazlık ve güçlendirme aktivitesi göstermesini sağlar, böylece kan dolaşımını ve kalp fonksiyonunu iyileştirmektedir. Yüksek fenolik antioksidanlar ve flavonoidler içermesi sebebiyle diğer arı ürünleri (bal, arı ekmeği ve propolis) gibi arı poleni de yüksek antioksidan aktivite ile karakterize edilmekte ve bu da polenin serbest radikalleri uzaklaştırma ve organizmayı reaktif oksijen türlerinin olumsuz etkilerinden koruma yeteneği ile sonuçlanmaktadır (Paradowska vd., 2014).

1.2. *Candida* spp. ve Önemi

Bazı kritik hastalıklarda en belirgin patojen olan *Candida* spp. epidemiyolojisi sürekli değişen ve dünya genelinde yaşamı tehdit eden dolaşım sistemi (kan) enfeksiyonlarının en büyük nedenidir. Enfeksiyona neden olan *Candida* türlerinin başında *C. albicans* gelmesine rağmen, diğer *Candida* türlerinin (*C. non-albicans*) neden olduğu enfeksiyon sayısı da giderek artmaktadır. Sebep oldukları enfeksiyonlardaki artış ve antifungallere karşı gelişen direnç sebebiyle *Candida* türlerinin tanımlanması oldukça önemli hale gelmiştir (Sav vd., 2013).

İdrar yolu enfeksiyonlarının çok değişkenli analizinde kadın cinsiyet ve yoğun bakımda kalış süresi; kandidemi kullanımı için toplam parenteral nütrisyon bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. İncelenen klinik numunelerden toplamda 114 *Candida* spp. suşu izole edilmiş ve en çok izole edilen türlerin *C. albicans* (n=62, % 4,4), *C. glabrata* (n=16, %14) ve *C. tropicalis* (n=13, %11,4) olduğu bildirilmiştir. Flusitosine ve Flukonazole'a karşı *Candida* spp.'nin direnç oranları ise, sırasıyla; %2,6 ve %1,7 iken, vorikonazole karşı direnç oluşmamıştır (Erdem vd., 2012).

Farklı klinik numunelerden (n=153) izole edilmiş olan 38 adet maya suşunun antifungal duyarlılıklarının saptanması ve tür tanımlamasının yapılmasını amaçlayan çalışmada (Bayram vd., 2012) örneklerin 112'sinde *C. albicans* ve *C. non-albicans* olan *Candida* türlerinin izole edildiği belirtilmiştir. İzole edilen türler arasında *C. albicans* (%50), *C. parapsilosis* (%24), *C. kefyr* (%11), *C. glabrata* (%6), *C. tropicalis* (%6), *C. guilliermondii* (%2)'nin bulunduğu rapor edilmiştir (Bayram vd., 2012). Bazı *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Çizelge 1.12'de gösterilmiştir (Yenigün Koçak, 2010).

Çizelge 1.52. Bazı *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar

Tür	Enfeksiyonlar
<i>C. albicans</i>	Vajinal enfeksiyonlar, özofagus enfeksiyonları, karın zarı enfeksiyonları ve üst idrar yolu enfeksiyonları
<i>C. glabrata</i>	Üriner sistem enfeksiyonu, kandidiyaz ve kandidemi
<i>C. kefyr</i>	Hematolojik maligneteler
<i>C. krusei</i>	Yenidoğan ishal, göz içi doku enfeksiyonları ve kandidemi
<i>C. lusitaniae</i>	Peritonit, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu
<i>C. parapsilosis</i>	Yenidoğan enfeksiyonları, kontamine solusyonlar ile ilişkili enfeksiyonlar, kandidemi
<i>C. tropicalis</i>	Kas enfeksiyonları ve kas ağrısı, kandidiyaz, kandidemi

Candida türleri ortamdaki pH'nın asidik olmasını gerektiren aerobik özelliğe sahip ve optimal düzeydeki büyümede öncelikle glukozu ve diğer şekerleri kullanabilen mikroorganizmalardır (Hannula vd., 2001). *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C.*

parapsilosis, *C. tropicalis* ve *C. guilliermondii* türlerinin hastalıkların oluşumunda tıbbi bakımdan oldukça önemli olduğu (Hicks vd., 1998) belirtilmektedir. Enfeksiyöz ajan olan *Candida* türlerinin fırsatçı enfeksiyonlar oluşturabilmesinde antineoplastik ajan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravenöz kateterizasyon, immünsupresyon veya nötropeni hastalığı gibi çeşitli etmenlerin etken olduğu görülmüştür (Diz Dios vd., 2001; Mujica vd., 2004; Domaneschi vd., 2011).

Candida türleri nemli yüzeylerde yaşamlarını kolaylıkla sürdürebilirken nem oranının düşük olduğu yerlerde canlılıklarını devam ettirme olasılıkları azdır. Çoğunlukla insan derisinde konaklayan *Candida*'lar, özellikle el veya ayak parmaklarının araları gibi nemli yerlerde daha çok lokalize olurlar. Bu mikroorganizmalar için ideal bir yerleşim yeri olan gastrointestinal sistem sayesinde *Candida*'lar ağız içinde kolaylıkla çoğalmakta ve varlıkları sürekli olmaktadır (Cannon vd., 1995). Tükürük ve mukozal yüzeyler yanında periodontal cepe de yerleşmeleri *Candida*'ların gelişen periodontal hastalığın oluşumu ve gelişiminde etken olabileceklerini akla getirmektedir (Canabarro vd., 2013).

Uzun sürede hastanede yatan hastalarda, bağışıklık sisteminin çökmesi, diyabet, hormonal hastalıklarda ve solunum hastalıkları sebebiyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü olan olgulara ait klinik örneklerden, çoğunlukla *Candida* türleri izole edilmektedir (Taşbakan, 2011). *Candida* türlerinin gastrointestinal sistem, ağız boşluğu ve deri gibi tüm organları ve sistemleri enfekte edebildiği bildirilmiştir (Bodey, 1984).

Bağışıklık sisteminin bozulması sonucu *Candida* türleri enfeksiyon oluşturabilmektedir. *Candida* türlerinin oluşturduğu en fazla enfeksiyon türü solunum sistemi yollarında görülmektedir. Enfeksiyonu lokal (tükürük) veya sistematik (hijyen, protez yoluyla) durumlarda oluşturmaktadırlar. *Candida* türleri kan dolaşım enfeksiyonlarında tüm nozokomiyal enfeksiyonun (hastane enfeksiyonu) %8-10'unu teşkil etmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde tüm nozokomiyal enfeksiyonun %10-20'sine *Candida* türleri sebep olmakta, kataterler, endotrakel tüpleri gibi yoğun bakım uygulamaları yüzünden doğal bariyerleri geçmeleri nedeniyle enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (Kuzucu, 2007).

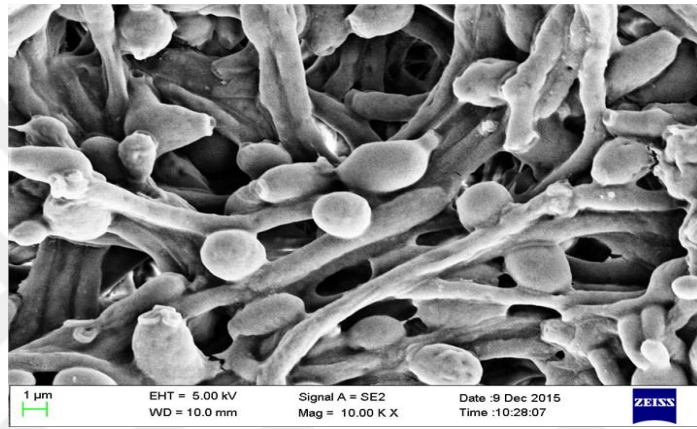
1.2.1. *Candida albicans*

C. albicans, insan mikrobiyatasında en çok görülen mantar türüdür. *C. albicans*'ın vücudun birçok bölgesinde, sağlıklı bireylerin gastrointestinal sistemi ve özellikle boşaltım sistemi (genitoüriner) yollarında normalden az belirti vererek konakladığı belirlenmiştir. Bağışıklık, stres,

yerleşik mikrobiyota ve diğer faktörlerdeki değişikliklerin, *C. albicans*'ın aşırı büyümesine yol açarak çeşitli enfeksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir (Nobile ve Johnson, 2015).

C. albicans, son zamanlarda önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu türün sebep olduğu hastalıklar, yaşamları boyunca en az bir kez kadınların %75'ini etkileyen vajinal enfeksiyonlardan, hastanede yatan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açan derin enfeksiyonlara kadar uzanmaktadır. *C. albicans* ayrıca bazı kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarının devam etmesinde veya durumun ağırlaşmasına neden olmaktadır (Poulain ve Chien, 2013).

C. albicans'ın taramalı elektron mikrografı Şekil 1.9'da sunulmuştur (Mayer vd., 2013).



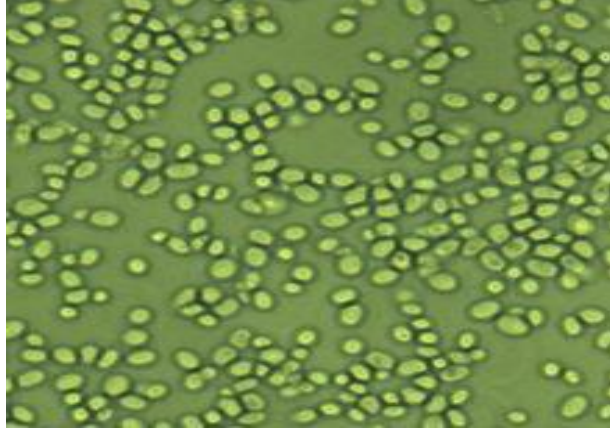
Şekil 1.9. *C. albicans*'ın taramalı elektron mikrografı

1.2.2. *Candida glabrata*

C. glabrata üst solunum sisteminde ağız boşluğu ile sindirim sistemi ve vajinal yolların normal mikrobiyotasında bulunmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonlarına kadar çeşitli hastalıklardan sorumludur. Geçmiş zamanlarda patojenik olmadığına inanılan *Candida* türü olan *C. glabrata*, son dönemlerde birçok hastalık için hızla suçlanabilir hale gelmiştir. Zaman geçtikçe ve hastalar herhangi bir düzeyde immünsupresyon belirtisi gösterdikçe, tedavisi daha problemli ve tekrarlayıcı olmaktadır. Bu zorlukların *C. glabrata*'nın geleneksel bakteri önleyici tedavilere karşı yüksek direnç göstermesinden ve biyofilm oluşturma kapasitesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Rodrigues, 2014).

Candida spp. Kuzey Amerika'da hastane kan dolaşımı enfeksiyonlarının dördüncü önde gelen nedenidir. *C. glabrata* bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen ikinci türdür ve antifungal direncin hızlı gelişiminin tedaviyi zorlaştırdığı ifade edilmiştir (Xu vd., 2018).

CHROMagarda gelişen *C. glabrata*'nın mikroskopik görüntüsü Şekil 1.10'da belirtilmiştir (Anonymous, 2022a).



Şekil 1.10. CHROMagarda gelişen *C. glabrata*'nın mikroskopik görüntüsü

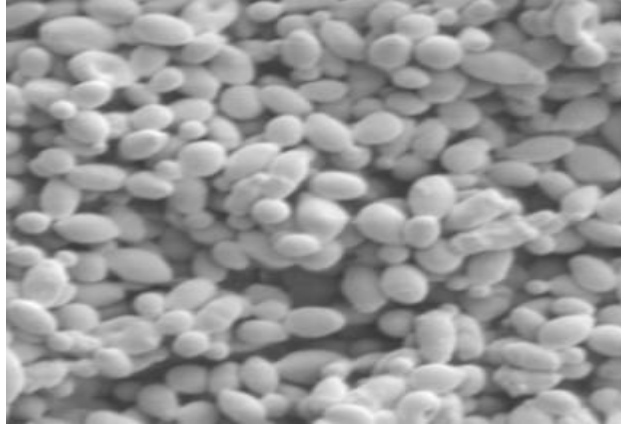
1.2.3. *Candida kefyr*

İlk olarak Jörgensen tarafından 1909 yılında izole edilen *C. kefyr*, teleomorf (eşeyli) isminin *Kluyveromyces marxianus* olduğu, “kefir” olarak isimlendirilmiş olan çok eski bir probiyotiktir. Önceleri *Saccharomyces*'e benzer olduğu için, aynı cins sanılmış ve *S. marxianus* ismi verilmiştir. İlerleyen yıllarda farklı bir cins olduğu anlaşıncaya ise *Kluyveromyces* cinsi içerisinde yer almıştır (Sanchis vd., 2016).

C. kefyr ekolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak süt ürünleri de dahil olmak üzere çeşitli canlılardan gelişiyor gibi görünmektedir (Andrighetto vd., 2000).

C. kefyr hematolojik maligniteleri olan hastalar arasında ortaya çıkan *Candida* türüdür. John Hopkins Hastanesi'nde 83 hasta üzerinde yapılan araştırmada ve Kanada'da yapılan bir araştırmada yaz aylarında *C. kefyr* enfeksiyonu görülme sıklığının paralellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. *C. kefyr*'in yaz mevsimselliği belirgin olan hematolojik maligniteleri olan hastalarda arttığı belirtilmiştir (Dufrense vd., 2014).

C. kefyr'in taramalı elektron mikrografı Şekil 1.11'de gösterilmiştir (Garcia-Garibay vd., 2014).

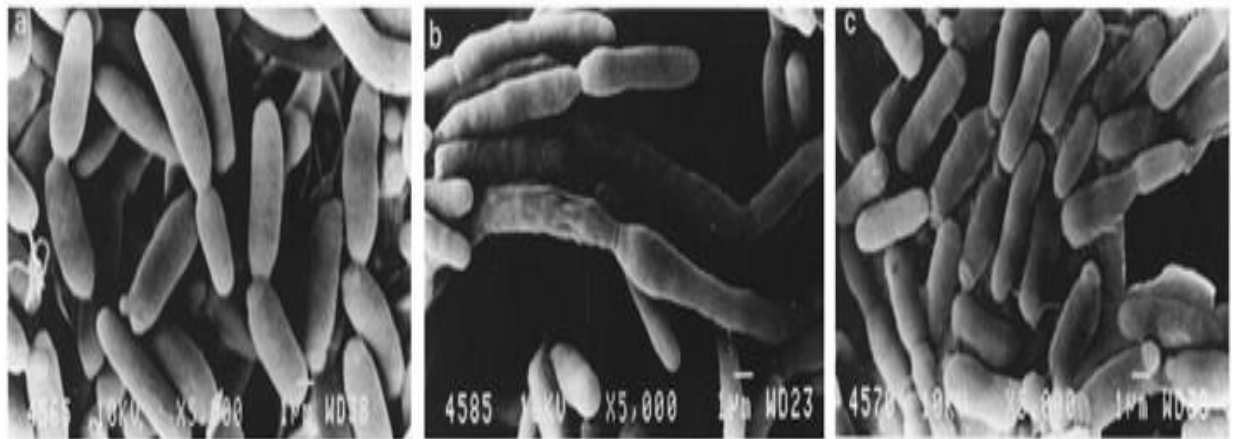


Şekil 1.11. *C. kefyr*'in taramalı elektron mikrografı

1.2.4. *Candida krusei*

C. krusei besinlerdeki çikolata üretiminde kullanılan bir mantar türüdür. *C. krusei* en temel etkeni bağışıklığı baskılanmış ve hematolojik maligniteler içerisinde gelişim gösteren bir fungal hastane maya türüdür. *C. krusei*, dünya genelinde birçok hastalığa ve yüksek ölüm oranlarına neden olan invaziv, kandidiyazis ve kandideminin yaygın olarak görüldüğü mikroorganizmalardan biridir. Bu *Candida* türünün, içsel direnci, azollere ve polienlere karşı azaltılmış duyarlılığı bir sorun haline gelmiştir. Ayrıca, kandidiyazis tedavisi için mevcut antifungal ilaçların sayısı sınırlıdır, bu durum yeni alternatif tedavi yöntemleri geliştirilme ihtiyacını doğurmuştur (Paola vd., 2013).

C. krusei'nin üç oral izolatının taramalı elektron mikrografı Şekil 1.12'de sunulmuştur (Samaranayake ve Samaranayake, 1994).



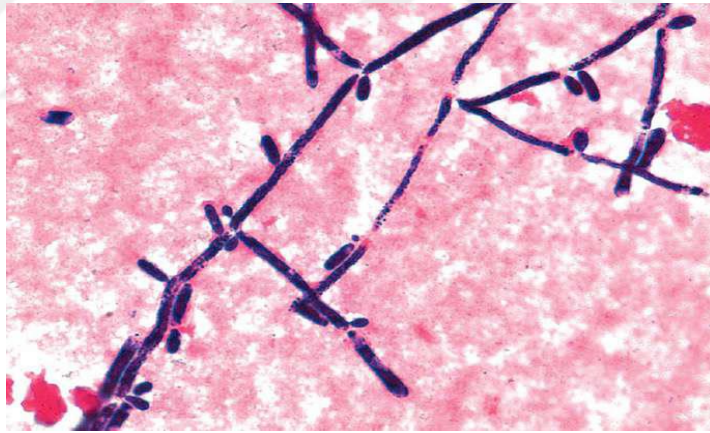
Şekil 1.12. *C. krusei*'nin üç oral izolatının taramalı elektron mikrografı

1.2.5. *Candida parapsilosis*

Fırsatçı patojenik bakteri türü olan *C. parapsilosis*'in hastane ortamında risk oranı artmaktadır. *C. parapsilosis* enfeksiyon tehdidini taşıyan hastalar kanser, HIV taşıyan bireyler, düşük doğum ağırlıklı bebekler, erken doğan düşük ağırlıklı yeni doğanlar gibi immün sistemi düşük bireylerin yanı sıra abdominal cerrahi geçirmiş hastaları içermektedir. *C. parapsilosis*'in sebep olduğu yenidoğan kandidiyazisi dünya genelinde yaygın olarak tespit edilmektedir (Toth vd., 2017).

Travmatik bir düşme ve serebellar kontüzyon ve intraventriküler kanamaya bağlı obstrüktif hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal (VP) şant yerleştirilmesinden sekiz ay sonra, distal VP şantını örten açılan cerrahi karın yarısından 2 aylık berrak sıvı sızıntısı öyküsü ile başvuran hastanın beyin omurilik sıvısı kültürleri alındığında *C. parapsilosis*'in ürediği görülmüştür (Fadel vd., 2018).

C. parapsilosis'in gram boyamadaki mikroskopik görüntüsü Şekil 1.13'te belirtilmiştir (Şenbayrak, 2019).



Şekil 1.13. *C. parapsilosis*'in gram boyamadaki mikroskopik görüntüsü

1.2.6. *Candida tropicalis*

Yüksek mortalite oranıyla ilişkilendirilen bir insan patojeni olan *C. tropicalis*, sıcak ve ılıman ülkelerde insan sağlığını tehdit eden yaygın *Candida* türlerinden biridir; invaziv hastalık sıklığı coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. *C. tropicalis* *Candida* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonların %3-66'sını oluşturmaktadır. *C. tropicalis*'in insan sağlığı üzerindeki etkisi *C. albicans*'a yakındır ve birçok ortak özelliği paylaşmaktadırlar. *C. tropicalis*, genellikle etkin

oldukları bitkiler ile memelilerin gastrointestinal sistemlerinde, insanların mukokutanöz zarlarında ve meyve, ekmek mayası gibi besinlerde bulunmaktadır (Ann Chai vd., 2010).

CHROMagarda gelişen *C. tropicalis*'in mikroskopik görüntüsü Şekil 1.14'te gösterilmiştir (Anonymous, 2022b).



Şekil 1.14. CHROMagarda gelişen *C. tropicalis*'in mikroskopik görüntüsü

1.3. Araştırma İllerinin Arı Ürünleri Potansiyeli

Bitlis ve Ağrı illeri coğrafi konumları ve bitki örtüsü çeşitliliği bakımından arı ürünlerinin üretimi için oldukça elverişlidir. Bölgede arıcılık faaliyetleri az sayıdaki yerli arıcılar ve daha çok sayıdaki gezginci arıcılar tarafından yürütülmektedir (Kaya, 2008; Çağlıyan, 2015). İllerdeki bal ve balmumu üretim miktarları ile ilgili istatistiksel veriler kısmen mevcutken (Kaya, 2008; TÜİK, 2014; Çağlıyan, 2015; DAKA, 2015; TEPGE, 2021) diğer arı ürünlerinin üretim miktarları ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

1.3.1. Bitlis

Bitlis, Doğu Anadolu Bölgesi'nin Yukarı Fırat Kısımında yer almaktadır. Doğu Anadolu ile Güneydoğu Anadolu Bölgelerini birbirine bağlayan bir geçit rolü üstlenmiştir. Güneydoğu Toros Dağları'nın güney ve kuzey yönünde geçilmesini kolaylaştırmaktadır. Van, Karadeniz ve Mezopotamya'nın birbirine bağlanmasını sağlayan Bitlis şehri stratejik bir öneme sahiptir. Bitlis kentinin bu bölgeye kurulmasında önemli coğrafi konuma sahip olmasına ilaveten, vadi tabanının oldukça genişlemesi ve bol miktarda temiz su kaynağına sahip olmasının da etkisi olmuştur (Arınç, 1995).

Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki iller arasında arıcılık ekolojisi için en elverişli merkezlerden birisi olan Bitlis ili, endemik bitki örtüsü ve zengin nektar kaynaklarına sahip olduğu için elde edilen bal aranan özelliklere ve kaliteye sahip olmaktadır. Bitlis ili, iklimi, zengin flora örtüsü ve arazi yapısı ile ülkemizdeki çiçek balı üretiminde en zengin ve en büyük havzalardan birini teşkil etmektedir. Bitlis'in arıcılık için tercih edilmesindeki en önemli sebep endemik bitki çeşitleridir. Bitlis ilinde korunga, fiğ ve yonca gibi uygun nektarları oluşturan yem bitkileri bulunmaktadır. Bitlis'e özgü kekik, ballıbaba ve geven gibi kır çiçekleri açısından zengin olan mera ve çayır alanlarının geniş olması, arıcılığa elverişli bir ortam sağlamaktadır. İlde her iki arıcılık türü yapılsa da, gezginci arıcılığın yerli arıcılıktan daha ideal olduğu görülmektedir. Gezginci arıcıların en çok Siirt'in Pervari ilçesinden geldiği, Akdeniz Bölgesi (Antalya, Adana, Muğla, Mersin, Hatay) ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi (Muş, Diyarbakır, Şanlıurfa, Batman)'nden gelen arıcıların da bu faaliyete katıldığı ifade edilmiştir (Çağlıyan, 2015).

TÜİK Arıcılık İstatistikleri (2014)'ne göre 2013 yılına ait ilçeler ölçeğindeki verilere göre; Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki Siirt'in Pervari ilçesi 1.255 tonluk bal üretimi ile birinci sırada, Bitlis'in Hizan ilçesi ikinci sırada ve Van'ın Merkez ilçesi ise üçüncü sırada yer almıştır. Bitlis'in Merkez ilçesinin bal üretimi miktarı 335 ton olarak belirlenmiştir (Çağlıyan, 2015).

Doğu Anadolu Kalkınma Ajansının 2015 yılında yayınladığı Bitlis Arıcılık Raporunda bildirilen Türkiye İstatistik Kurumu 2014 yılı verilerine göre 350'si Hizan ilçesinde, 150'si Mutki ilçesinde ve 105'i Bitlis Merkez'de olmak üzere Bitlis'te 710 işletmenin arıcılık yaptığı belirtilmiştir. İki adet Arı Yetiştiricileri Birliği (Bitlis ve Hizan) bulunan şehirde kayıtlı arı yetiştiricisinin sayısı yaklaşık 1.250 civarındadır. Yıl bazında ciddi dalgalanmaların olduğu Bitlis bal üretim miktarı; 2007 yılında Türkiye genelindeki balın yaklaşık %3'ü iken, 2012 yılında kuraklığın da etkisiyle sadece %0,6'sı oranında olmuştur. 2007 yılında en fazla balın üretildiği 9. il konumunda olan Bitlis, bal üretiminin yaklaşık %35 oranında düşmesiyle 2014'te 13. sırada yer almıştır. Bu düşüşün sebebini Merkez ve Hizan ilçelerindeki bal üretim miktarındaki düşüşten kaynaklandığı, ancak Mutki'deki bal üretim miktarında sürekli ve istikrarlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Balmumu üretiminin en fazla yapıldığı ilçeler Merkez ve Hizan ilçeleri olmuştur (DAKA, 2015).

Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsünün Arıcılık Ürün Raporuna göre Bitlis bal üretim miktarı açısından ilk 10 il arasında yer almamaktadır, ancak balmumu üretiminin 2016 yılında 100 ton iken 2020 yılında 117 ton olduğu belirtilmiştir (TEPGE, 2021).

1.3.2. Ağrı

Ağrı, Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki Yukarı Murat-Van kesiminde yer almakta ve Doğubeyazıt-Erzurum-Trabzon ticaret yolu üzerinde bulunmaktadır. Tarihi çok öncelere dayanan Ağrı şehrinin en eski merkezi Bayezid'dir. Avrupa ve Asya'yı birbirine bağlayan yolların üzerinde olması ve coğrafi konumu, ilin tarihinin yüzyıllar öncesine dayandığını göstermektedir. İran'dan ve Orta Asya'dan bu bölgeye ulaşan göç topluluklarının batı ülkelerine ulaşmasını sağlaması Ağrı'nın her dönem stratejik bir konum olmasını sağlamıştır (Kaya, 2016).

Ağrı havzası temelde yarı nemli bir iklime sahipken, sıcaklık, nem ve yağış değerlerinin yerel düzeyde farklı olduğu görülmektedir. Ağrı'daki karasal iklim şartları ve yükselti basamakları, dağlık alanlarda çok uzun sürmeyen kurak dönem, kısa mesafelerde bitki çeşitliliğine sebep olmaktadır (Kaya, 2008). Arıcılık açısından Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki birçok yüksek sahalarda gözlemlenen benzer coğrafi özelliklere sahip olan Ağrı ilinin engebeli arazi yapısı ve dar bir alan içinde yükseltiye bağlı farklılıkların olması sebebiyle arıcılık sezonu daha uzun sürebilmektedir. Yöreye özgü çiçeklerin bolluğu, zengin bitki örtüsüne sahip olması ve bitkilerin çiçek açma zamanlarının farklı olması Ağrı'nın arıcılık yönünden elverişli özelliklere sahip olmasını sağlamaktadır (Kaya, 2008; Bozkurt, 2019).

Ancak 1966 yılı Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre Türkiye'de en az kovan sayısına sahip olan ilin Ağrı olduğu görülmektedir. Bu dönemde Ağrı'nın 26 ton bal üretimi ve 4.100 kovan sayısı (Tunçel, 1992) en son sıradaki il olması da arıcılığın çok uzun bir tarihi geçmişinin olmadığı anlamına gelmektedir. Ağrı'da 2008 yılında 4 ton civarında balmumu ve 398 ton bal üretildiği belirtilmiştir. Üretilen balın yaklaşık %92'sini gezginci arıcıların ve %8'ini yerli arıcıların ürettiği kaydedilmiştir. Ağrı bitki örtüsü ve iklim bakımından önemli bir potansiyel taşıdığı halde arıcılık faaliyetinin gelişmeyip çoğunlukla aile ekonomisi seviyesinde kalmıştır. Ağrı yöresine başta Ordu olmak üzere, Adana, Aydın, Rize ve diğer illerden her yıl yaklaşık 20.000 civarında koloninin geldiği görülmektedir. Yıllar içerisinde dalgalanmalar olmakla birlikte 1966-2008 döneminde Ağrı'daki bal üretiminde yaklaşık 15 kat bir artış sağlandığı bildirilmiştir (Kaya, 2008).

Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsünün Arıcılık Ürün Raporuna göre Ağrı bal ve balmumu üretim miktarı açısından ilk 10 il arasında yer almadığı için (TEPGE, 2021) son yıllardaki bal ve balmumu üretim miktarının ne kadar olduğu ile ilgili bir veriye ulaşılamamaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Propolis ve Polen Numunelerinin Temini

Bitlis ve Ağrı bölgesinde arı ürünleri yetiştiriciliğinin yoğunlaştığı mevkilerde faaliyet gösteren, kayıtlı arı ürünleri üreticilerinden ve her ile ait numune sayısı eşit olacak şekilde, 10 adet propolis ve 10 adet polen numunesi temin edilmiştir. Numuneler steril numune kavanozlarına alınarak laboratuvara getirilmiş ve analizlerde kullanılıncaya kadar 2 ± 2 °C’de muhafaza edilmiştir.

2.1.2. Mikroorganizmaların Temini

Bitlis ve Ağrı bölgesine ait propolis ve polenlerin antikandidal aktivitesini ortaya koymak amacıyla altı *Candida* türü (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) ile çalışılmıştır. *C. albicans* ATCC (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu) 90028, *C. parapsilosis* (klinik izolat) ve *C. tropicalis* ATCC 22019 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D. kültür koleksiyonundan, *C. glabrata* ATCC 32554, *C. kefyr* (klinik izolat) ve *C. krusei* (klinik izolat) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D. kültür koleksiyonundan elde edilmiştir.

2.1.3. Besiyerleri ve Antibiyotik Disklerin Temini

Sabouraud Dextrose Broth-SDB (Liofilchem, 610104) ve Sabouraud Dextrose Agar-SDA (Neogen, NCM2012A) besiyeri ile 6 mm çapındaki boş antibiyotik diskler (Liofilchem) medikal bir firmadan temin edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Propolis ve Polen Ekstraktlarının Hazırlanması

Propolis ve polen numunelerinden 10 g tartılarak üzerine 100 mL %95'lik etil alkol ilave edilmiş ve 37 °C'de 4 gün bekletilmiştir. Bu süre içerisinde numuneler günde birkaç kez vorteks yardımıyla çalkalanarak iyice homojen hale gelmeleri sağlanmıştır (Lindenfelser, 1967).



Şekil 2.1. Propolis ve polenlerin ekstrakte edilmesi

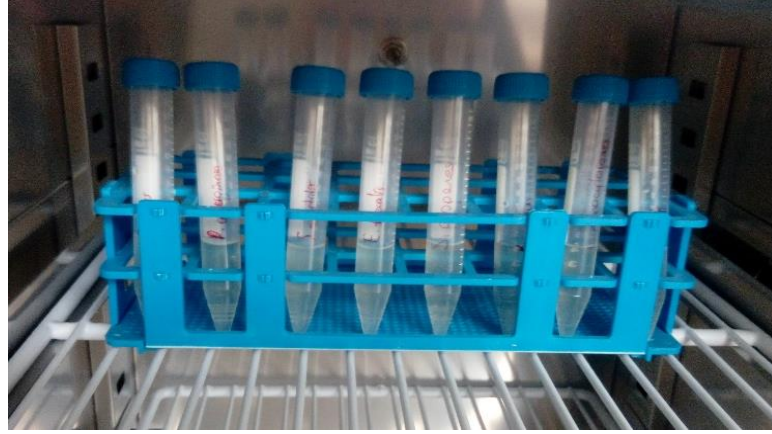
Elde edilen ekstraktlar, kaba filtre kâğıdından (Whatman No:1) süzildükten sonra rotary evaporatörde (50 rpm, 40 °C, 30 dk) etil alkol tamamen buharlaştırılarak konsantre edilmiştir (Lindenfelser, 1967). Ekstraktlar falkon tüplerine alınarak her birine Çizelge 2.1'deki şekilde kod verilmiş ve kullanılıncaya kadar 2 ± 2 °C'de muhafaza edilmiştir.

Çizelge 2.1. Propolis ve polen numunelerinin ekstraktlarının kodları

İl	Numune Türü	Numune No	Numune Kodu
Ağrı	Propolis	1	APR1
		2	APR2
		3	APR3
		4	APR4
		5	APR5
Bitlis	Propolis	1	BPR1
		2	BPR2
		3	BPR3
		4	BPR4
		5	BPR5
Ağrı	Polen	1	APL1
		2	APL2
		3	APL3
		4	APL4
		5	APL5
Bitlis	Polen	1	BPL1
		2	BPL2
		3	BPL3
		4	BPL4
		5	BPL5

2.2.2. Mikroorganizmaların Canlandırılması ve İnokulum Stoğunun Hazırlanması

Petrideki SDA üzerinde gelişmiş kolonilerden bir öze dolusu alınarak 5 mL SDB bulunan tüplere aşılanmış ve 30 °C’de 48 saat inkübe edilerek mikroorganizmaların canlanmaları sağlanmıştır (Alan vd., 2014). *Candida* türlerine ait inokulumların yoğunluğunun standart olması amacıyla SDB’de canlanmış kültürden 3 öze dolusu alınarak içerisinde 5 mL %0,85’lik steril fizyolojik tuzlu su bulunan tüplere aşılanmıştır. Bu tüplerin içerisindeki kültürün McFarland Standardı kullanılarak 580 nm’de 0,5 McFarland’a (10^6 kob/mL) ayarlanmasıyla standart mikroorganizma inokulum stokları hazırlanmıştır (Collins ve Lyne, 1985).



Şekil 2.2. Mikroorganizmaların canlandırılması

2.2.3. SDA Besiyeri Petrilerinin, Propolis ve Polen Ekstraktlarından Konsantratların Hazırlanması

Disk difüzyon testi için 2-3 gün öncesinde hazırlanan, içerisinde SDA besiyeri bulunan petriler kullanılmıştır. Etiket bilgisine göre hazırlanan SDA besiyeri otoklavda sterilize edildikten sonra 45-50 °C'ye kadar soğutulmuş ve ardından 9 cm çapındaki steril petri kutularına agar kalınlığı 4 mm olacak şekilde yaklaşık 15 mL kadar dökülmüştür. Petriler iyice soğuduktan sonra buzdolabında (2±2 °C) muhafaza edilmiştir.

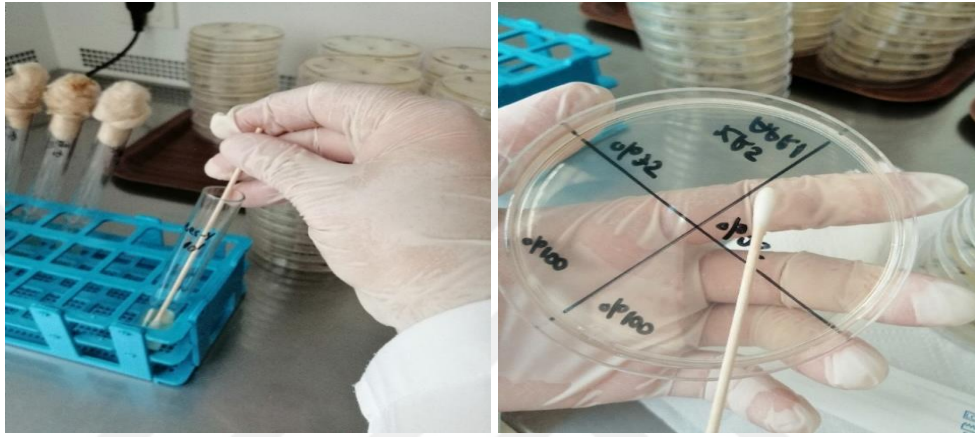
Disk difüzyon testinde kullanılmak üzere saf propolis ve polen ekstraktlarından (%100) saf su ile uygun oranlarda seyreltme yapılarak %75'lik, %50'lik ve %25'lik konsantratları hazırlanmıştır.



Şekil 2.3. Propolis ve polen ekstraktlarının konsantratları

2.2.4. Disk Difüzyon Testi

Analiz günü buzdolabından çıkarılan petriler oda sıcaklığına gelmeleri için bir müddet (30-40 dk) bekletilmiştir. Petrilerin alt tarafı kalemle çizilerek dört eşit parçaya bölündükten sonra gerekli bilgiler (*Candida* türünün ismi, numune kodu, konsantratin yüzdesi) yazılmıştır. İnokulum stoklarından Kirby Bauer disk difüzyon yöntemine göre steril swabla SDA besiyeri üzerine sürülerek mikroorganizmalar inoküle edilmiştir (CLSI, 2020).



Şekil 2.4. İnokulum stoklarından SDA besiyerine inokulasyon

Propolis ve polen ekstraktlarının konsantratlarından (%100, %75, %50 ve %25), ekstraktların hazırlanmasında çözücü olarak yararlanılan etil alkolden-EA (%95) ve *Candida* enfeksiyonlarında antifungal ilaç olarak kullanılan Flukonazole'dan-FK (150 mg Flukonazole/1 mL saf su) mikropipet yardımı ile 25 µL alınarak steril bir petri içerisindeki 6 mm çapındaki steril boş antibiyotik disklerle emdirilmiştir. Diskler cımbızla alınarak, sabitlenmeleri için hafifçe bastırılarak mikroorganizma inoküle edilen besiyeri üzerine uygun aralıklarla (1 petriye 4 disk) yerleştirilmiştir. Ardından petri kutuları 30 °C'de 48 saat boyunca inkübe edilmiştir (Basim vd., 2006).

İnkübasyon tamamlandıktan sonra ortaya çıkan inhibisyon zonu çapları cetvelle ölçülerek mm cinsinden kaydedilmiştir. Disk difüzyon testi 2 kez tekrar edilerek ve 2 paralelli çalışılarak nihai sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 2.5. Numunelerin disklerle emdirilmesi ve disklerin yerleştirilmesi

2.2.5. Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi

MİK testi makro tüp dilüsyon yöntemine göre yapılmıştır. Bu amaçla Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü tarafından önerilen broth dilüsyon test metodu (NCCLS, 2002)’nda belirtilen ve Basile vd. (1998)’nin açıkladığı mikrodilüsyon test metodundaki işlem basamakları makro tüp dilüsyon yöntemine uygun konsantrasyonlara göre uygulanmıştır. Bu test sonucunda MİK ve minimum fungusidal konsantrasyonu (MFK) değerleri elde edilmiştir.

“MİK mikroorganizmanın gelişmesine engel olan en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonudur. MFK ise mikroorganizmayı öldüren en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonudur” (Arda, 2000).

Makro tüp dilüsyon yöntemine göre yapılan MİK testinde her bir *Candida* türü ve her bir numune için 12 tüp (13x100 mm) kullanılmıştır. Tüpler 2-3 gün öncesinden otoklavda sterilize edilmiş, etüvde kurutulduktan sonra steril malzeme dolabında muhafaza edilmiştir.

Öncelikle 1 numaralı tüpten 12 numaralı tüpe kadar bütün steril tüplerin içerisine 1 mL steril SDB besiyeri konulmuştur. Daha sonra 1. tüpe ilgili numunenin ekstraktından (%100) 1 mL ilave edilmiş ve vortekste karıştırılmıştır. 1. tüpün içeriğinden 1 mL alınarak 2. tüpe aktarılmış ve vortekste karıştırılmıştır. Bu seri makrodilüsyon işlemi 10. tüpe kadar sürdürülmüş ve en son 10. tüpün içeriğinden 1 mL uzaklaştırılmıştır (Basile vd., 1998).

Standart inokulum stoğundan 0,1 mL alınarak 12. tüp hariç tüm tüplere ilave edilmiştir. 11. tüp mikroorganizma ve besiyeri içeren pozitif kontrol, 12. tüp sadece besiyeri içeren negatif kontrol olmuştur. Makrodilüsyonlar hazırlandıktan sonra tüpler 30 °C’de 48 saat inkübe edilmiştir (Basile vd., 1998).



Şekil 2.6. Makrodilüsyonların hazırlanması

İnkübasyondan sonra her bir tüp içeriği alt tarafı kalemle çizilerek dörde bölünmüş ve gerekli bilgilerin (*Candida* türünün ismi, numune kodu, tüp numarası) yazılı olduğu SDA besiyeri içeren petrilere öze ile sürme yöntemine göre sırayla ekilmiştir (Hu vd., 2012).



Şekil 2.7. İnkübasyonu biten makrodilüsyonların SDA besiyerine ekimi

Petriler 30 °C’de 48 saat inkübe edildikten sonra hiç koloni üremesinin görülmendiği tüpe ait konsantrasyon MİK, koloni sayısının belirgin şekilde azaldığı tüpe ait konsantrasyon minimum fungusidal konsantrasyonu (MFK) olarak kaydedilmiştir (Arda, 2000).

Sırasına göre tüp içeriklerinin oluşan konsantrasyonları Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Makrodilüsyon yöntemindeki tüp içeriklerinin konsantrasyonları

Tüp No	Seyreltme Oranı	Konsantrasyon ($\mu\text{L/mL}$)
1	1	0,5
2	1/2	0,25
3	1/4	0,125
4	1/8	0,0625
5	1/16	0,0312
6	1/32	0,0156
7	1/64	0,0078
8	1/128	0,0039
9	1/256	0,00195
10	1/512	0,000975

MİK testi 2 kez tekrar edilerek nihai sonuçlar elde edilmiştir.

2.2.6. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler International Business Machines (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 25.0 paket programında değerlendirilmiştir (Anonymous, 2017). Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin homojenlik ve normallik dağılımları incelendikten sonra inhibisyon zonu çaplarına, MİK ve MFK değerlerine göre ortalamalar arasında farkın olup olmadığını belirlemek için tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Verilerin parametrik olması ve varyans homojenliği sağlandığından analiz edilen gruplar arasındaki farklılıkları bulmak için Duncan testi kullanılmıştır. p değeri <0,05 olduğunda gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu kabul edilmiştir (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 2002).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Propolis Ekstraktlarının Antikandidal Aktivitesi

Propolis ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Propolis ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları

Numune Konu	Kons. (%)	Candida Türleri - İnhibisyon Zonları (Ort.±St. sapma, mm)					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APR1	100	16,00 ±0,00 ^{Blmn*}	11,50 ±0,71 ^{Adefg}	10,50 ±0,71 ^{Acdefg}	10,50 ±0,71 ^{Adefg}	18,00 ±2,83 ^{Bop}	12,00 ±1,41 ^{Aghij}
	75	14,50 ±0,71 ^{Bijklm}	11,00 ±0,00 ^{Acdefg}	10,00 ±0,00 ^{Abcdef}	9,50 ±0,71 ^{Acde}	15,50 ±0,71 ^{Blmn}	10,50 ±0,71 ^{Adefgh}
	50	14,50 ±0,71 ^{Cijklm}	10,50 ±0,71 ^{Bbdefg}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	9,00 ±0,00 ^{ABbcd}	14,50 ±0,71 ^{Cjkl}	10,50 ±0,71 ^{Bdefgh}
	25	11,00 ±0,00 ^{Cbdefg}	8,50 ±2,12 ^{ABabc}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±0,00 ^{ABabc}	11,50 ±0,71 ^{Cefgh}	9,50 ±0,71 ^{BCbdef}
APR2	100	15,50 ±0,71 ^{Bklmn}	10,50 ±0,71 ^{Abcdefg}	12,00 ±0,00 ^{Afghi}	11,50 ±0,71 ^{Afghi}	11,00 ±1,41 ^{Adefgh}	12,00 ±0,00 ^{Aghij}
	75	14,50 ±0,71 ^{Bijklm}	10,50 ±0,71 ^{Abcdefg}	11,00 ±1,41 ^{Adefgh}	10,50 ±0,71 ^{Adefg}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	11,00 ±1,41 ^{Aefghi}
	50	14,50 ±0,71 ^{Bijklm}	10,50 ±0,71 ^{Abcdefg}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	10,50 ±0,71 ^{Adefg}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	10,00 ±1,41 ^{Acdefg}
	25	10,00 ±0,00 ^{Babcde}	8,50 ±0,71 ^{ABabc}	8,00 ±1,41 ^{Aab}	9,00 ±0,00 ^{ABbcd}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,00 ±0,00 ^{Aabc}
APR3	100	17,50 ±0,71 ^{Bno}	13,00 ±1,41 ^{Agh}	13,00 ±1,41 ^{Ahi}	13,00 ±1,41 ^{Aij}	12,00 ±0,00 ^{Afghi}	12,50 ±0,71 ^{Ahij}
	75	15,50 ±0,71 ^{Bklmn}	11,00 ±1,41 ^{Acdefg}	12,00 ±0,00 ^{Afghi}	12,50 ±0,71 ^{Ahij}	11,50 ±0,71 ^{Aefg}	11,50 ±0,71 ^{Afghij}
	50	12,00 ±1,41 ^{Bdefghi}	10,00 ±0,00 ^{ABbcd}	10,50 ±0,71 ^{ABcdefg}	9,50 ±0,71 ^{Acde}	10,50 ±0,71 ^{ABcdefgh}	9,50 ±0,71 ^{Abcdef}
	25	9,00 ±1,41 ^{Babc}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{ABab}	8,50 ±0,71 ^{ABabc}	7,50 ±0,71 ^{ABab}
APR4	100	15,00 ±0,00 ^{Cijklmn}	11,50 ±0,71 ^{Adefg}	13,50 ±0,71 ^{BCi}	11,00 ±0,00 ^{Aefgh}	12,50 ±0,71 ^{ABghij}	12,00 ±1,41 ^{ABghij}
	75	14,00 ±1,41 ^{Bhijkl}	10,50 ±0,71 ^{Abcdefg}	11,50 ±2,12 ^{ABefghi}	10,50 ±0,71 ^{Adefg}	11,50 ±0,71 ^{ABefgh}	11,00 ±0,00 ^{Aefghi}
	50	12,00 ±1,41 ^{Bdefghi}	10,00 ±0,00 ^{ABbcd}	11,00 ±1,41 ^{ABdefgh}	10,00 ±0,00 ^{ABdef}	10,00 ±0,00 ^{ABbcd}	9,00 ±0,00 ^{Aabcde}
	25	8,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,00 ±1,41 ^{Aab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	7,00 ±0,00 ^{Aa}
APR5	100	12,50 ±0,71 ^{Befghij}	10,00 ±1,41 ^{Abcdef}	12,50 ±0,71 ^{Bghi}	10,00 ±0,00 ^{Adef}	11,50 ±0,71 ^{ABefgh}	10,50 ±0,71 ^{ABdefgh}
	75	12,50 ±0,71 ^{Befghij}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	10,50 ±0,71 ^{Acdefg}	9,50 ±0,71 ^{Acde}	9,50 ±0,71 ^{Aabcde}	9,50 ±0,71 ^{Abcdef}
	50	11,50 ±0,71 ^{Bdefgh}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	9,00 ±0,00 ^{Abcd}	9,00 ±1,41 ^{Aabcd}	9,00 ±0,00 ^{Aabcde}
	25	9,50 ±0,71 ^{Babcd}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±1,41 ^{ABab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{Aab}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Çizelge 3.1. Propolis ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları (devamı)

Numune Konu	Kons. (%)	<i>Candida</i> Türleri - İnhibisyon Zonları (Ort.±St. sapma, mm)					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
BPR1	100	16,00 ±1,41 ^{Blmn*}	12,50 ±3,54 ^{ABfgh}	11,00 ±0,00 ^{Adefgh}	11,00 ±0,00 ^{Aefgh}	12,00 ±0,00 ^{ABfghi}	13,50 ±0,71 ^{ABjk}
	75	14,00 ±1,41 ^{Chijkl}	11,50 ±2,12 ^{ABCdefg}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	10,00 ±0,00 ^{ABdef}	11,00 ±1,41 ^{ABCdefgh}	12,50 ±0,71 ^{BChij}
	50	13,00 ±2,83 ^{Bfghijk}	9,00 ±1,41 ^{Aabcd}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	9,00 ±0,00 ^{Abcd}	10,00 ±0,00 ^{ABcdef}	9,50 ±0,71 ^{Abdef}
	25	9,50 ±0,71 ^{Babcd}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,00 ±0,00 ^{Aabc}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,50 ±0,71 ^{Aabcd}
	100	16,00 ±0,00 ^{Clmn}	12,50 ±2,12 ^{ABfgh}	12,50 ±0,71 ^{ABghi}	12,00 ±0,00 ^{Aghij}	19,00 ±1,41 ^{Dp}	15,00 ±0,00 ^{BCK}
BPR2	75	14,50 ±0,71 ^{BCijklm}	11,00 ±1,41 ^{Adefg}	10,00 ±1,41 ^{Abcdef}	11,50 ±0,71 ^{Afghi}	15,50 ±0,71 ^{Clmn}	12,50 ±0,71 ^{ABhij}
	50	13,00 ±1,41 ^{Bfghijk}	10,00 ±0,00 ^{Abcdef}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	9,50 ±0,71 ^{Acde}	14,50 ±0,71 ^{Bjkl}	10,50 ±0,71 ^{Adefgh}
	25	10,50 ±0,71 ^{Babcdef}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±1,41 ^{Aabc}	14,00 ±0,00 ^{Cijkl}	8,00 ±0,00 ^{Aabc}
	100	19,50 ±0,71 ^{Co}	14,00 ±0,00 ^{Bh}	11,50 ±0,71 ^{Aefghi}	13,50 ±0,71 ^{Bj}	22,00 ±0,00 ^{Dr}	15,00 ±1,41 ^{Bk}
	75	19,00 ±0,00 ^{Bo}	12,00 ±0,00 ^{Aefgh}	10,50 ±0,71 ^{Acdefg}	12,00 ±0,00 ^{Aghij}	19,00 ±1,41 ^{Bp}	12,00 ±0,00 ^{Aeghij}
BPR3	50	16,00 ±0,00 ^{Blmn}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	10,00 ±0,00 ^{Abcdef}	11,00 ±1,41 ^{Aefgh}	17,00 ±1,41 ^{Bmnop}	11,00 ±0,00 ^{Aeghi}
	25	14,00 ±1,41 ^{Bhijkl}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	8,00 ±0,00 ^{Aabc}	15,00 ±1,41 ^{Bklm}	9,00 ±0,00 ^{Aabcde}
	100	17,00 ±1,41 ^{Bmno}	10,50 ±0,71 ^{Aacdefg}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	12,00 ±1,41 ^{Aghij}	26,00 ±1,41 ^{Cs}	15,00 ±1,41 ^{Bk}
	75	15,00 ±1,41 ^{Bjklmn}	9,50 ±0,71 ^{Abcde}	9,00 ±0,00 ^{Aabcd}	10,00 ±0,00 ^{Adef}	17,50 ±0,71 ^{Cnop}	9,50 ±0,71 ^{Abcdef}
	50	13,50 ±0,71 ^{Bghijkl}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	8,50 ±0,71 ^{Aabc}	9,00 ±0,00 ^{Abcd}	14,50 ±0,71 ^{Bjkl}	9,50 ±0,71 ^{Abcdef}
BPR4	25	12,5 ±0,71 ^{Befghij}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	13,00 ±1,41 ^{Bhijk}	7,50 ±0,71 ^{Aab}
	100	14,00 ±1,41 ^{Bhijkl}	13,00 ±0,00 ^{ABgh}	9,5 ±0,71 ^{Abcde}	12,50 ±0,71 ^{ABhij}	19,00 ±1,41 ^{Cp}	13,00 ±2,83 ^{ABijk}
	75	12,50 ±0,71 ^{Cefghij}	12,00 ±0,00 ^{BCefgh}	8,00 ±1,41 ^{Aab}	9,00 ±1,41 ^{ABbcd}	16,00 ±1,41 ^{Dlmno}	10,50 ±2,12 ^{ABdefgh}
	50	8,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	14,00 ±1,41 ^{Bijkl}	8,50 ±0,71 ^{Aabcd}
	25	8,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	11,00 ±1,41 ^{Bdefgh}	8,00 ±0,00 ^{Aabc}
EA	100	8,50 ±2,12 ^{Aab}	-	8,00 ±1,41 ^{Aab}	7,50 ±0,71 ^{Aab}	18,00 ±0,00 ^{Bop}	7,00 ±0,00 ^{Aa}
FK	100	17,50 ±3,54 ^{Bno}	30,00 ±0,00 ^{Ci}	32,50 ±3,54 ^{Cj}	32,50 ±2,12 ^{Ck}	40,00 ±0,00 ^{Dt}	9,00 ±0,00 ^{Aabcde}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Propolis ekstraktlarının bütün konsantratlarının *Candida* türleri üzerinde antikandida aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* üzerinde en büyük inhibisyon zonunu (sırasıyla, 19,50±0,71 mm, 14,00±0,00 mm ve 13,50±0,71 mm) BPR3 numunesinin saf ekstraktının (%100) oluşturduğu saptanmıştır. APR4 numunesinin saf

ekstraktının *C. kefir* üzerinde en yüksek antikandidal aktiviteye ($13,50 \pm 0,71$ mm inhibisyon zonu) sahip olduğu bulunmuştur. *C. parapsilosis* üzerinde en büyük inhibisyon zonunu ($26,00 \pm 1,41$ mm) BPR4 numunesinin saf ekstraktının, *C. tropicalis* üzerinde en büyük inhibisyon zonunu BPR2 ($15,00 \pm 0,00$ mm), BPR3 ($15,00 \pm 1,41$ mm) ve BPR4 ($15,00 \pm 1,41$ mm) numunelerinin saf ekstraktlarının oluşturduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Propolisin *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* gibi patojenik mayalara karşı bir antifungal ajan olarak hareket ettiği Al-Waili vd. (2012) ve Mutlu Sarıgözel vd. (2016) tarafından da gösterilmiştir. Sosa vd. (1997) propolisin Gram (–) bakterilere karşı etki etmediğini, fakat bazı Gram (+) bakterilerin ve *C. albicans*'ın gelişimini engellediğini tespit etmiştir.

Propolis numunelerinin metanolik ekstraktlarının, *C. albicans*'a karşı yüksek oranda antifungal aktivite (21 mm/15 µL inhibisyon zonu) gösterirken, EEP'nin ise zayıf bir şekilde inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiştir (Ertürk vd., 2014).

Silici ve Kutluca (2005)'nin yaptığı çalışmada EEP'nin Gram (+) koklar (*S. aureus*) üzerinde yüksek düzeyde antibakteriyel aktivite gösterirken Gram (–) bakterilerden *E. coli* ile *P. aeruginosa* ve *C. albicans* üzerinde zayıf aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Yürütülen tez çalışmasında ise propolis numunelerinin tümünün antikandidal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Muş ve Bitlis yöresinden toplanan bal ve propolis ekstraktlarının Gram (–) ve Gram (+) bakteriler üzerinde antibakteriyel aktivite gösterdiği, *C. albicans* üzerinde ise antifungal aktivite göstermedikleri saptanmıştır (Alan vd., 2014).

Kovalik (1979)'in *C. albicans*'ın neden olduğu kronik sinüzite sahip 12 hasta üzerindeki çalışması sonucunda, 8 hastanın propolise duyarlı olduğu, 2 hastanın zayıf duyarlı olduğu, 2 hastanın ise direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Hastalar alkol-yağ ile tedavi edilmiştir. Propolis emülsiyonu 2-4 mL olarak ayarlanmıştır. İzotonik salin ve irrigasyondan sonra sinüslere her gün veya iki günde bir tedavi uygulanmıştır. Dokuz hastada klinik iyileşme, diğer üç hastada ise 5-8 tedaviden sonra iyileşme gözlenmiştir. Tedavi süreci toplamda 10-17 gün sürmüştür (Kovalik, 1979).

Bayrak (2005) tarafından arı ürünlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlendiği araştırmada bal (n=5), arı sütü (n=5), polen (n=5) ve propolis (n=5) numunelerinin 100 µL konsantrasyonunun *C. glabrata* üzerinde oluşturduğu en büyük inhibisyon zonu sırasıyla; $18,00 \pm 0,00$ mm, $16,66 \pm 0,57$ mm, $13,33 \pm 0,57$ mm, $26,33 \pm 0,57$ mm olarak tespit edilmiştir. APR3 ve BPR5 numunelerinin *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği inhibisyon zonlarının (sırasıyla; $13,00 \pm 1,41$ mm ve $13,00 \pm 0,00$ mm) Bayrak (2005)'in çalışmasındaki polen numunelerinin

oluşturduğu en büyük inhibisyon zonu değeriyle benzer iken; propolis numunelerinin oluşturduğu en büyük inhibisyon zonu değerinin oldukça altında olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Dığrak vd. (1995) EEP'nin farklı konsantrasyonlarındaki çözeltilerinin *C. albicans*'in gelişimini engellediğini saptamıştır.

En yüksek antifungal aktiviteye sahip arı ürünü olarak belirtilen kavak propolisinin meyve sularında bozulmaya neden olan bir tür mantar olan *C. famata*, *C. kefir*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. pelliculosa* ve *Pichia ohmeri*'ye karşı ve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *Trichosporon* spp. suşlarını içeren 40 fungus üzerinde fungusit etki gösterdiği belirlenmiştir (Bogdanov, 2017).

EEP'nin 17 patojen fungusa karşı (Matsuno vd., 1997), 38 fungus ve 60 maya suşuna karşı inhibisyon etkisinin olduğu (Milena vd., 1989) ve ayrıca propolisin kronik fungal sinüzit hastalarının tedavisinde de kullanıldığı (Cizmarik ve Trupl, 1976) bildirilmiştir.

Yürütölen tez çalışmasında iki farklı ilden alınan propolis numunelerinin *Candida* türlerine karşı gösterdiği inhibisyon zonu değeriierinin farklı görölmesinin iklim örtüsü ve bitki florasının çeşitliliğinden kaynaklandığı düşünölmektedir.

Nitekim, farklı yerlerden temin edilen propolislerin iklim örtüsü ve bitki çeşitliliğine bağılı olarak antimikrobiyal aktivitelerinin farklı olduğu görölmüşür (Dığrak vd., 1995; Kujumgiev vd., 1999; Bankova vd., 2000; Sforcin vd., 2000; Hegazi vd., 2000; Velikova vd., 2000b; Sforcin vd., 2001; Kartal vd., 2003; Silici ve Kaftanoğılu, 2003; Prytyk vd., 2003; Stepanović vd., 2003; Kosalec vd., 2005; Silici ve Kutluca, 2005; Estevinho vd., 2008; Darwish vd., 2009; Ioshida vd., 2010; Freitas vd., 2013; Freires vd., 2016; Haghdooost vd., 2016; Cornora vd., 2017; Aytekin vd., 2020). Kazan ve Marmaris'ten elde edilen EEP'nin antimikrobiyal aktivitesi araştırıldığında, Kazan yöresi ürünlerinin, kafeik asit ve esterlerine atfedilen daha güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kartal vd., 2003).

Freitas (2013) tarafından yürütölen çalışmada Güney Amerika'da bulunan iğnesiz arılardan jeopropolis ve propolisin polen analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, bitki doku parçaları, hifler, mantar sporları ve amorf organik madde ile birlikte polen türlerinde yüksek çeşitlilik bulunmuştur. Kum veya kilin her zaman polenlerde mevcut olduğu görölmüşür. Geopropolisin polen analizi, toplama alanını çevreleyen bitki örtüsünü karakterize etmeye yardımcı olmakta ve bu şekilde fiziko-kimyasal analizleri doğrulayan veriler sağlamaktadır (Freitas, 2013).

Velikova vd. (2000b), Türkiye, Bulgaristan, Cezayir ve Yunanistan'dan elde ettikleri propolis numunelerinin orta ve zayıf düzeyde antifungal aktiviteye, ancak güçlü düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır.

Avrupa kıtasının farklı bölgelerinden (Fransa, Avusturya, Almanya) elde edilen propolis numunelerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği araştırmada (Hegazi vd., 2000) Avusturya propolisinin *C. albicans* üzerinde en yüksek aktiviteyi gösterdiği, Fransız propolisinin Alman ve Avusturya propolislerinden daha düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

İki farklı baskın floraya (Tip I; pinus ağaçları ve Tip II; meşe ağaçları) sahip, iki bölgeden toplanan Ürdün propolislerinin antifungal aktivitesi ve fraksiyonları belirlenmiştir. *C. albicans*, *C. krusei* ve *C. glabrata* standart ve dirençli suşlarına karşı inhibisyon zonları ve MİK dirençliliği tespit edilmiştir. Kullanılan bütün *Candida* türlerinde propolislerin ve antifungal ajanların (Amphotricine B, Flukonazole ve Nitrofurantoin) etkisi karşılaştırıldığında ham propolis ve Tip 1 fraksiyon 4 üstün etki göstermiştir. Ham pinus propolisi standart *C. albicans* ATCC 10231, *C. glabrata* ATCC 1615, *C. krusei* ATCC 6258'ye karşı sırasıyla; 22,00 mm, 21,33 mm, 25,00 mm inhibisyon zonu oluştururken dirençli *Candida* türleri üzerinde sırasıyla; 17,33 mm, 18,33 mm ve 22,00 mm inhibisyon zonu oluşturmuştur (Darwish vd., 2009). Bu değerler yürütülen tez çalışmasında aynı *Candida* türleri üzerinde belirlenen inhibisyon zonu değerlerinden oldukça yüksektir. Ancak, APR3 numunesinin *C. albicans* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonu değerinin (17,50±0,71 mm) benzer olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Bununla birlikte meşe ağacından elde edilen ham propolis ve fraksiyonlarının kombinasyonları tüm standart *Candida* türlerine karşı hiçbir antifungal aktivite göstermemiştir. Sonuçların propolisin antifungal aktivitesinin belirlenmesinde, floranın önemini doğruladığı ve tıbbi önemini gösterdiği belirtilmiştir (Darwish vd., 2009).

Kujumgiev vd. (1999), Moğolistan, Arnavutluk, Mısır ve Brezilya'dan elde edilen propolislerin *C. albicans* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonunu sırasıyla; 18,00 mm, 17,00 mm, 17,3 mm ve 17,2 mm olarak bulmuşlardır. APR3 ve BPR4 numunelerinin *C. albicans*'a karşı gösterdiği inhibisyon zonlarının (sırasıyla; 17,50±0,71 mm ve 17,00±1,41 mm) Moğolistan'dan elde edilen propolislerin dışındaki diğer propolis numuneleri ile benzer değerlere sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.1).

Kazan propolisinin %70'lik etanolik ekstraktının *C. albicans*'a karşı gösterdiği inhibisyon zonunun (10,00 mm) (Kartal vd., 2003) APR2 numunesinin %25'lik konsantratinin *C. albicans*'a karşı gösterdiği inhibisyon zonu (10,00±0,00 mm) ile benzer değerde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Bulgaristan propolisinin ve Sırbistan propolislerinin (n=13) *C. albicans* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonunun sırasıyla; 13,00±0,6-13,7±0,6 mm ve 10,00-12,00 mm olduğu rapor edilmiştir (Prytyk vd., 2003; Stepanović vd., 2003). BPR1, BPR2 ve BPR4 numunelerinin %50'lik ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği inhibisyon zonlarının (sırasıyla; 13,00±2,83

mm, $13,00 \pm 1,41$ mm ve $13,50 \pm 0,71$ mm) Prytyk vd. (2003)'nin tespit ettiği inhibisyon zonu değerleri ile benzer olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

İran'dan toplanan propolis numunelerinin analiz edildiği çalışmanın (Cornora vd., 2017) sonucunda EEP'nin *C. albicans*'a karşı güçlü bir antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca söz konusu propolis numunelerinin içerdiği aromatik, fenolik ve alifatik asitlerin mantarlardaki germ tüpünün gelişimini engellediği ifade edilmiştir (Cornora vd., 2017).

Propolisin etanolik solüsyonları ağızda oluşan küçük ülserler, anjina, pamukçuk veya cilt enfeksiyonlarının tedavisi için piyasada en çok kullanılan propolis ürünleridir. Bu sebeple Hırvat pazarından ticari olarak temin edilebilen on propolis etanolik solüsyonundaki flavonoidlerin içeriği analiz edilmiştir. Altı bakteri türüne (*B. subtilis* NCTC 8236, *E. coli* ATCC 10536, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. pyogenes* ATCC 12204, *S. aureus* ATCC 25923) ve *C. albicans* ATCC 10231'ye karşı propolis solüsyonlarının gösterdiği antimikrobiyal aktivite difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Toplam flavonoid içeriği %1'in üzerinde olan tüm propolis solüsyonlarının, test edilen dört Gram (+) bakteri türüne ve *P. aeruginosa* ve *C. albicans* üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bütün propolis ürünleri *C. albicans*'a karşı 10,00-13,50 mm'lik inhibisyon zonuyla güçlü antifungal aktivite göstermiştir (Kosalec vd., 2005). APR1, APR2, BPR2 ve BPR4 numunelerinin %25'lik konsantratlarının, APR3, APR4, APR5, BPR1, BPR2 ve BPR4 numunelerinin %50'lik konsantratlarının, APR5 ve BPR5 numunelerinin %75'lik konsantratlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği inhibisyon zonlarının Kosalec vd. (2005) tarafından tespit edilen inhibisyon zonu değerleriyle uyumlu olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Yürütülen tez çalışmasının bulguları Elazığ ilindeki farklı kaynaklardan toplanan propolis numunelerinin *C. glabrata* üzerinde antifungal aktivite gösterdiğinin bulunduğu çalışmanın (Dıgırak vd., 1995) bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

Brezilya'dan toplanan propolis numunelerinden elde edilen ekstraktların ve bu ekstraktların etil asetat, heksan ve diklorometan gibi fraksiyonlarının mantar türlerine (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) karşı gösterdiği antifungal aktivite incelendiğinde EEP'nin ve fraksiyonlarının antifungal aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu sebeple propolisin sistemik ve oral kandidiyazın tedavi edilmesinde tamamlayıcı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Freires vd., 2016).

Sırbistan propolislerinin (n=13) *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının sırasıyla; 13,00-18,00 mm ve 11,00-13,00 mm olduğu belirlenmiştir (Stepanović vd., 2003). APR3, APR4 ve BPR1 numunelerinin %100'lük ve %75'lik

konsantratlarının *C. parapsilosis*'e karşı gösterdiği inhibisyon zonunun bu çalışmada elde edilen inhibisyon zonu aralığında olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Propolisin antifungal etki göstermesini sağlayan maddeler kimyasal bileşiminde yer alan kafeik asit, benzil ester, fenil ester, pinosembrin, pterostilben, pinobanksin ve sakuranetindir. Antiviral etki göstermesini sağlayan maddeler ise kafeik asit, luteolin, kuersetin ve fenil asit şeklinde sıralanabilir (Banskota vd., 2001). Starzyk vd. (1977) tarafından propolisin *Streptococcus* ve *C. albicans*'a karşı gösterdiği antimikrobiyal aktivitesinin fenolik asitler (sinamik asit, CAPE), glikosil transferaz enzimi ve flavonoidlerin (galangin, pinocembrin) katılımıyla sağlanabileceği düşünülmüştür. Metzner vd. (1979) propolis ekstraktında bulunan kafeik asit, flavonoid, galangin ve pinocembrinin antimikrobiyal aktivitesinin olduğunu ve ekstraktın *C. glabrata* üzerinde antimikrobiyal etkisinin olduğunu saptamışlardır.

Brezilya propolisinin uçucu bileşiklerinin (a-pinene, b-pinene ve d-cadinene) ve Türk propolisinin uçucu bileşiklerinin (fenil-, etil- ve benzil alkol ve dekanal) antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Ioshida vd., 2010). İran propolisinin etanolik özleri fenolik, aromatik ve alifatik asitler tarafından germ tüpü gelişiminin inhibisyonuna atfedilebilen güçlü bir anti-*C. albicans* aktivitesi göstermiştir (Haghdoust vd., 2016).

Mantar ve *Candida* türlerinin cilt üzerinde hastalığa sebep olduğu durumlarda propolis, içeriğindeki yüksek miktarda flavonoid ile etkili olabilmektedir (Cafarchia vd., 1999). Ayrıca propolisin içeriğindeki galangin maddesi *Cladosporium sphaerospermum*, *A. flavus*, *Aspergillus tamarii*, *Penicillium digitatum* ve *Penicillium italicum* adlı mantar türlerini engelleyici etkiler gösterebilmektedir (Ünal, 2020). EEP'nin %0,25-2'lik konsantrasyonlarının birçok dermatofit üzerinde antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir (Cizmarik ve Trupl, 1976).

APR1, APR2 ve APR5 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. albicans* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. APR1, APR2, APR4, APR5 ve BPR4 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. glabrata* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. APR1, BPR1, BPR3 ve BPR4 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. kefyr* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. APR1, APR2, APR4 ve APR5 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. krusei* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir. APR3 ve BPR1 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. parapsilosis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. APR1, APR2 ve APR5 numunelerinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. tropicalis* üzerinde

gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) ortaya çıkmıştır (Çizelge 3.1). Propolis ekstraktlarının çoğunun %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının aynı *Candida* türleri üzerinde benzer etkinlikte antikandidal aktivite gösterdiğinin belirlenmesi oldukça önemli bir sonuçtur.

APR2 ve APR3 numunelerinin tüm konsantratlarının *C. albicans* dışında diğer tüm *Candida* türleri üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. APR4 ve APR5 numunelerinin %75'lik, %50'lik ve %25'lik konsantratlarının *C. albicans* dışında diğer tüm *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. APR4 numunesinin %25'lik konsantratının bütün *Candida* türleri üzerinde gösterdiği inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Çizelge 3.1).

BPR1 numunesinin %100'lük, %50'lik ve %25'lik konsantratlarının *C. albicans* dışında diğer tüm *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.1). Ağrı'dan elde edilen propolis ekstraktlarının (APR1 hariç) çoğu konsantrasyonunun *C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde benzer etkinlikte inhibisyon zonu oluşturmalarının ortaya çıkması, bu ürünlerin söz konusu *Candida* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisini destekleyici olarak kullanılabilecekleri ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Bahsedilen propolis numunelerinin ekstraktları karışım halinde kullanıldığında ise tüm *Candida* türleri üzerinde ve daha etkin antikandidal aktivitenin oluşacağı şüphesizdir.

Propolis ekstarktlarının hazırlanmasında kullanılan etil alkolün en yüksek antikandidal aktiviteyi $18,00\pm0,00$ mm inhibisyon zonuyla *C. parapsilosis* üzerinde gösterdiği, *C. glabrata* üzerinde ise antikandidal aktiviteye sahip olmadığı ortaya çıkmıştır. *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan Flukonazole'un en yüksek antikandidal aktiviteyi $18,00\pm0,00$ mm inhibisyon zonuyla *C. parapsilosis* üzerinde, en düşük antikandidal aktiviteyi $9,00\pm0,00$ mm inhibisyon zonuyla *C. tropicalis* üzerinde gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Dığrak vd. (1995) propolisin antimikrobiyal etkisinin Streptomycin'e yakın olduğunu saptarken, Darwish vd. (2009) tarafından yürütülen çalışmada standart *C. albicans*'a karşı en yüksek inhibisyon zonunu (27,00 mm) Flukonazole verirken, Nitrofurantoin ve Amfoterisin B'nin oluşturduğu inhibisyon zonu 17,00 mm olmuştur. Kujumgiev vd. (1999) Nystatin'in *C. albicans* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonunu 32,00 mm olarak bulmuşlardır. Kosalec vd. (2005) tarafından gerçekleştirilen araştırmada Nistatin'in *C. albicans* üzerinde gösterdiği inhibisyon zonu 26,00 mm olmuştur. Yürütülen tez çalışmasında Flukonazole'un *C. albicans* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonunun ($17,50\pm3,54$ mm) Darwish vd. (2009)'nin çalışmasında belirlenen

Nitrofurantoin ve Amfoterisin B'nin oluşturduğu inhibisyon zonu ile benzer olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1).

Bayrak (2005) tarafından antibiyotik olarak kullanılan Streptomycin'in 100 µL konsantrasyonda kullanıldığında *C. glabrata* üzerinde 28,00±0,00 mm inhibisyon zonu oluşturduğu bulunmuştur. Yürütülen tez çalışmasında ise Flukonazole'un *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği inhibisyon zonunun ise 30,00±0,00 mm olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Etil alkolün *C. albicans*, *C. kefir*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* üzerinde gösterdiği inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Flukonazole'un *C. glabrata*, *C. kefir* ve *C. krusei* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Flukonazole ile APR1, APR2, APR4, BPR1 ve BPR2 numunelerinin %100'lük konsantratlarının, APR3 ve BPR4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının, BPR3 numunesinin %100'lük, %75'lik ve %50'lik konsantratlarının *C. albicans* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Flukonazole ile APR1, APR2, APR4, BPR3, BPR4 ve BPR5 numunelerinin %75'lik, %50'lik ve %25'lik konsantratlarının, APR5 numunesinin tüm konsantratlarının, APR3, BPR1 ve BPR2 numunelerinin %50'lik ve %25'lik konsantratlarının *C. tropicalis* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Çizelge 3.1). Bahsedilen propolis ekstraktlarının saf ve diğer konsantratlarının *C. albicans* ve *C. tropicalis*'in sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde Flukonazole kadar etkili olabileceği ve Flukonazole ile sinerjist etki gösterebileceği söylenebilir.

Propolis ve antifungal etkili antibiyotiklerin sinerjik etkilerinin olduğu ilk kez Stepanović vd. (2003) tarafından gösterilmiştir. Propolisin antimikrobiyal ajanlarla kombinasyonunun, seçilen antimikrobiyallerin dozunun azaltılmasına ve antimikrobiyal tedavinin güçlendirilmesine izin verebileceği belirtilmiştir (Mirzoeva vd., 1997). Propolisin Sefalekssin, Ampisilin ve Amoksisilin antibiyotikleriyle beraber kullanıldığında bakteri duvarının direncini azaltıcı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Orsi vd., 2006).

EEP ile Vancomycin, Oxacillin ve Levofloxacin gibi antibiyotikler arasındaki iki ilaç kombinasyonlarının test sonuçları MRSA ve Vancomycin'e dirençli Enterokokları içeren ilaca dirençli mikrobiyal patojenlere karşı oldukça sinerjik etkileşimleri olduğunu göstermiştir. Propolis ekstraktının, özellikle hücre duvarı sentezine etki eden antibiyotiklerin (Vancomycin ve Oxacillin) ilaca dirençli mikroorganizmalara karşı etkinliğini sinerjistik olarak arttırdığı belirlenmiştir (Al Ani vd., 2018).

Etil alkol ile BPR1 ve BPR2 numunelerinin %100'lük konsantratlarının, BPR3 numunesinin %75'lik ve %50'lik konsantratlarının, BPR4 numunesinin %75'lik konsantratlarının, BPR5 numunesinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *C. parapsilosis* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.1). Propolis ekstraktlarından özellikle enfeksiyon gelişen cerrahi yaralardan sıklıkla izole edildiği belirtilen *C. parapsilosis* (Fadel vd., 2018)'in inhibisyonu amacıyla pansuman sırasında yaranın temizlenmesi aşamasında antiseptik olarak yararlanılabilmesi mümkün görünmektedir.

Propolis ekstraktlarının *C. albicans* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.1'de, *C. glabrata* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.2'de, *C. kefyr* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.3'te, *C. krusei* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.4'te, *C. parapsilosis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.5'te, *C. tropicalis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.6'da ve etil alkol ve Flukonazole'un *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Propolis ekstraktlarının *C. albicans* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.2. Propolis ekstraktlarının *C. glabrata* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.3. Propolis ekstraktlarının *C. kefyr* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları



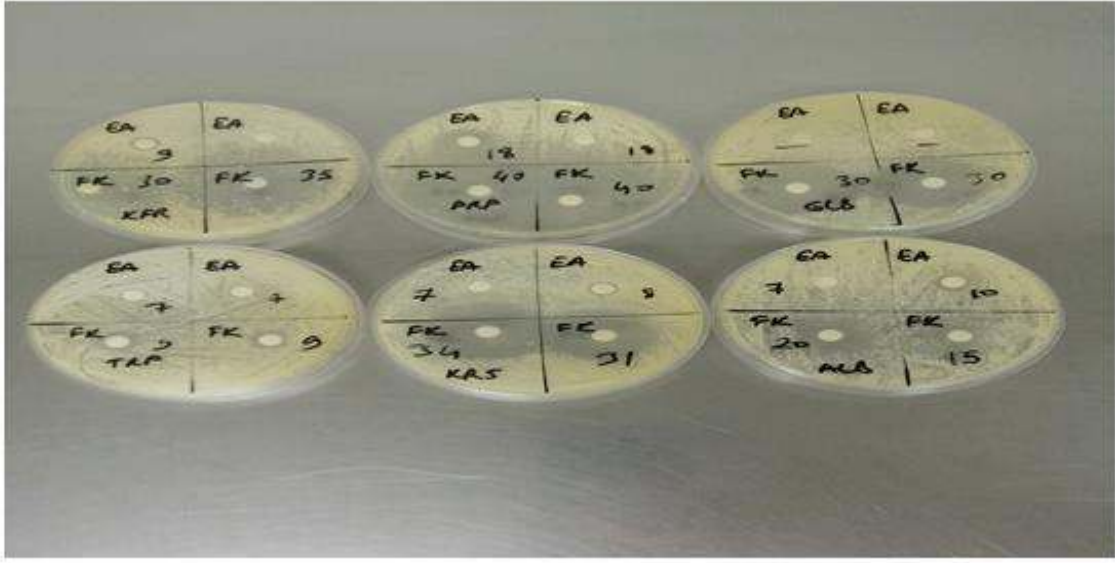
Şekil 3.4. Propolis ekstraktlarının *C. krusei* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.5. Propolis ekstraktlarının *C. parapsilosis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.6. Propolis ekstraktlarının *C. tropicalis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.7. Etil alkol ve Flukonazole'un *Candida* türleri üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları

Propolis ekstraktlarının MİK değerleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Propolis ekstraktlarının MİK değerleri

Numune Kodu	<i>Candida</i> Türleri-MİK Değerleri (Ort.±St. sapma, µL/mL)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APR1	0,000975 ±0,000000 ^{Aa*}	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}	0,007800 ±0,000000 ^{Dc}	0,003900 ±0,000000 ^{Cb}	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}
APR2	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,003900 ±0,000000 ^{Bb}	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}
APR3	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}	0,031200 ±0,000000 ^{Dc}	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}	0,003900 ±0,000000 ^{Ca}	0,003900 ±0,000000 ^{Cb}	0,001950 ±0,000000 ^{Bb}
APR4	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,015600 ±0,000000 ^{Dc}	0,003900 ±0,000000 ^{Bb}	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}
APR5	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}	0,007800 ±0,000000 ^{Bb}	0,062500 ±0,000000 ^{Ce}	0,125000 ±0,000000 ^{De}	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}
BPR1	0,003900 ±0,000000 ^{Bc}	0,031200 ±0,000000 ^{Dc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,031200 ±0,000000 ^{Dd}	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}
BPR2	0,003900 ±0,000000 ^{Ac}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,015600 ±0,000000 ^{Dc}	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}
BPR3	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}	0,007800 ±0,000000 ^{Bb}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}	0,007800 ±0,000000 ^{Bb}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}
BPR4	0,015600 ±0,000000 ^{Bd}	0,062500 ±0,000000 ^{Db}	0,031200 ±0,000000 ^{Cd}	0,015600 ±0,000000 ^{Bc}	0,062500 ±0,000000 ^{De}	0,003900 ±0,000000 ^{Ac}
BPR5	0,062500 ±0,000000 ^{Be}	0,125000 ±0,000000 ^{Ce}	0,125000 ±0,000000 ^{Cf}	0,062500 ±0,000000 ^{Bd}	0,12500 ±0,000000 ^{Cf}	0,015600 ±0,000000 ^{Ad}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Propolis ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı 0,000975-0,125000 µL/mL arasında MİK değerlerine sahip olduğu görülmüştür. APR1, APR3 ve APR5 numunelerinin ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı en düşük MİK değerini (0,000975 µL/mL) gösterdiği saptanmıştır. *C. glabrata*'ya karşı en düşük MİK değerine (0,001950 µL/mL) APR1 ve APR2 numunelerinin ekstraktlarının sahip olduğu bulunmuştur. APR1, APR2, APR3 ve BPR3 numunelerinin ekstraktları *C. kefir*'e karşı en düşük MİK değerini (0,001950 µL/mL) göstermiştir. *C. krusei*'ye karşı en düşük MİK değerine (0,007800 µL/mL) sahip ekstraktların APR1, APR2, BPR2 ve BPR3 numunelerine ait olduğu belirlenmiştir. APR5 numunesinin ekstraktının hem *C. parapsilosis*'e hem de *C. tropicalis*'e karşı 0,000975 µL/mL ile en düşük MİK değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. APR1 numunesinin ekstraktının da *C. tropicalis*'e karşı 0,000975 µL/mL MİK değeri ile en iyi antikandidal aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 3.2). Bu sonuçlar kullanılan propolis ekstraktlarının çok küçük miktarlarda dahi incelenen *Candida* türlerini inhibe ettiğini göstermektedir.

Anadolu'dan toplanan farklı propolis numunelerine ait EEP'nin *E. faecalis* ve *S. sobrinus* (MİK=2 µg/mL), *C. albicans*, *C. krusei* ve *Micrococcus luteus* (MİK=4 µg/mL), *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* ve *S. mutans* (MİK=8 µg/mL), *C. tropicalis* ve *E. coli* (MİK=16 µg/mL), *P. aeruginosa* ve *S. Typhimurium* (MİK=32 µg/mL) üzerinde etki gösterdiği belirtilmiştir (Uzel vd., 2005).

APR2, APR4 ve BPR3 numunelerinin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) ortaya çıkmıştır. APR4, APR5, BPR2 ve BPR3 numunelerinin *C. glabrata*'ya karşı sahip oldukları MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) gözlemlenmiştir. APR1, APR2, APR3 ve BPR3 numunelerinin *C. kefir*'e karşı gösterdikleri MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. APR1, APR2, BPR2 ve BPR3 numunelerinin *C. krusei*'ye karşı sahip oldukları MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. APR1, APR2, APR3 ve APR4 numunelerinin *C. parapsilosis*'e karşı gösterdikleri MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. APR1, APR2, APR3, APR4, BPR1, BPR2 ve BPR3 numunelerinin *C. tropicalis*'e karşı sahip oldukları MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.3). Bazı propolis ekstraktlarının aynı *Candida* türü üzerinde benzer MİK değerlerine sahip olduğunun bulunması disk difüzyon testi sonuçlarını desteklemektedir.

APR2 numunesinin *C. krusei* ve *C. parapsilosis* dışında diğer tüm *Candida* türlerine karşı gösterdiği MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. APR5 numunesinin *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e karşı sahip olduğu MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. BPR2 numunesinin *C. glabrata*, *C.*

kefyr ve *C. krusei*'ye karşı gösterdiği MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. BPR3 numunesinin *C. albicans*, *C. kefyr* ve *C. tropicalis*'e karşı sahip olduğu MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) gözlemlenmiştir. BPR5 numunesinin *C. glabrata*, *C. kefyr* ve *C. parapsilosis*'e karşı gösterdiği MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.3).

Disk difüzyon testi sonuçlarına göre; Ağrı'dan elde edilen propolis ekstraktlarının (APR1 hariç) birçok konsantrasyonunun *C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde istatistiksel olarak, aynı etkinlikte inhibisyon zonu oluşturduğu saptanırken, MİK değerlerine göre; toplamda beş numunenin (APR2, APR5, BPR2, BPR3, BPR5) en fazla üç *Candida* türü üzerinde gösterdiği inhibe edici etkinin benzer olduğu belirlenmiştir.

Koc vd. (2009), balların %1,25-80 (h/h) aralığındaki değişen farklı konsantrasyonlarının 40 maya türünün (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* ve *Trichosporon* spp.) büyümesini engelleme yeteneklerini incelemek için broth mikrodilüsyon yöntemini kullanmıştır. Bu çalışmada test edilen tüm maya suşları ballar tarafından inhibe edilmiştir. Broth mikrodilüsyon deneyi, büyüme inhibisyonunun test patojeninin yanı sıra balın tipine ve konsantrasyonuna da bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. <%2 bal konsantrasyonlarında çok az antifungal aktivite görülmüş veya hiç görülmemiştir. Rhododendron (ormangülü bitkisi) ve multifloral ballar genellikle okaliptüs ve portakal ballarından daha fazla inhibitör etkiye sahip olmuştur ($p<0,05$). Flukonazole'a dirençli maya suşları, ballara duyarlılıkları açısından in vitro olarak incelendiğinde, bu balların Flukonazole'a dirençli suşlarda %80'lik (h/h) yüksek konsantrasyonda antifungal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Koc vd., 2009).

Kaya vd. (2012), Kayseri'den toplanan propolis numunelerinin etanolik ekstraktlarının mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesini araştırmıştır. Çalışmada *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. pylori*, *C. albicans*, *C. glabrata* mikroorganizmalarına agar dilüsyon yöntemi uygulanmıştır. Propolis numunelerinin etanolik ekstraktlarının mikroorganizmalara karşı MİK değerleri 64 µg/mL-1024 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Kaya vd., 2012).

C. glabrata, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *Saccharomyces* türleri dahil olmak üzere ağız boşluğundan izole edilen (Lucas, 1993) çok sayıda maya üzerinde propolisin antifungal etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (Ota vd., 2001; Öztürk, 2010).

Ota vd. (2001) tarafından propolisin 80 *Candida* türü (20 numune *C. albicans*, 20 numune *C. tropicalis*, 20 numune *C. krusei* ve 20 numune *C. guilliermondii*) üzerindeki etkisini belirlemek için yürütülen araştırmada antifungal duyarlılığın: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. krusei* > *C.*

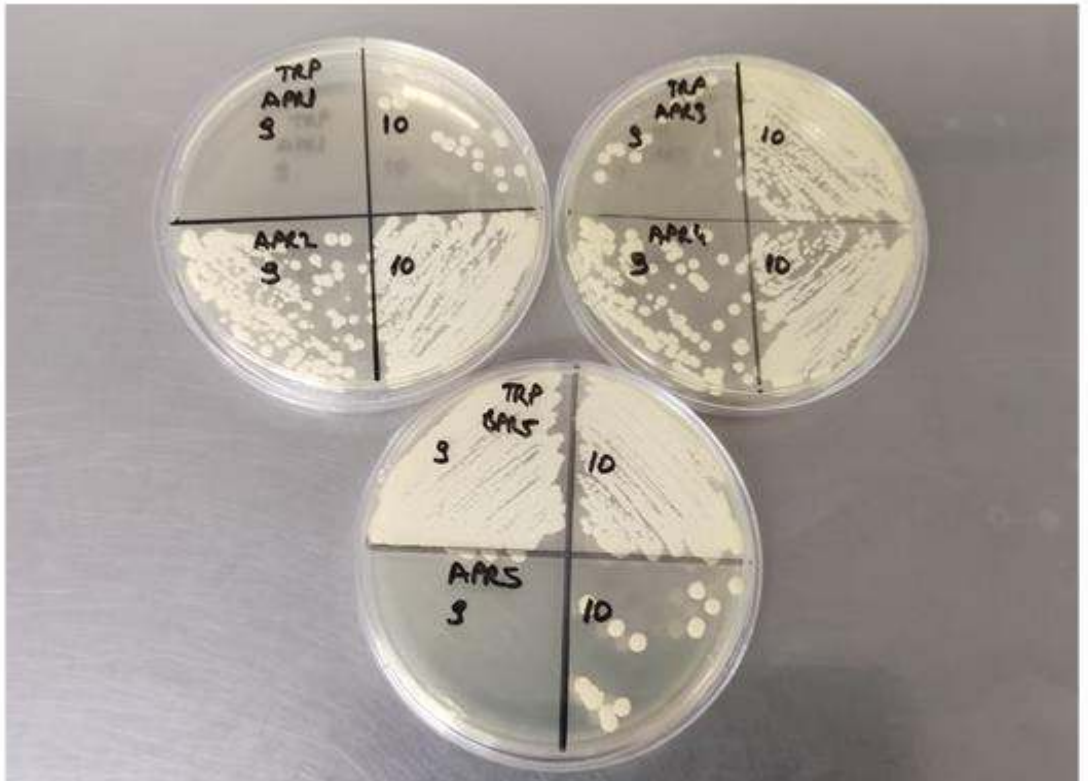
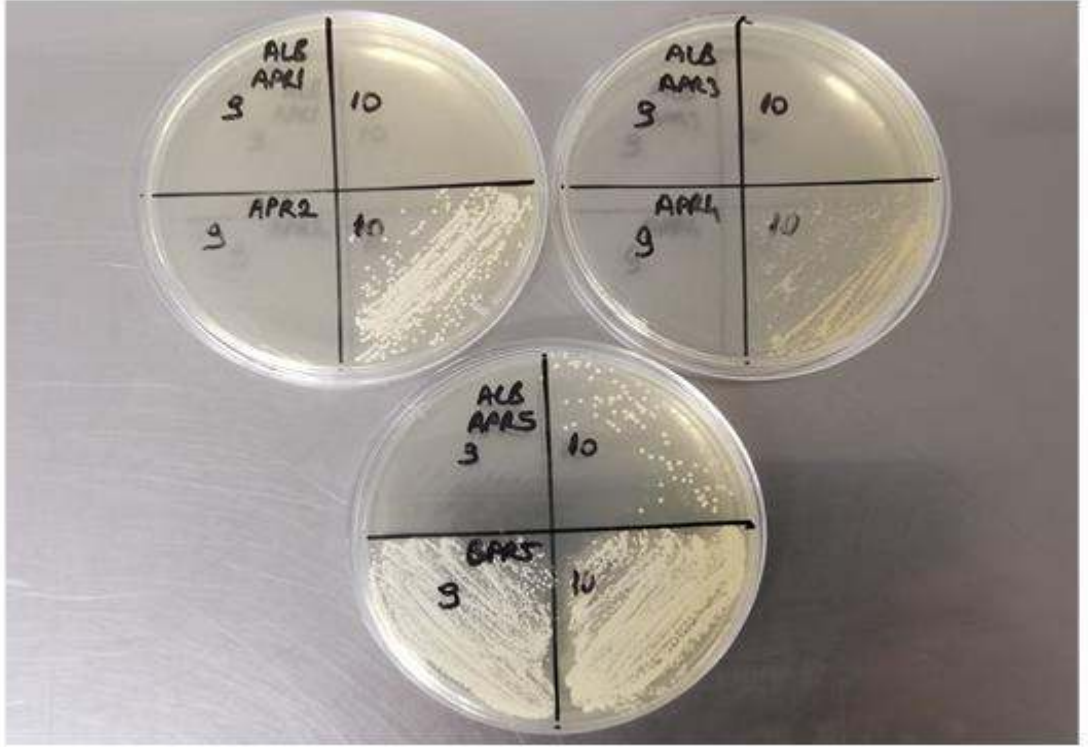
guilliermondii olduğu tespit edilmiştir. *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. guilliermondii* için propolisin gösterdiği en yüksek MİK değerinin sırasıyla; 8 mg/mL, 7 mg/mL, 5 mg/mL ve 7 mg/mL olduğunu bildirmiştir. In vivo test sonuçlarına göre ağız ve diş problemi yaşayan hastaların hidroalkolik propolis özü bulunan takma dişleri kullanarak ağız içerisindeki *Candida* sayısında azalma yaşadıkları görülmüştür (Ota vd., 2001). Başka bir çalışmada (Öztürk, 2010) da, total diş protezine sahip ve su/alkol propolis ekstraktı kullanan hastalarda ağız içi *Candida* sayısında azalma olduğu saptanmıştır.

Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde edilen EEP'nin yaklaşık 200 mg/mL konsantrasyonda *C. albicans* üzerinde antifungal aktivite gösterdiği sahip olduğu rapor edilmiştir (Katircioğlu ve Mercan, 2006). Sırbistan propolislerinin (n=13) *C. albicans*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* üzerinde oluşturduğu MİK değerlerinin sırasıyla; 0,31-2,5 mg/mL, 0,16-0,63 mg/mL ve 0,16-0,31 mg/mL olduğu belirlenmiştir (Stepanović vd., 2003).

Ertürk vd. (2014) tarafından EEP'nin *C. albicans*'ın inhibisyonu için 1 mg/mL MİK değeri gerektirdiği belirlenmiştir. Pinus ve meşe ağacı propolislerinin standart *Candida* türleri üzerinde oluşturduğu MİK değerleri sırasıyla; 1,17 mg/mL ve 18,75 mg/mL iken, dirençli *Candida* türleri üzerinde oluşturduğu MİK değerleri ise sırasıyla; 4,69 mg/mL ve 37,5 mg/mL olmuştur (Darwish vd., 2009).

Yürütülen tez çalışmasında propolis numunelerinin MİK ortalama değerleri 0,000975-0,125000 µL/mL aralığında saptandığı için incelenen *Candida* türleri üzerindeki inhibe edici etkisinin önceki çalışmalardan (Ota vd., 2001; Stepanović vd., 2003; Uzel vd., 2005; Katircioğlu ve Mercan, 2006; Darwish vd., 2009; Koc vd., 2009; Kaya vd., 2012; Ertürk vd., 2014; Al Ani vd., 2018) daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır.

C. albicans'a ve *C. tropicalis*'e karşı en düşük MİK değerine sahip olan propolis ekstraktları Şekil 3.8'te gösterilmiştir.



Şekil 3.8. *C. albicans*'a ve *C. tropicalis*'e karşı en düşük MİK değerine sahip olan propolis ekstraktları

Propolis ekstraktlarının MFK değerleri Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Propolis ekstraktlarının MFK değerleri

Numune Kodu	<i>Candida</i> Türleri-MFK Değerleri (Ort.±St. sapma, µL/mL)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APR1	0,000975 ±0,000000 ^{Aa*}	0,003900 ±0,000000 ^{Ca}	0,003900 ±0,000000 ^{Cb}	0,015600 ±0,000000 ^{Eb}	0,007800 ±0,000000 ^{Da}	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}
APR2	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}	0,007800 ±0,000000 ^{Cb}	0,003900 ±0,000000 ^{Bb}	0,015600 ±0,000000 ^{Db}	0,007800 ±0,000000 ^{Ca}	0,003900 ±0,000000 ^{Bb}
APR3	0,000975 ±0,000000 ^{Aa}	0,031200 ±0,000000 ^{Ed}	0,001950 ±0,000000 ^{Ba}	0,007800 ±0,000000 ^{Da}	0,007800 ±0,000000 ^{Da}	0,003900 ±0,000000 ^{Cb}
APR4	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}	0,015600 ±0,000000 ^{Dc}	0,015600 ±0,000000 ^{Dc}	0,031200 ±0,000000 ^{Ec}	0,007800 ±0,000000 ^{Ca}	0,003900 ±0,000000 ^{Bb}
APR5	0,001950 ±0,000000 ^{Ab}	0,031200 ±0,000000 ^{Bd}	0,062500 ±0,000000 ^{Ce}	0,125000 ±0,000000 ^{Dd}	0,031200 ±0,000000 ^{Bb}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}
BPR1	0,007800 ±0,000000 ^{Bc}	0,125000 ±0,000000 ^{Fe}	0,031200 ±0,000000 ^{Dd}	0,015600 ±0,000000 ^{Cb}	0,062500 ±0,000000 ^{Ec}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}
BPR2	0,007800 ±0,000000 ^{Bc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cb}	0,031200 ±0,000000 ^{Db}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}
BPR3	0,007800 ±0,000000 ^{Bc}	0,015600 ±0,000000 ^{Cc}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}	0,015600 ±0,000000 ^{Cb}	0,031200 ±0,000000 ^{Db}	0,001950 ±0,000000 ^{Aa}
BPR4	0,015600 ±0,000000 ^{Bd}	0,125000 ±0,000000 ^{De}	0,031200 ±0,000000 ^{Cd}	0,031200 ±0,000000 ^{Cc}	0,125000 ±0,000000 ^{Dd}	0,003900 ±0,000000 ^{Ab}
BPR5	0,125000 ±0,000000 ^{Be}	0,250000 ±0,000000 ^{Cf}	0,125000 ±0,000000 ^{Bf}	0,125000 ±0,000000 ^{Bd}	0,125000 ±0,000000 ^{Bd}	0,031200 ±0,000000 ^{Ac}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Propolis ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı 0,000975-0,250000 µL/mL arasında MFK değerlerine sahip olduğu görülmüştür. *C. albicans*'a karşı en düşük MFK değerini (0,000975 µL/mL) APR1 ve APR3 numunelerinin ekstraktlarının, *C. glabrata*'ya karşı en düşük MFK değerini (0,003900 µL/mL) APR1 numunesinin ekstraktının ve *C. krusei*'ye karşı en düşük MFK değerini (0,007800 µL/mL) APR3 numunesinin ekstraktının gösterdiği belirlenmiştir. APR3 ve BPR3 numunelerinin ekstraktları *C. kefir*'e karşı en düşük MFK değeriyle (0,001950 µL/mL) etkili olmuştur. APR1, APR2, APR3 ve APR4 numunelerinin ekstraktlarının *C. parapsilosis*'e karşı en düşük MFK değerine (0,007800 µL/mL) sahip olduğu saptanmıştır. *C. tropicalis*'e karşı en düşük MFK değerini (0,003900 µL/mL) gösteren ekstraktların APR2, APR3, APR4 ve BPR4 numunelerine ait olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.3). Propolis numunelerinin çoğunun 0,000195-0,125000 µL/mL düzeyinde fungisidal etki göstermesi küçük miktarlarda kullanıldıklarında bile etkili olabileceklerini göstermektedir.

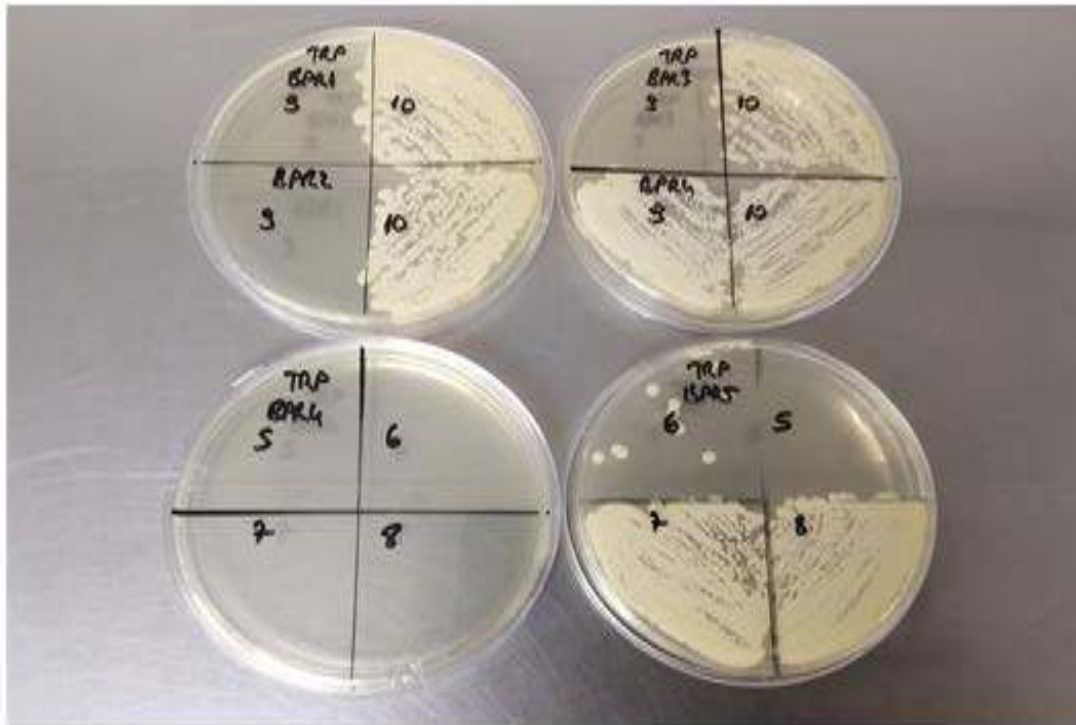
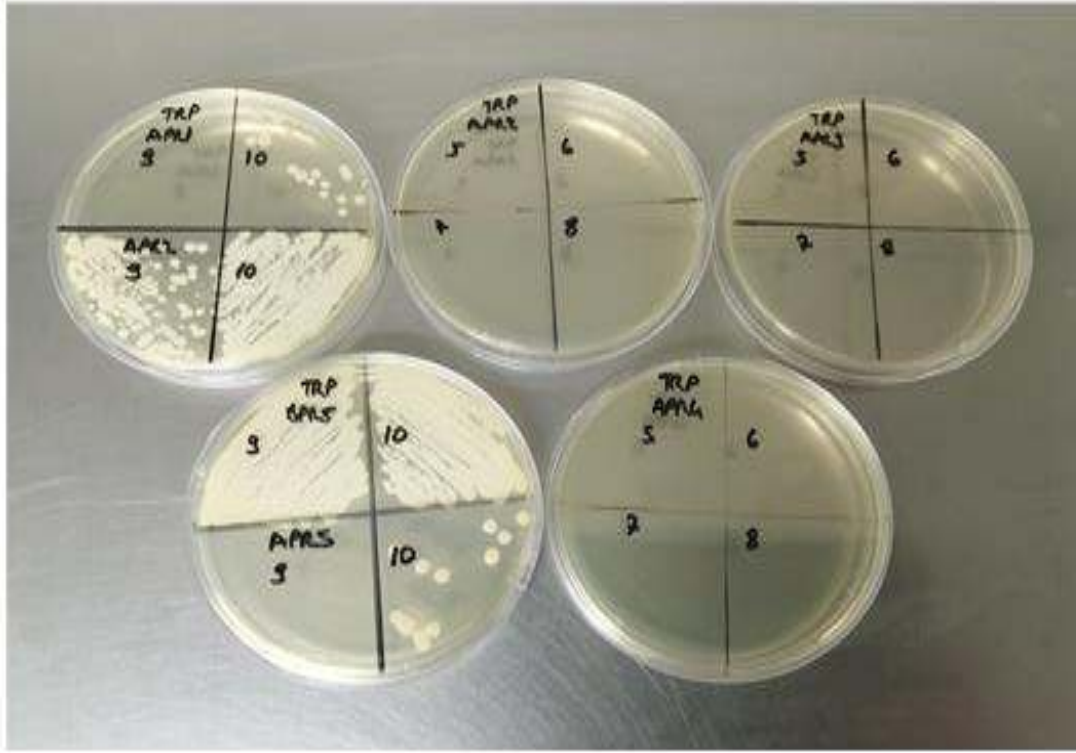
Almanya, İrlanda ve Çek Cumhuriyeti'ndeki arıcılardan temin edilen propolis numunelerinin etanolik ekstraktlarının, referans ve klinik olarak izole edilmiş suşlara (*C. albicans*,

C. glabrata, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) karşı antifungal aktivitesi araştırılmıştır. İrlanda ve Çek Cumhuriyeti'nden alınan numunelerin 0,6-5 mg/mL MİK değeri ve 0,1-2,5 mg/mL MFK değeri ile mükemmel fungisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Almanya'dan alınan propolis numunelerinin etanolik ekstraktları daha az antifungal etki göstermiştir. Alman propolislerinin MİK değerleri 1,2->5 mg/mL, MFK değerleri >5 mg/mL düzeyinde olmuştur. *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* en hassas *Candida* türleri olarak tespit edilmiştir (Al Ani vd., 2018). Propolisin biyoaktivitesinin fenolik asit esterleri ve flavonoidler (pinocembrin ve galangin) gibi biyolojik aktif maddelerin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak bu çeşitli aktif bileşenler arasındaki sinerjistik aktivitenin, propolisin kompleks antimikrobiyal aktivitesinin elde edilmesinde ana faktör olduğu belirtilmektedir (Jug vd., 2014).

APR2, APR4 ve APR5 numunelerinin ve ayrıca BPR1, BPR2, BPR3 numunelerinin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. APR4, BPR2 ve BPR3 numunelerinin *C. glabrata*'ya karşı sahip oldukları MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) ortaya çıkmıştır. APR1, APR2, BPR1, BPR2 ve BPR3 numunelerinin *C. krusei*'ye karşı gösterdikleri MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. APR1, APR2, APR3 ve APR4 numunelerinin *C. parapsilosis*'e karşı sahip oldukları MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir. APR1, APR5, BPR1, BPR2, BPR3 numunelerinin ve ayrıca APR2, APR3, APR4, BPR4 numunelerinin *C. tropicalis*'e karşı gösterdikleri MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Çizelge 3.3). Disk difüzyon testi sonuçlarına ve MİK testinden elde edilen MFK değerlerine göre propolis ekstraktlarının çoğunun aynı *Candida* türleri üzerinde benzer antikandidal aktivite gösterdiğinin belirlenmesi numunelerin çoğunun incelenen *Candida* türleri için hem fungustatik hem de fungisidal olarak etkinlikle kullanılabileceğini göstermektedir.

BPR2 numunesinin *C. glabrata*, *C. kefyr* ve *C. krusei*'ye karşı sahip olduğu MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) gözlemlenmiştir. BPR5 numunesinin *C. glabrata* ve *C. tropicalis* dışında diğer *Candida* türlerine karşı gösterdiği MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.3).

BPR5 dışında çoğu propolis ekstraktının *C. tropicalis*'e karşı oldukça düşük MFK değeri gösterdiği görülmüştür (Şekil 3.9).



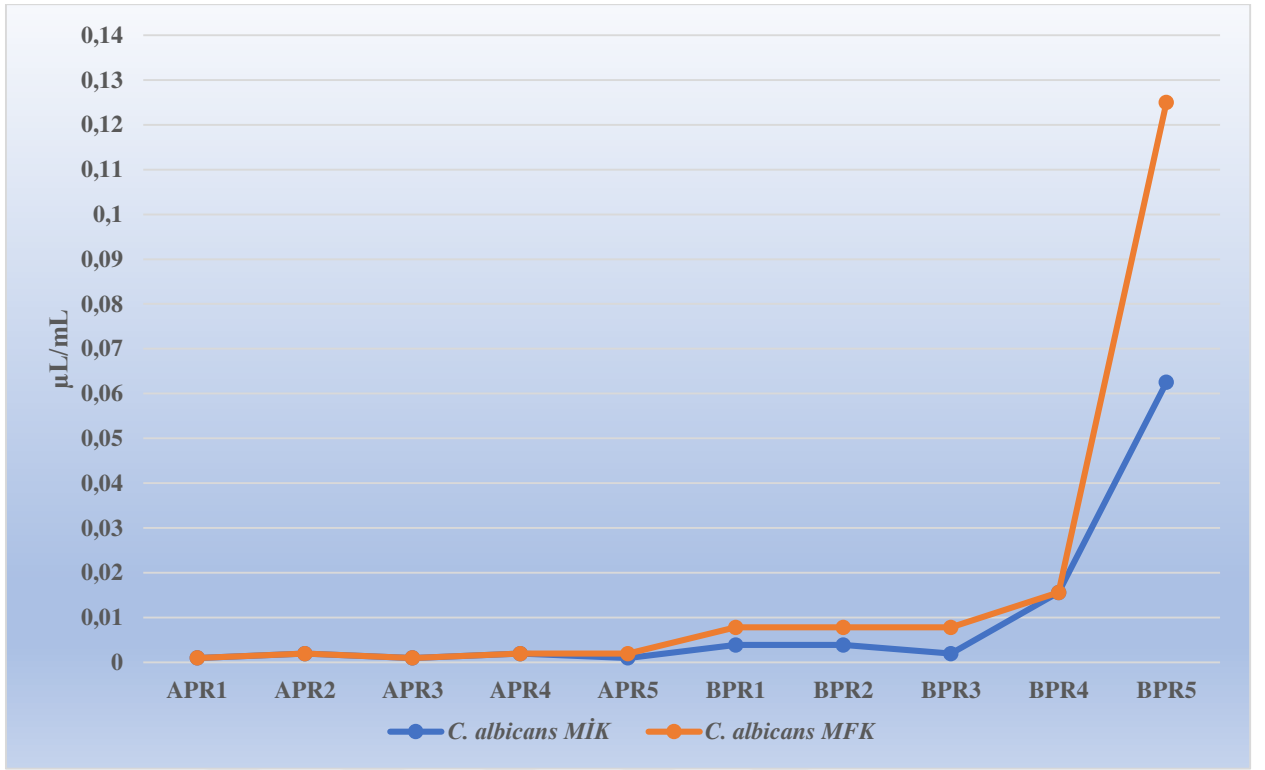
Şekil 3.9. Propolis ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı gösterdiği MFK değerleri

APR1, APR2, APR3, APR4 ve BPR4 numunelerinin ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerinin, APR3 numunesinin ekstraktının *C. glabrata*'ya karşı sahip olduğu MİK ve MFK değerlerinin, APR3, APR5, BPR3, BPR4 ve BPR5 numunelerinin ekstraktlarının *C. kefyr*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerinin, APR5 ve BPR1 numunelerinin ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı sahip olduğu MİK ve MFK değerlerinin, BPR5 numunesinin ekstraktının *C. parapsilosis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerinin ve BPR1, BPR2, BPR3 ve BPR4 numunelerinin ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı sahip olduğu MİK ve MFK değerlerinin aynı olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3). Bu verilere göre propolis ekstraktlarının çoğundan ilgili *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde hem fungustatik hem de fungisidal ajan olarak yararlanılabileceğini söylemek mümkündür.

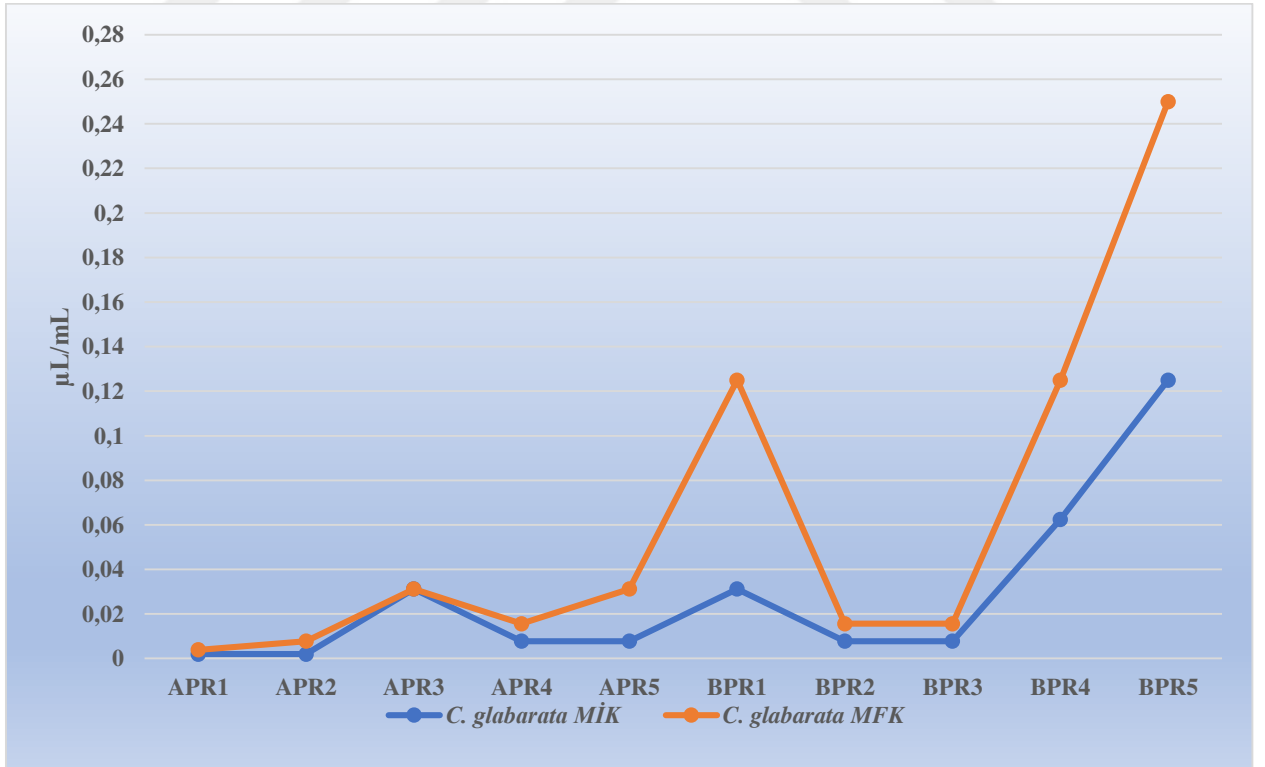
Disk difüzyon testi sonuçlarında olduğu gibi, önceki çalışmalarda (Ota vd., 2001; Stepanović vd., 2003; Uzel vd., 2005; Katircioğlu ve Mercan, 2006; Darwish vd., 2009; Koc vd., 2009; Kaya vd., 2012; Ertürk vd., 2014; Al Ani vd., 2018) ve yürütülen tez çalışmasında belirlenen MİK ve MFK değerlerinin benzerlik göstermemesinin propolislerin farklı iklim örtüsü ve bitki florasına sahip bölgelerden elde edilmesinden ve bu sebeple antimikrobiyal etkinlikte etken olan bileşenlerin farklı çeşitlilik ve miktarda bulunmasından kaynaklandığı söylenebilir.

İncelenen propolis numunelerinin ekstraktlarından eşit oranlarda alınarak hazırlanacak karışımın *Candida* türlerine karşı gösterecekleri MİK ve MFK değerlerinin tez çalışmasında elde edilen MİK ve MFK değerlerinden daha düşük ve birbirine daha yakın olacağı düşünülmektedir.

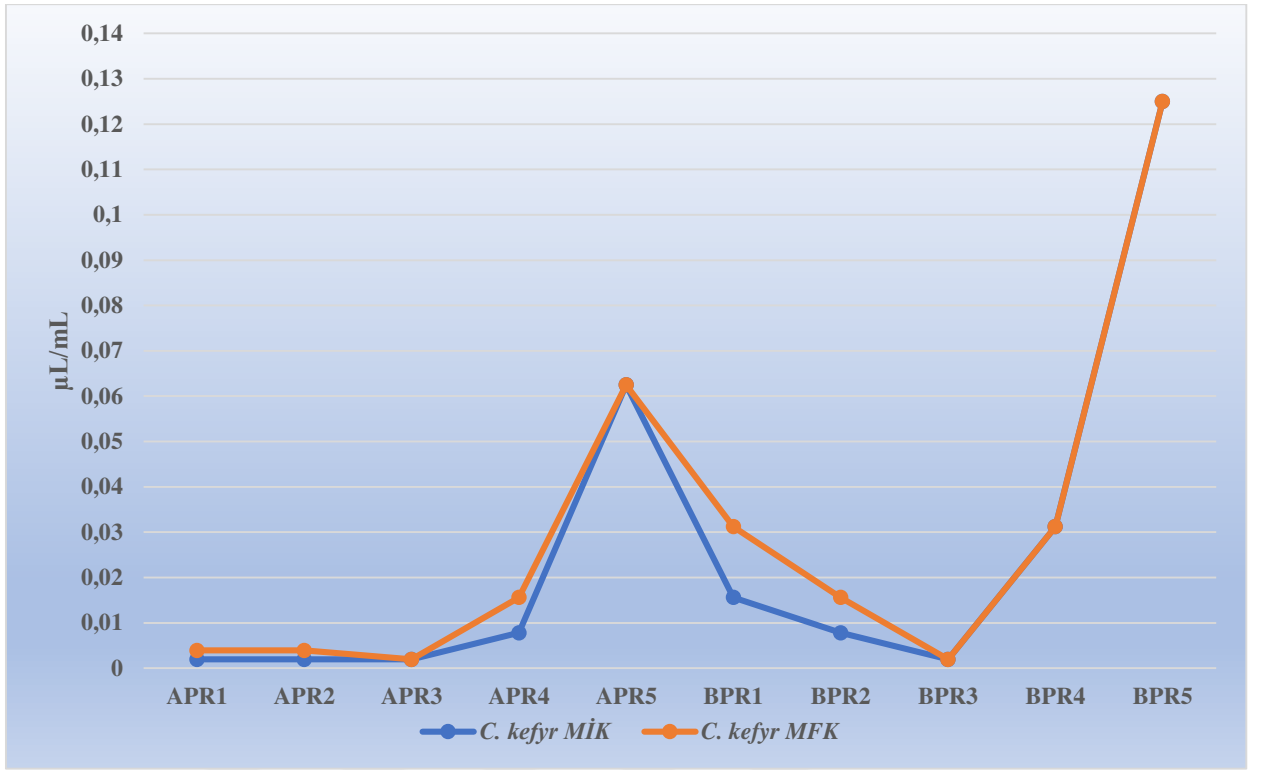
Propolis ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.10'da, propolis ekstraktlarının *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.11'de, propolis ekstraktlarının *C. kefyr*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.12'de, propolis ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.13'te, propolis ekstraktlarının *C. parapsilosis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.14'te, propolis ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.15'te grafik olarak gösterilmiştir.



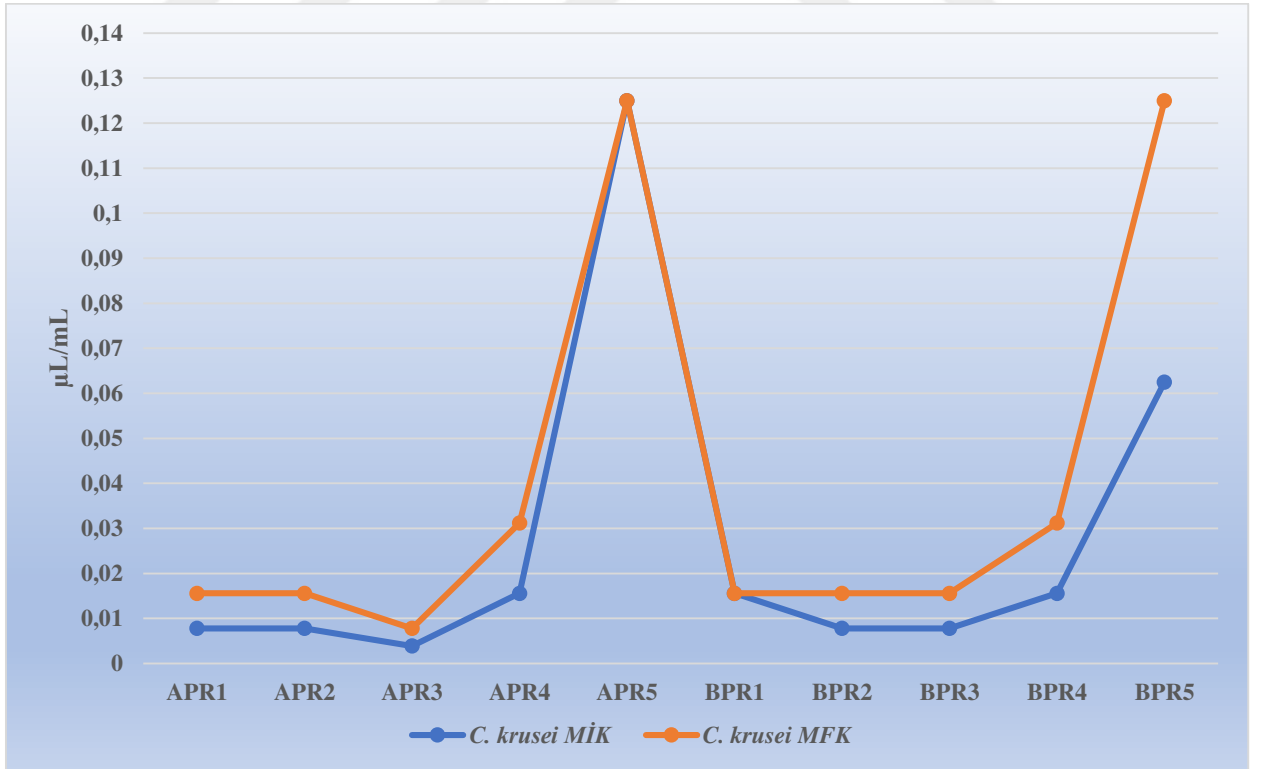
Şekil 3.10. Propolis ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



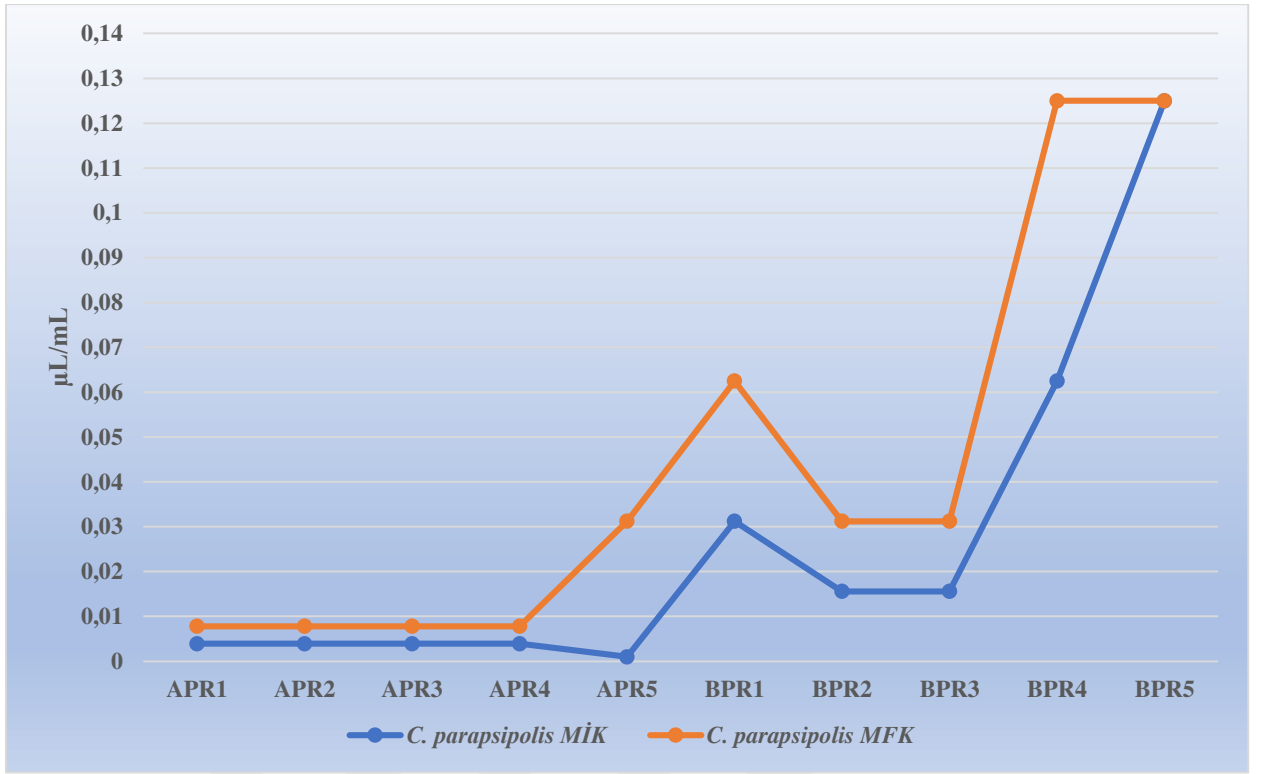
Şekil 3.11. Propolis ekstraktlarının *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



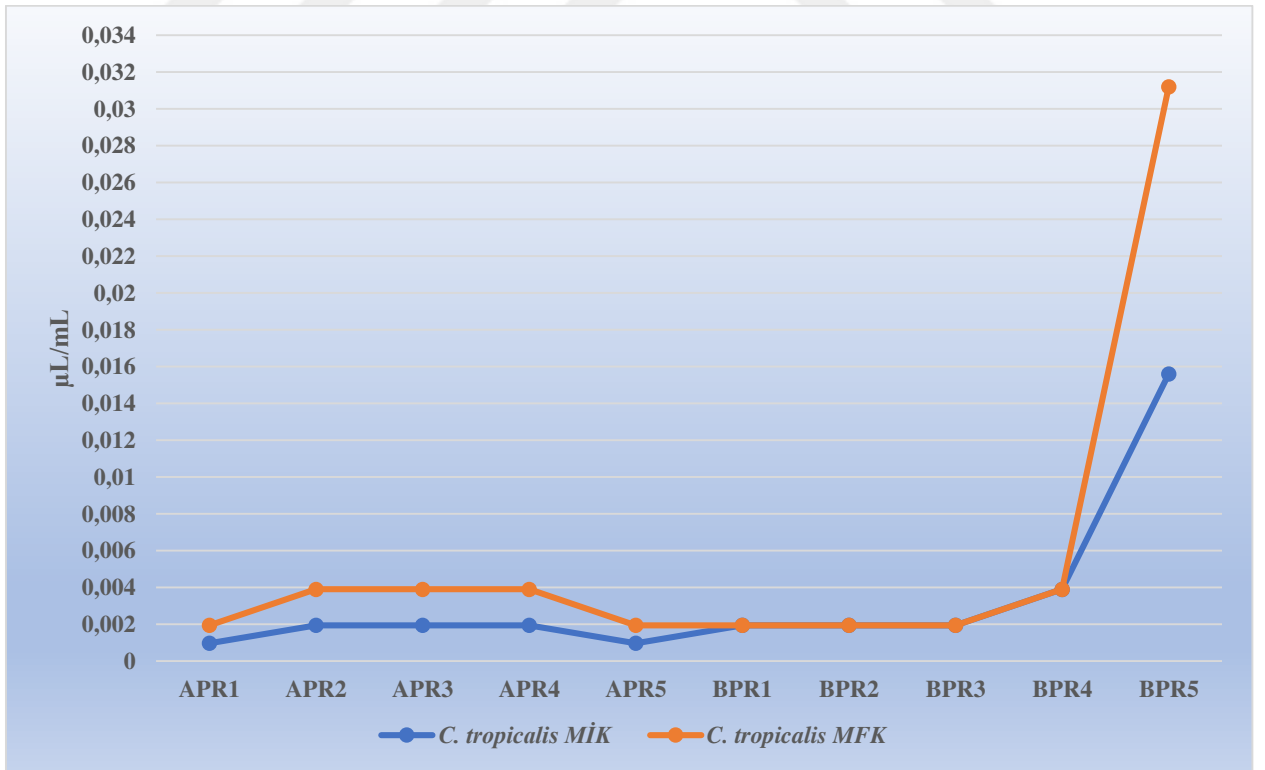
Şekil 3.12. Propolis ekstraktlarının *C. kefyr*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.13. Propolis ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.14. Propolis ekstraktlarının *C. parapsipolis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.15. Propolis ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim

3.2. Polen Ekstraktlarının Antikandidal Aktivitesi

Polen ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları Çizelge 3.4’te verilmiştir.

Çizelge 3.4. Polen ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları

Numune Kodu	Kons. (%)	Candida Türleri - İnhibisyon Zonları (Ort.±St. sapma, mm)					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APL1	100	8,00 ±0,00 ^{Aab*}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	8,50 ±0,71 ^{Aab}	8,50 ±0,71 ^{Abc}	8,00 ±0,00 ^{Ab}	8,50 ±0,71 ^{Acđ}
	75	7,50 ±0,71 ^{ABa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±0,00 ^{Aab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±0,00 ^{Bbc}
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
	100	8,00 ±0,00 ^{Aab}	9,00 ±1,41 ^{Abc}	9,50 ±0,71 ^{ABab}	11,00 ±0,00 ^{BCe}	11,50 ±0,71 ^{Cđ}	9,50 ±0,71 ^{ABef}
APL2	75	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
	100	8,50 ±0,71 ^{Aab}	9,50 ±0,71 ^{ABbcd}	10,50 ±0,71 ^{Bb}	9,50 ±0,71 ^{ABcd}	9,50 ±0,71 ^{ABc}	9,50 ±0,71 ^{ABef}
	75	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00 ±0,00 ^{Bbb}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,00±0,00 ^{Bb}	7,50 ±0,71 ^{ABab}
APL3	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
	100	10,50 ±0,71 ^{ABb}	11,00 ±1,41 ^{Bđ}	10,50 ±0,71 ^{ABb}	11,00 ±0,00 ^{Bc}	9,50 ±0,71 ^{ABc}	8,50 ±0,71 ^{Acđ}
	75	8,50 ±0,71 ^{Bab}	8,50 ±0,71 ^{Bab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{ABab}	8,00 ±0,00 ^{ABb}	8,00 ±0,00 ^{ABbc}
	50	-	-	-	-	-	-
APL4	25	-	-	-	-	-	-
	100	9,00 ±0,00 ^{Aab}	10,50 ±0,71 ^{BCcd}	9,50 ±0,71 ^{ABab}	11,00 ±0,00 ^{Ce}	9,50 ±0,71 ^{ABc}	10,00 ±0,00 ^{ABCf}
	75	7,50 ±0,71 ^{ABa}	8,00 ±0,00 ^{ABab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	8,50 ±0,71 ^{Bb}	8,00 ±0,00 ^{ABbc}
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Polen ekstraktlarının %100’lük ve %75’lik konsantratlarının *Candida* türleri üzerinde antikandidal aktivite gösterirken %50’lik ve %25’lik konsantratlarının antikandidal aktivite göstermediği tespit edilmiştir. APL1, APL2, APL3, APL4 ve APL5 numunelerine ait polen ekstraktlarının %100’lük ve %75’lik konsantratlarının *Candida* türleri üzerinde 7,00±0,00-11,00±1,41 mm arasında değişen inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür. Bitlis’ten elde edilen polen numunelerinin ekstraktlarının hiçbirinin *C. parapsilosis* üzerinde antikandidal aktivite göstermediği belirlenmiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Polen ekstraktlarının disk difüzyon testi sonuçları (devamı)

Numune Kodu	Kons. (%)	Candida Türleri - İnhibisyon Zonları (Ort.±St. sapma, mm)					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
BPL1	100	-	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
BPL2	100	7,00 ±0,00 ^{Aa*}	8,00 ±0,00 ^{Bab}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
BPL3	100	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
BPL4	100	7,50 ±0,71 ^{Aa}	8,00 ±1,41 ^{Aab}	9,50 ±2,12 ^{Aab}	10,00 ±0,00 ^{Ade}	-	7,50 ±0,71 ^{Aab}
	75	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,00 ±0,00 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{Aa}	7,50 ±0,71 ^{Aab}	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
BPL5	100	8,50 ±2,12 ^{Aab}	9,00 ±1,41 ^{Bbc}	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}
	75	7,00 ±0,00 ^{Aa}	-	-	-	-	7,00 ±0,00 ^{Aa}
	50	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
EA	100	8,50 ±2,12 ^{Aab}	-	8,00 ±1,41 ^{Aab}	7,50 ±0,71 ^{Aab}	18,00 ±0,00 ^{Be}	7,00 ±0,00 ^{Aa}
FK	100	17,50 ±3,54 ^{Bd}	30,00 ±0,00 ^{Ce}	32,50 ±3,54 ^{Cc}	32,50 ±2,12 ^{Cf}	40,00 ±0,00 ^{Df}	9,00 ±0,00 ^{Ade}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

C. albicans ve *C. glabrata* üzerindeki en büyük inhibisyon zonuna (sırasıyla, 10,50±0,71 mm ve 11,00±1,41 mm) APL4 numunesinin ekstraktının sahip olduğu saptanmıştır. APL3 ve APL4 numunelerinin ekstraktlarının en büyük inhibisyon zonunu (10,50±0,71 mm) *C. kefir* üzerinde, APL2, APL4 ve APL5 numunelerinin ekstraktlarının en büyük inhibisyon zonunu (11,00±0,00 mm) *C. krusei* üzerinde gösterdiği bulunmuştur. *C. parapsilosis* üzerindeki en büyük inhibisyon zonuna (11,50±0,71 mm) sahip ekstraktın APL2 numunesine, *C. tropicalis* üzerindeki en büyük inhibisyon zonuna (10,00±0,00 mm) sahip ekstraktın APL5 numunesine ait olduğu ortaya çıkmıştır (Çizelge 3.4). Disk difüzyon testi sonuçlarına göre Ağrı'dan elde edilen polen numunelerinin Bitlis'ten elde edilen polen numunelerine göre daha etkin antikandidal aktivite gösterdiği ortaya çıkmıştır.

Polen ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesinin yüksek fenolik bileşik içeriğine bağlanabileceği gözlemlenmiştir. Bu tür fenolik bileşiklerin örnekleri arasında; p-kumarik, kafeik asitler, ellagik asitler, galangin, pinocembrin ve tektokrisin ve flavonoidler sayılabilmektedir. Bunlar glikozitler, kersetin ve kaempferol gibi polenlerde bulunmaktadır. Hepsi çiçek kaynağına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (AbdElsalam vd., 2018). Farklı yerlerden temin edilen polenlerin iklim örtüsü ve bitki çeşitliliğine bağlı olarak antimikrobiyal aktivitelerinin farklı olduğu görülmüştür (Marghitas vd., 2009; Morais vd., 2011; Kaya vd., 2012).

Yürütülen tez çalışmasında iki farklı ilden alınan polen numunelerinin *Candida* türlerine karşı gösterdiği inhibisyon zonu değerlerinin farklılık göstermesinin iklim örtüsü ile bitki florasının çeşitliliğinden ve bu sebeple biyolojik aktif maddelerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mohdahly vd. (2015) propolis ve arı poleni metanolik ekstraktlarının antioksidan özelliklerini ve in vitro antibakteriyel aktivitelerini incelediğinde, daha yüksek fenolik içerikli propolis numunelerinin, polen ekstraktlarına göre daha fazla antibakteriyel etki gösterdiğini belirlemiştir.

Yürütülen tez çalışmasında incelenen polen numunelerinin antikandidal aktiviteleri de propolis numunelerinin antikandidal aktivitelerinden daha düşük bulunmuştur. Bu farkın propolis ve polen numunelerinin farklı bileşime sahip olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

APL1, APL2, APL3, APL5, BPL4 ve BPL5 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının, BPL2 ve BPL3 numunelerinin %100'lük konsantratlarının ve APL4'ün %75'lik konsantratının *C. albicans* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. APL1 ve BPL4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının, APL2, APL4 ve APL5 numunelerinin %75'lik konsantratlarının, BPL2 ve BPL3 numunelerinin %100'lük konsantratlarının ve ayrıca APL2, APL3, APL5 ve BPL5 numunelerinin %100'lük konsantratlarının *C. glabrata* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir. APL1, APL2, APL5 ve BPL4 numunelerinin %100'lük konsantratlarının, APL3 ve APL4 numunelerinin %75'lik konsantratlarının, BPL1 ve BPL2 numunelerinin %100'lük konsantratlarının ve ayrıca APL1, APL2, APL3, APL4, APL5 ve BPL4 numunelerinin %100'lük konsantratlarının *C. kefyr* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. APL1, APL2, APL3, APL4, APL5 ve BPL4 numunelerinin %75'lik konsantratlarının, BPL1, BPL2, BPL3 ve BPL5 numunelerinin %100'lük konsantratlarının ve ayrıca APL2, APL4, APL5 ve BPL4 numunelerinin %100'lük konsantratlarının *C. krusei* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. APL1 numunesinin %100'lük konsantratının, APL3,

APL4 ve APL5 numunelerinin %75'lik konsantratlarının ve ayrıca APL3, APL4 ve APL5 numunelerinin %100'lük konsantratlarının *C. parapsilosis* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. APL1 ve APL4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının ve APL5 numunesinin %75'lik konsantratının, ayrıca APL2, APL3 ve APL5 numunelerinin %100'lük konsantratlarının ve bunun yanında APL2 ve APL3 numunelerinin %75'lik konsantratlarının *C. tropicalis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) gözlemlenmiştir (Çizelge 3.4). Birçok polen ekstraktının %100'lük ve 75'lik konsantratlarının aynı *Candida* türü üzerinde benzer nitelikte inhibisyon zonu oluşturmaları polen numunelerinin çoğunun antikandidal aktivitesinin olduğunu kanıtlamaktadır.

Morais vd. (2011)'nin araştırmasında, ticari antibiyotiklere karşı direnç geliştiren bakteri sayılarında artış yaşandığı için, polenin antimikrobiyal bir kaynak olabileceği ifade edilmiştir. Gram (–) bakterilerin Gram (+) bakterilere göre polene karşı daha dirençli oldukları saptanmıştır (Morais vd., 2011).

Polenin kuvvetli bir bakterisit gibi tesir ettiği, enfeksiyonlara karşı vücut direncini artırdığı, laboratuvar testlerinde zararlı birçok bakteri tiplerinin gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Özellikle *Salmonella*, *Proteus*, *E. coli* ve diğer koliform bakteriler üzerinde antibiyotik etkisi olduğu tespit edilmiştir. Polenin antimikrobiyal özelliğinin yapısındaki kampferol, kuersetin, mirisetin bileşiklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Silici, 2003). Hatay'dan elde edilen polen ekstraktının, bitkilerdeki 13 farklı türe ait bakteriyel patojen üzerinde antibakteriyel etkisinin araştırıldığı çalışmada polenin tüm bakteriyel patojenler üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Basim vd., 2006). Benzer şekilde yürütülen tez çalışmasında da polenin *Candida* türleri üzerinde üremeyi inhibe edici etkisi olduğu gözlemlenmiştir.

Yürütülen tez çalışmasında Bitlis'ten elde edilen tüm polen numunelerinin *C. parapsilosis* üzerinde ve iki polen numunesinin *C. kefyr* üzerinde inhibisyon zonu oluşturmaması sebebiyle bu klinik izolatların etanolik polen ekstraktlarına dirençli olduğunun ortaya çıkması Mărgăoan vd. (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada standart *C. albicans* suşunun polenin metanolik ekstraktına dirençli olduğunun belirlenmesiyle uyumluluk göstermektedir.

AbdElsalam vd. (2018) İran arı poleninin *A. niger*, *C. albicans*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini incelediklerinde, polenin %70'lik etanolik ekstraktının *C. albicans* üzerinde 15 mm inhibisyon zonu oluşturduğunu bulmuşlardır. Polenin petrol eter fraksiyonu ve diklorometan fraksiyonu 18 mm'lik açık bir zon oluştururken etil asetat fraksiyonunun 17 mm'lik bir zon oluşturduğu belirlenmiştir (AbdElsalam vd., 2018).

Kacániová vd. (2012) Slovakya arı ürünlerinin (bal, polen ve balmumu) beş bakteri suşu ve yedi maya suşu (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Geotrichum candidum*, *Rhodotorula mucilaginosa*) üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini incelemiştir. *C. albicans*'ın polenin %99,9'luk metanolik ekstraktına en hassas ($2,17 \pm 0,29$ mm inhibisyon zonu) maya olduğu, *C. glabrata*'nın polenin %20'lik metanolik ekstraktına karşı, *C. krusei*'nin polenin %96'lık etanolik ekstraktına karşı ve *R. mucilaginosa*'nın polenin %70'lik etanolik ekstraktına karşı en hassas maya olduğu tespit edilmiştir (Kacániová vd., 2012).

Portekiz ve İspanya'dan toplanan sekiz ticari polen numunesinin referans ve biyolojik sıvılardan izole edilen mikroorganizmalar (*C. glabrata*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*) üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi incelendiğinde en dirençli mikroorganizmanın *C. glabrata* olduğu saptanmıştır. Referans *C. glabrata* ve izole edilen *C. glabrata* üzerinde görülen en yüksek inhibisyon zonunun sırasıyla; $25,23 \pm 5,11$ mm ve $33,92 \pm 1,88$ mm olduğu belirlenmiştir (Pascoal vd., 2014).

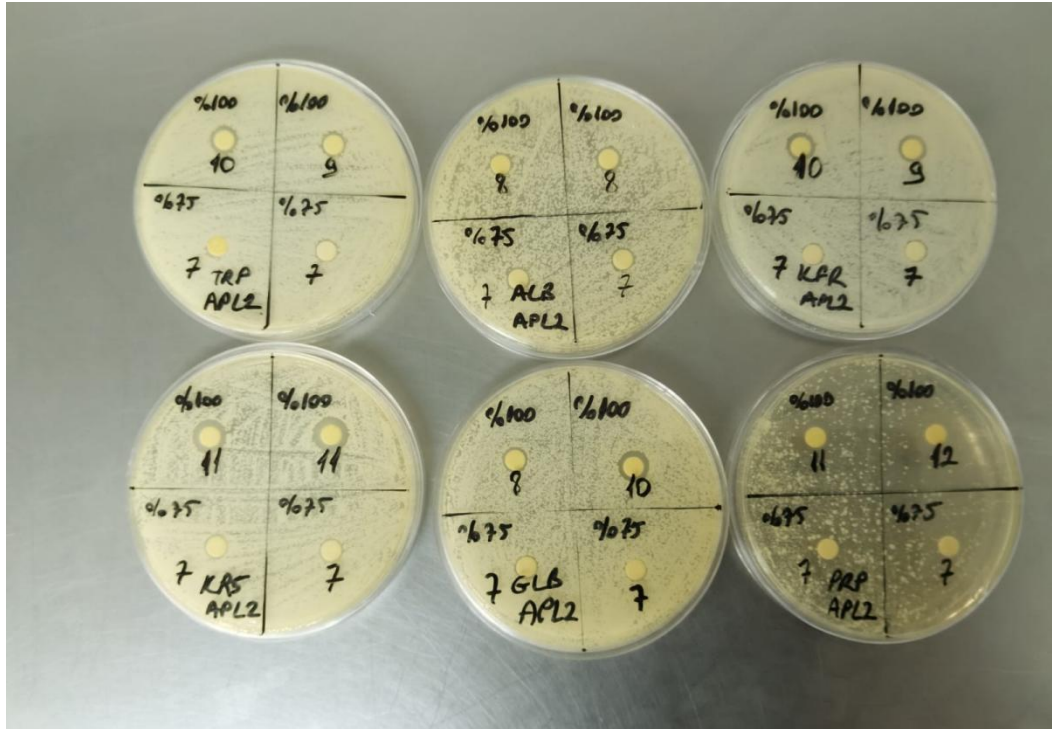
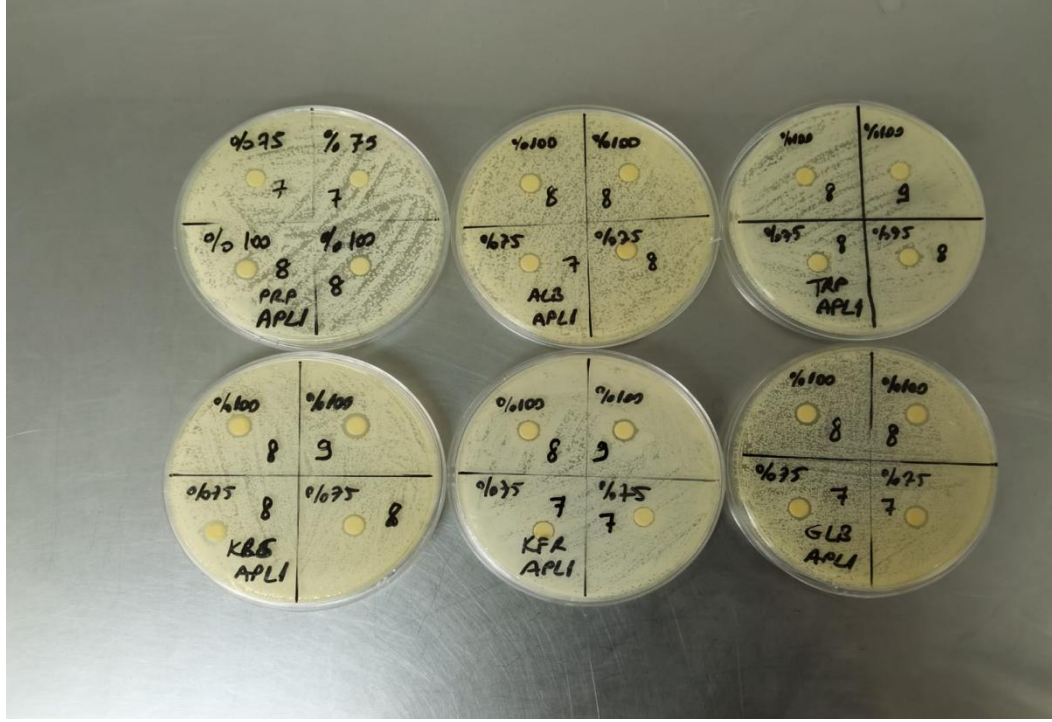
APL1 numunesinin %100'lük konsantratinin ve APL2 numunesinin %75'lik konsantratinin, bütün *Candida* türleri üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) tespit edilmiştir. BPL3 numunesinin %100'lük konsantratinin aktivite göstermediği *Candida* türleri (*C. kefyr* ve *C. parapsilosis*) dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) saptanmıştır. BPL4 numunesinin %100'lük konsantratinin aktivite göstermediği *C. parapsilosis* dışında diğer *Candida* türleri üzerinde gösterdiği inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) ve %75'lik konsantratinin aktivite göstermediği *Candida* türleri (*C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*) dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) bulunmuştur (Çizelge 3.4). Bahsedilen polen numunelerinin çoğu *Candida* türü üzerinde aynı etkinlikte inhibisyon zonu oluşturduğu belirlendiğinden polen numunelerinin ekstarktlarının karışım halinde kullanılması durumunda hem tüm *Candida* türleri üzerinde hem de daha etkin antikandidal aktivite gösterebileceği şüphesizdir.

Etil alkol ile APL1, APL2, APL3, APL5, BPL4 ve BPL5 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *C. albicans* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir. APL1 ve BPL4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *C. glabrata* üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) saptanmıştır. Etil alkol ile APL1, APL2, APL5 ve BPL4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *C. kefyr* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) bulunmuştur. Etil alkol ile APL1, APL2 ve BPL4 numunelerinin %75'lik konsantratlarının ve BPL1, BPL2, BPL3 ve BPL5 numunelerinin

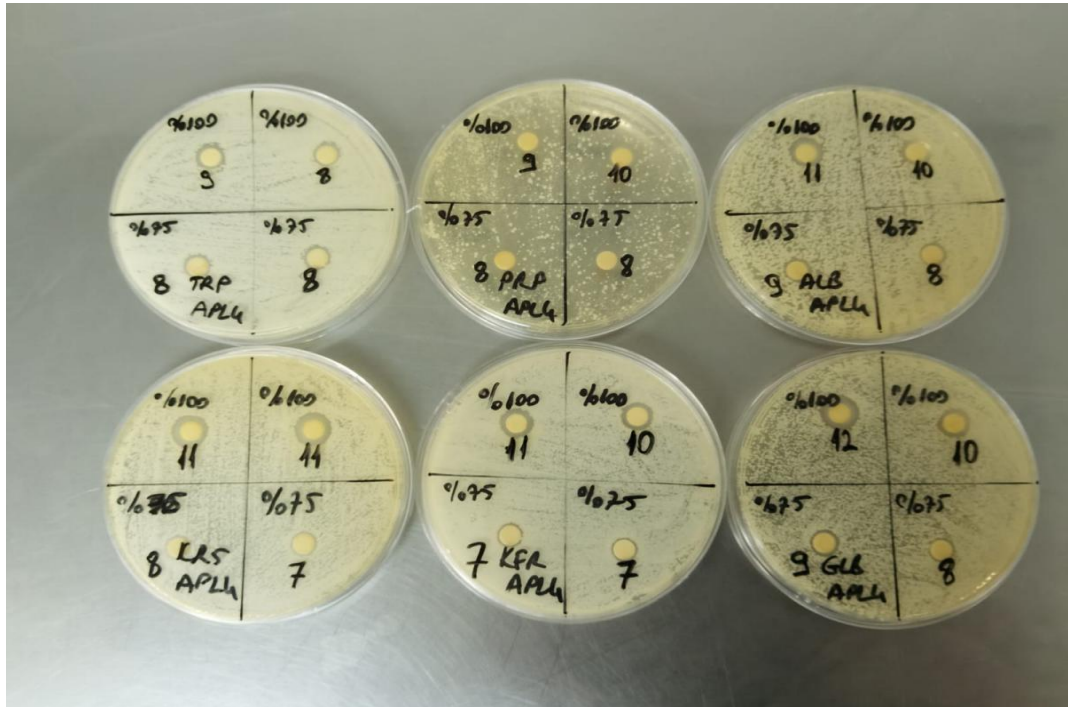
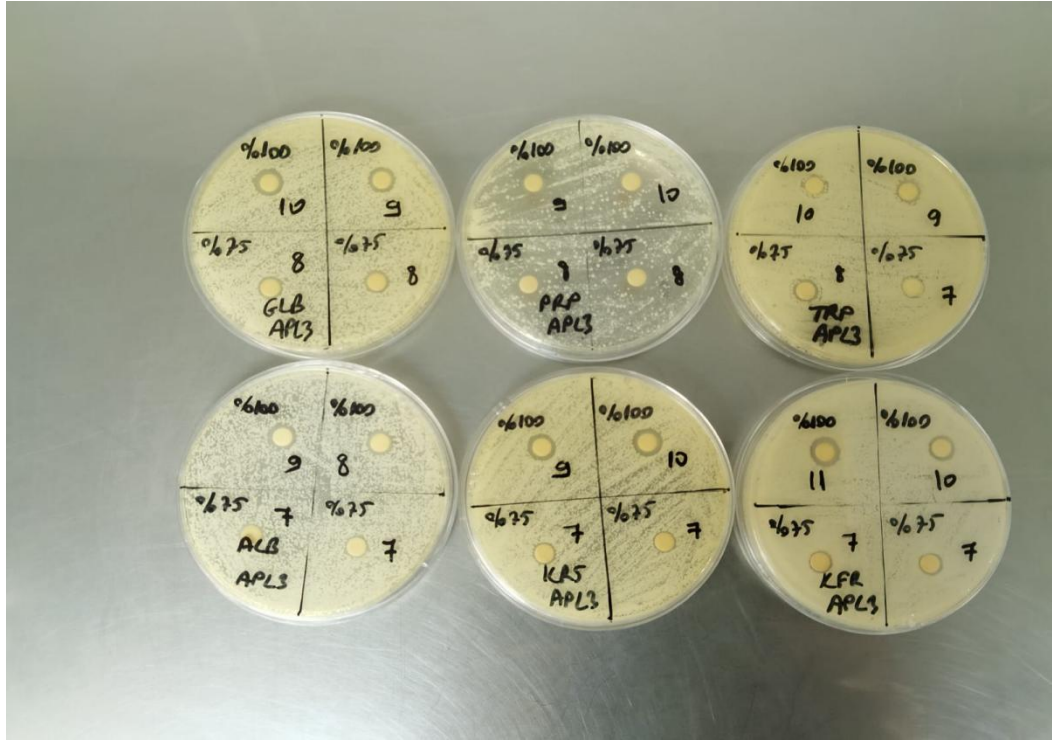
%100'lük konsantratlarının *C. krusei* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Etil alkol ile APL1 ve APL4 numunelerinin %100'lük ve %75'lik konsantratlarının *C. tropicalis* üzerinde gösterdikleri inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) ortaya çıkmıştır (Çizelge 3.4).

Flukonazole ile APL1, APL2, APL3 ve APL4 numunelerinin %100'lük konsantratlarının *C. tropicalis* üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Flukonazole'un diğer *Candida* türleri üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının polen numunelerinin ekstraktlarının oluşturduğu inhibisyon zonlarından oldukça büyük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.4). Bahsedilen polen numunelerinin saf ekstraktlarının *C. tropicalis* üzerinde Flukonazole kadar etkili olduğu, bu sebeple Flukonazole ile sinerjistik etki gösterebileceği, ancak diğer *Candida* türleri üzerindeki etkinliklerinin Flukonazole'dan oldukça düşük olduğu anlaşılmıştır.

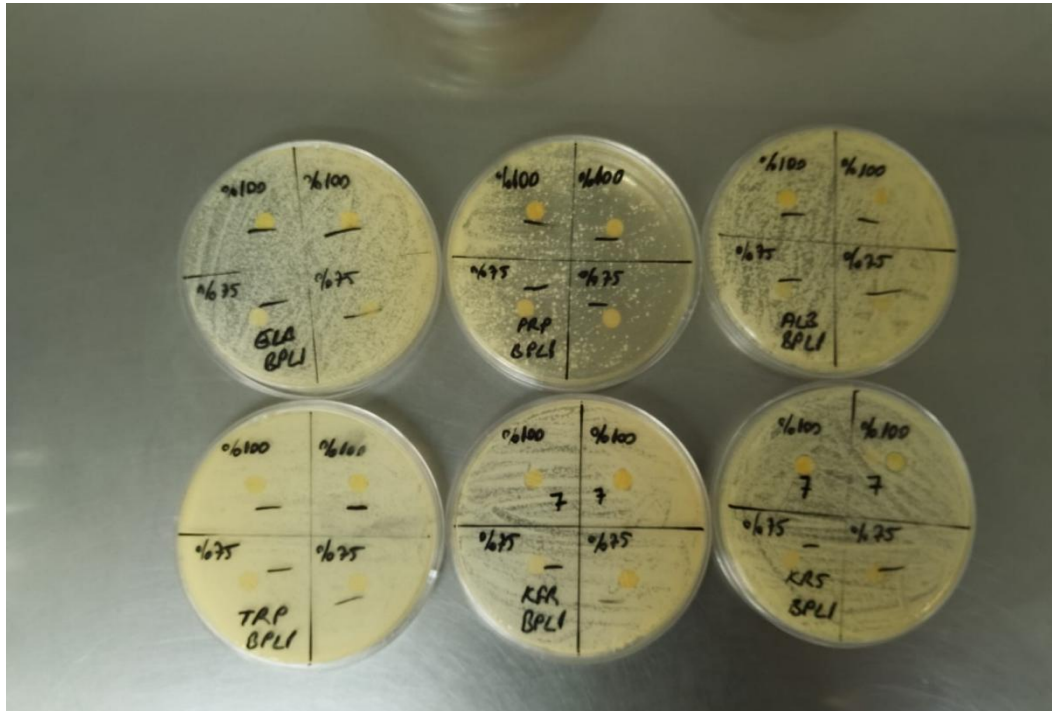
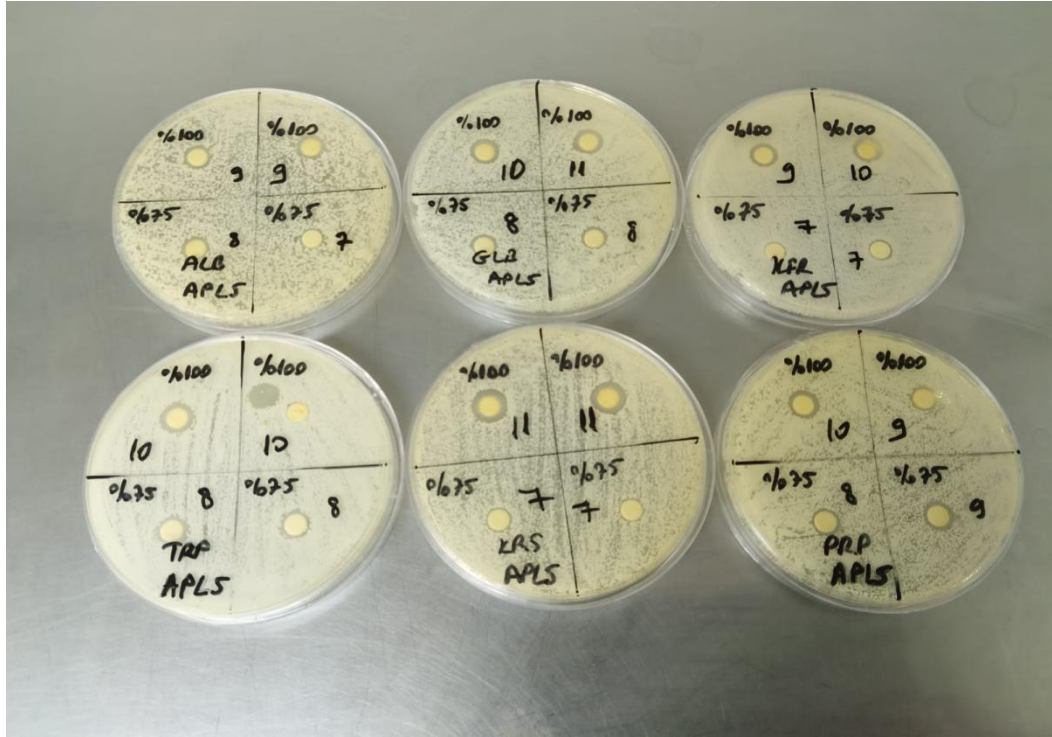
APL1 ve APL2 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.16'da, APL3 ve APL4 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.17'de, APL5 ve BPL1 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.18'de, BPL2 ve BPL3 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.19'da, BPL4 ve BPL5 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları Şekil 3.20'de gösterilmiştir.



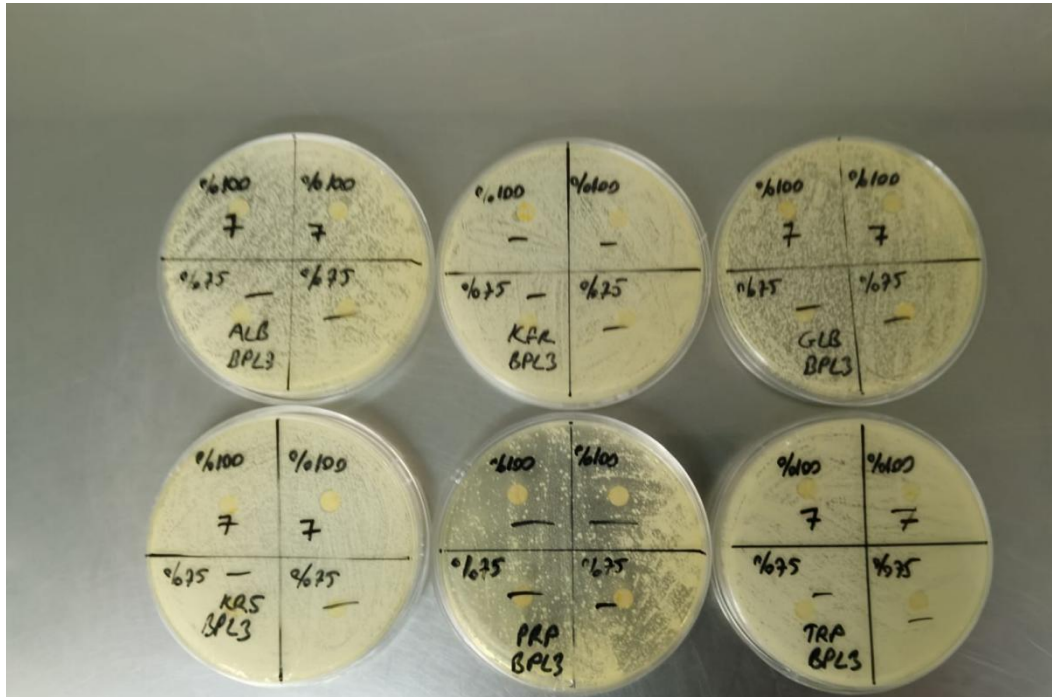
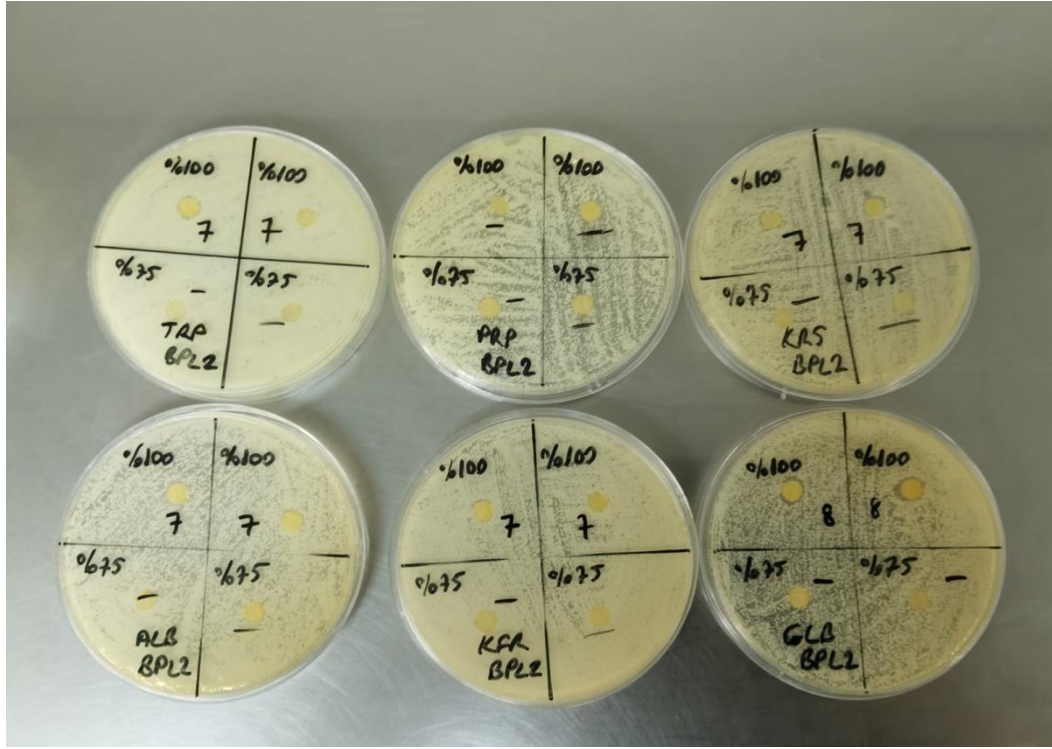
Şekil 3.1. APL1 ve APL2 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



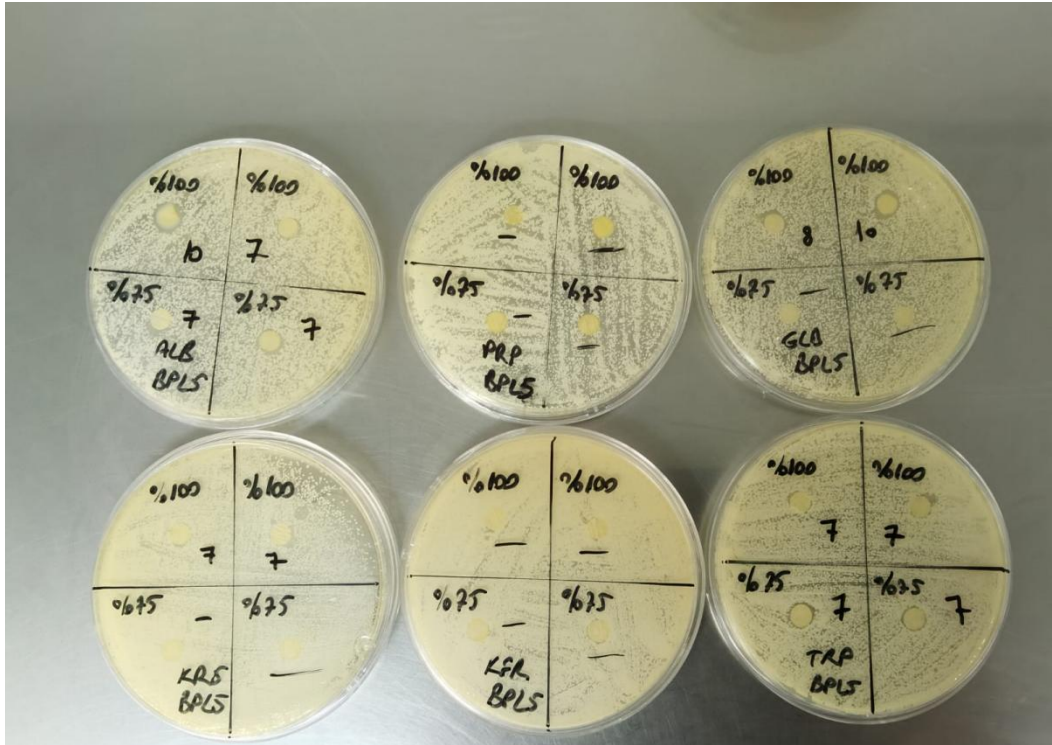
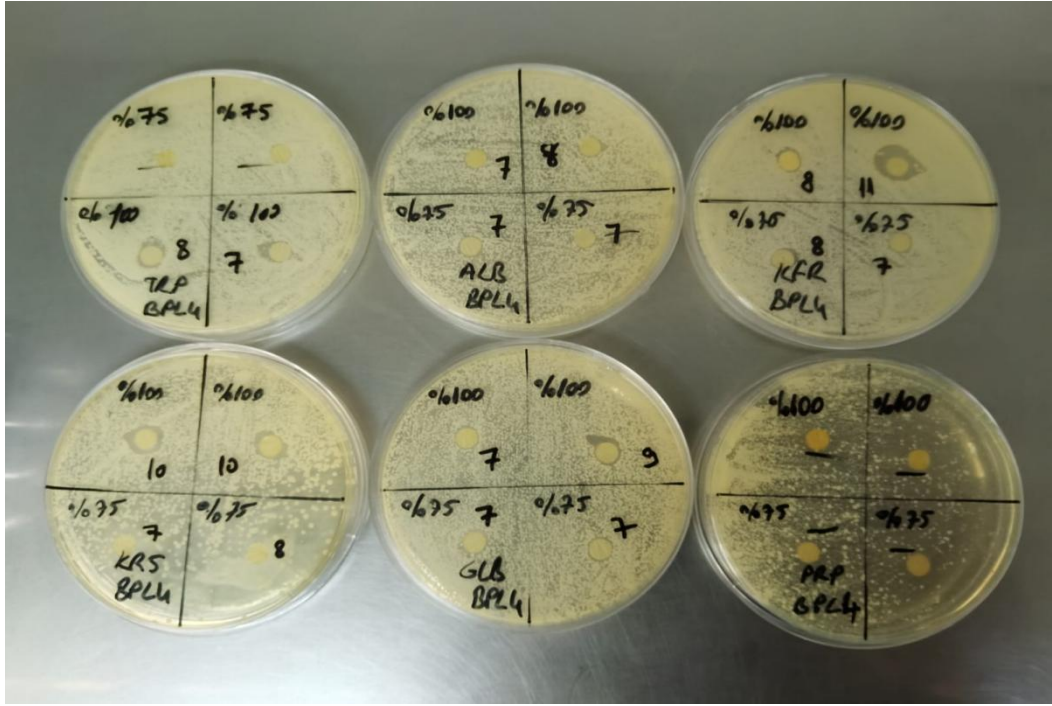
Şekil 3.2. APL3 ve APL4 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları



Şekil3.3. APL5 ve BPL1 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.4. BPL2 ve BPL3 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları



Şekil 3.5. BPL4 ve BPL5 ekstraktlarının *Candida* türleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları

Polen ekstraktlarının MİK değerleri Çizelge 3.5'te verilmiştir.

Çizelge 3.5. Polen ekstraktlarının MİK değerleri

Numune Kodu	<i>Candida</i> Türleri-MİK Değerleri (Ort.±St. sapma, µL/mL)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APL1	0,125±0,000 ^{Aa*}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}
APL2	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}
APL3	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Bb}	0,125±0,000 ^{Aa}
APL4	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}
APL5	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Bb}	0,250±0,000 ^{Bb}
BPL1	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}
BPL2	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Bb}	0,125±0,000 ^{Aa}
BPL3	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Bb}
BPL4	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}
BPL5	0,125±0,000 ^{Aa}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,250±0,000 ^{Ba}	0,125±0,000 ^{Aa}	0,125±0,000 ^{Aa}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır (p>0,05).

Polen ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı 0,125-0,250 µL/mL arasında MİK değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bütün polen ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı 0,125 µL/mL, *C. glabrata*, *C. kefir* ve *C. krusei*'ye karşı 0,250 µL/mL MİK değerini gösterdiği tespit edilmiştir (p>0,05) (Çizelge 3.5). Polen ekstraktlarının MİK değerinin en çok 0,250 µL/mL düzeyinde tespit edilmesi polen ekstraktlarının bu düzeydeki miktarının *Candida* türlerinin çoğu üzerinde inhibe edici etkisinin olduğunu göstermiştir.

İspanya'dan elde edilen polen numunelerinden birisinin daha yüksek inhibitör etkiye sahip olduğu, referans *C. glabrata* suşu ve izole edilen *C. glabrata* için sırasıyla; 16,00±1,32 mg/mL ve 22,67±2,25 mg/mL MİK değeri gösterdiği tespit edilmiştir. Gentamisine ve Fluconazole'un polen ekstraktlarından daha düşük MİK değeri gösterdiği saptanmıştır. Polene karşı incelenen tüm referans suşların biyolojik sıvılardan izole edilenlerden daha duyarlı olduğu görülmüştür. Bu sonucun arı polenin antibiyotiklerle birlikte kullanılabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (Pascoal vd., 2014).

Portekiz'deki yerel sağlık birimlerinden izole edilen *E. coli*, *S. epidemides* ve *C. albicans* üzerine Brezilya arı polenin antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği araştırmada arı polenine karşı en dirençli mikroorganizmanın *C. albicans* olduğu tespit edilmiştir. *C. albicans*'ın MİK değerinin %10,23-18,83 (w/v) olduğu saptanmıştır. En yüksek MİK değeri 13,27 mg/mL olarak belirlenmiştir (Soares de Arruda vd., 2020).

APL1, APL2, APL4, BPL1, BPL4 ve BPL5 numunelerinin *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e karşı sahip oldukları MİK değerleri arasındaki farkın ve ayrıca *C. glabrata*, *C. kefir* ve *C. krusei*'ye karşı gösterdikleri MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. APL3, APL5 ve BPL2 numunelerinin *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı sahip oldukları MİK değerleri arasındaki farkın ve ayrıca *C. glabrata*, *C. kefir*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*'e karşı gösterdikleri MİK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Çizelge 3.5). Disk difüzyon testi sonuçlarına göre Ağrı'dan elde edilen polen numunelerinin Bitlis'ten elde edilen polen numunelerine göre daha etkin antikandidal aktivite gösterdiği ortaya çıkmasına rağmen, MİK testinden elde edilen MİK değerlerine göre böyle bir farkın olmadığı ortaya çıkmıştır. Disk difüzyon testi sonuçlarında olduğu gibi MİK değerlerine göre de; bazı polen numunelerinin birçok *Candida* türü üzerinde aynı etkinlikte antikandidal aktivite gösterdiğinin belirlenmesi polen numunelerinden söz konusu *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde etkin şekilde yararlanılabileceği ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Polen ekstraktlarının MFK değerleri Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Çizelge 3.6. Polen ekstraktlarının MFK değerleri

Numune Kodu	<i>Candida</i> Türleri-MFK Değerleri (Ort.±St. sapma, µL/mL)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
APL1	0,25±0,00 ^{Aa*}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
APL2	0,25 ±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
APL3	0,25 ±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}
APL4	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
APL5	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}
BPL1	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
BPL2	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}
BPL3	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,50±0,00 ^{Bb}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
BPL4	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}
BPL5	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}	0,25±0,00 ^{Aa}

*: Küçük harfler aynı sütundaki satırlar arasındaki farkı, büyük harfler aynı satırdaki sütunlar arasındaki farkı göstermektedir ($p<0,05$).

Aynı harfle belirtilen ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır ($p>0,05$).

Polen ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı 0,25-0,50 µL/mL arasında MFK değerlerini gösterdiği bulunmuştur. Bütün polen ekstraktlarının *C. albicans*, *C. kefir* ve *C. tropicalis*'e karşı 0,25 µL/mL MFK değerine sahip olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.6). Birkaç istisna dışında (BPL2-*C. glabrata*, APL1, BPL3-*C. krusei*, APL3, APL5, BPL2-*C. parapsilosis*) polen ekstraktlarının çoğunun *Candida* türlerine karşı gösterdiği MFK değerinin 0,25 µL/mL olarak

belirlenmesi polen ekstraktlarının bu düzeydeki miktarının *Candida* türlerinin çoğu üzerinde öldürücü etkisinin olduğunu ortaya koymuştur.

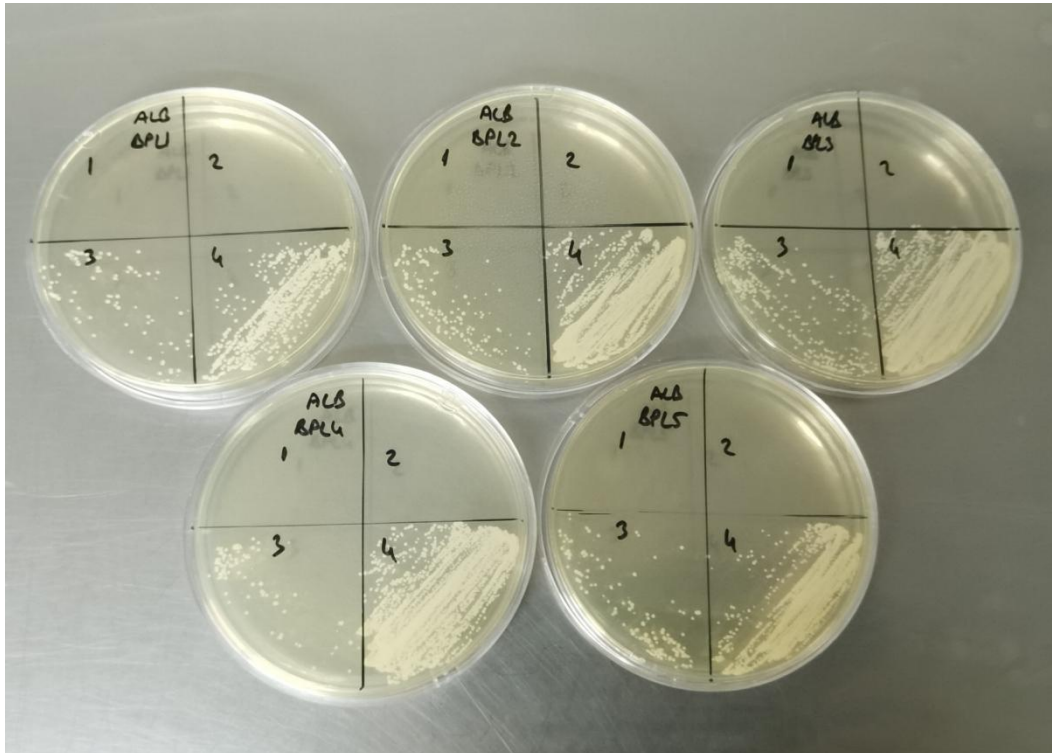
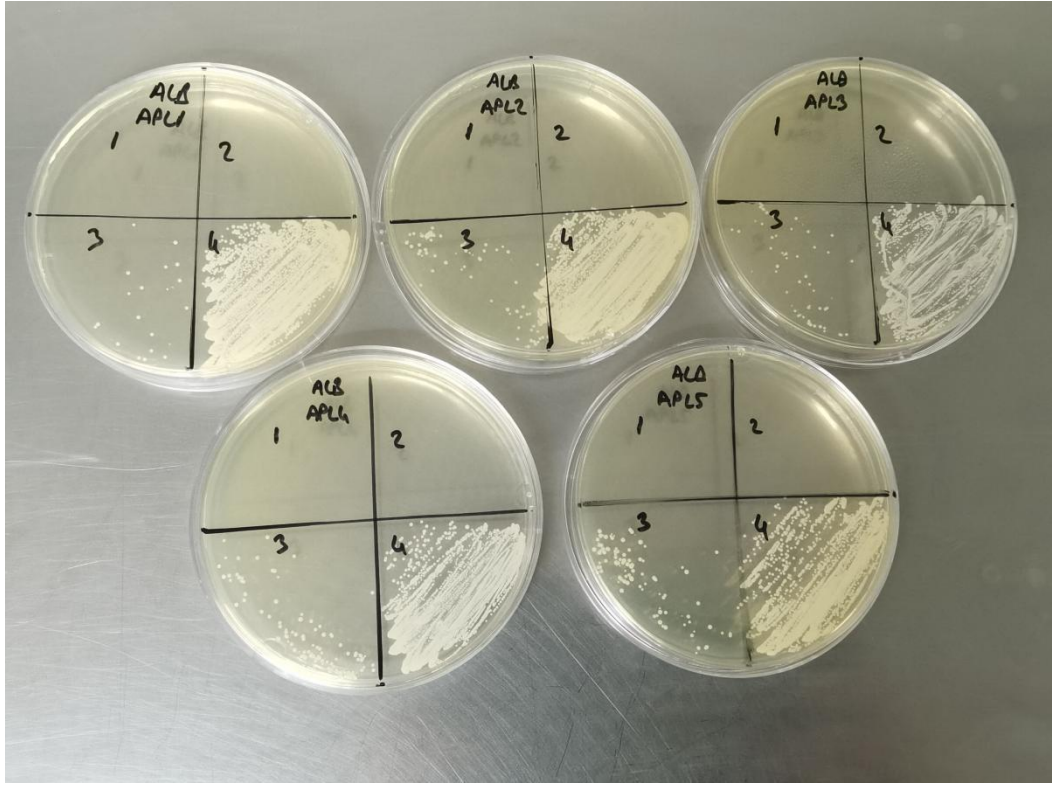
APL2, APRL, BPL1, BPL4 ve BPL5 numunelerinin bütün *Candida* türlerine karşı sahip olduğu MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. APL1 ve BPL3 numunelerinin *C. krusei* dışında diğer tüm *Candida* spp. türlerine karşı gösterdiği MFK değerleri arasındaki farkın ve APL5 numunesinin *C. parapsilosis* dışındaki diğer *Candida* türlerine karşı sahip olduğu MFK değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.6). MFK değerlerine göre polen ekstraktlarının çoğunun birçok *Candida* türü üzerinde benzer antikandidal aktivite gösterdiğinin belirlenmesi numunelerin çoğunun incelenen *Candida* türleri için fungisidal olarak etkinlikle kullanılabileceğini göstermektedir.

Polen ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı etkili oldukları MİK ve MFK değerleri Şekil 3.21'de gösterilmiştir.

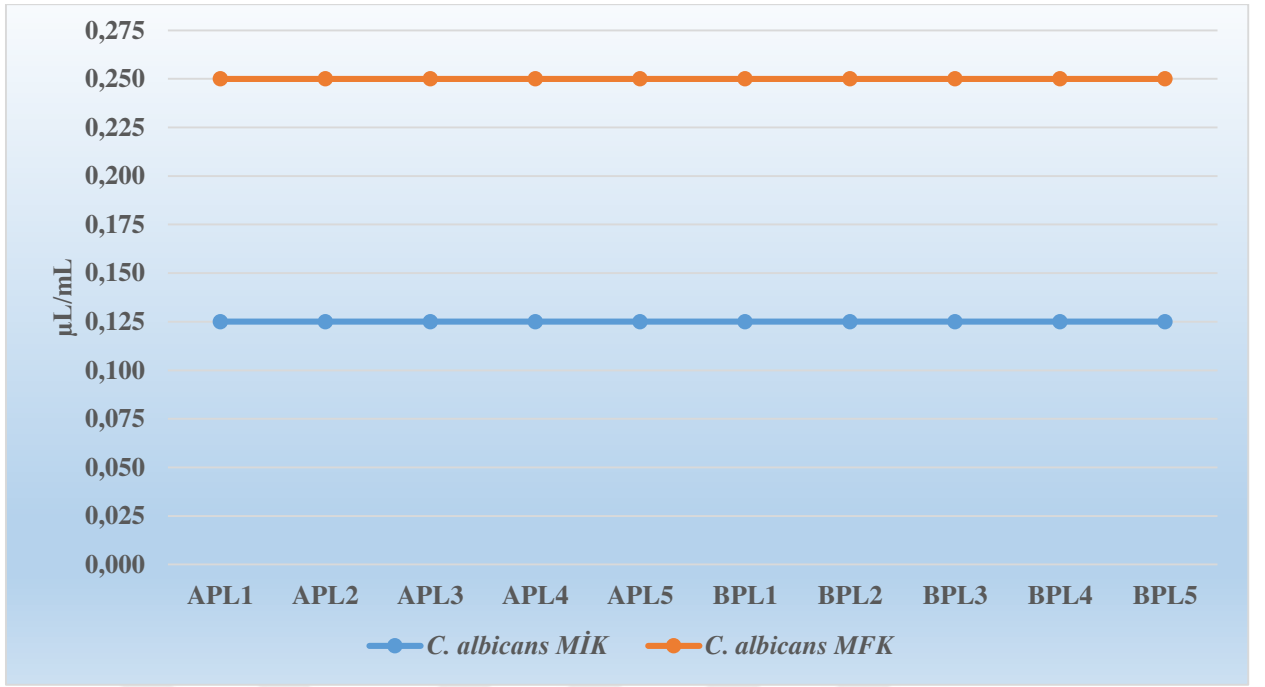
BPL2 numunesi dışındaki diğer polen numunelerinin ekstraktlarının *C. glabrata*'ya karşı sahip oldukları MİK ve MFK değerlerinin, tüm polen numunelerinin ekstraktlarının *C. kefir*'e karşı gösterdikleri MİK ve MFK değerlerinin, APL1 ve BPL3 numuneleri dışındaki diğer polen numunelerinin ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı sahip oldukları MİK ve MFK değerlerinin, APL5 ve BPL3 numunelerinin ekstraktlarının *C. parapsilosis*'e karşı gösterdikleri MİK ve MFK değerlerinin aynı olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6).

Bu bulgulara göre polen ekstraktlarının çoğundan ilgili *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde hem fungistatik hem de fungisidal ajan olarak yararlanılabileceğini ve antikandidal aktiviteye sahip polen numunelerinin karışım halinde kullanılması durumunda etkinliklerinin daha da artacağını söylemek mümkündür.

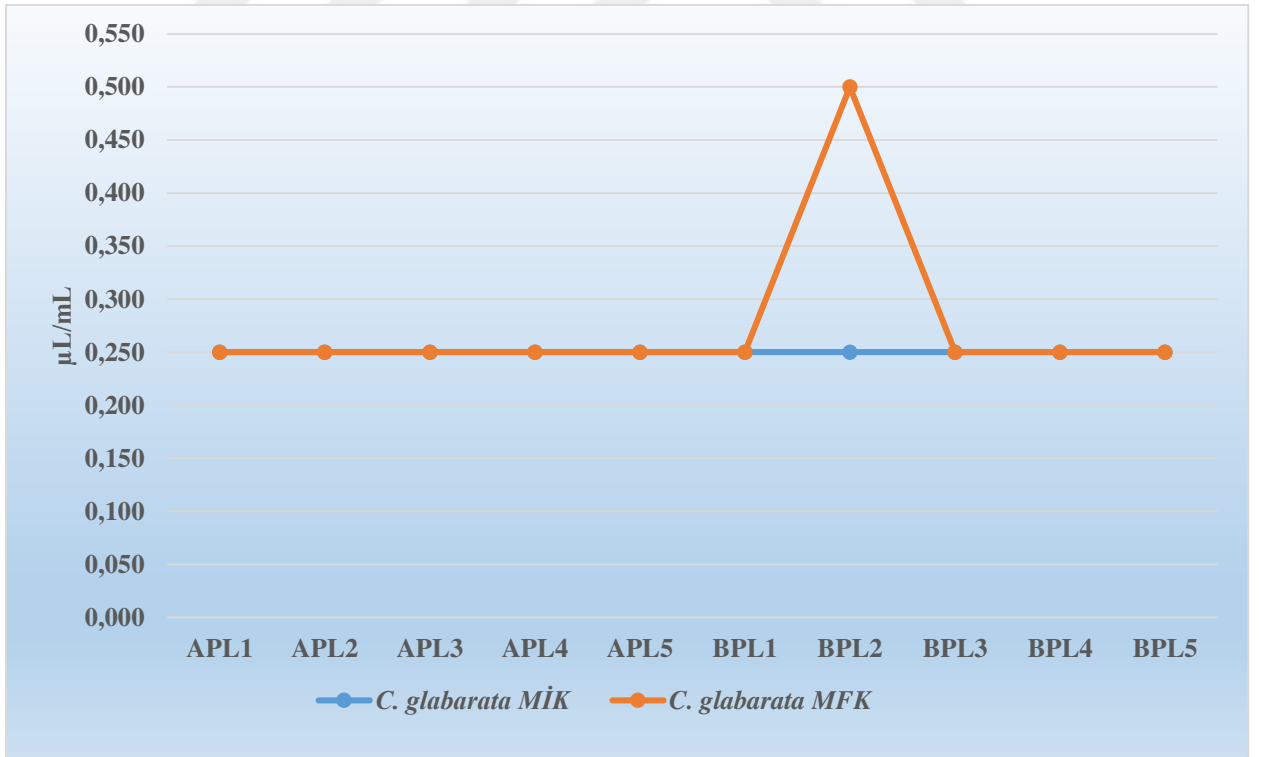
Polen ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.22'de, polen ekstraktlarının *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.23'te, polen ekstraktlarının *C. kefir*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.24'te, polen ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.25'te, polen ekstraktlarının *C. parapsilosis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.26'da, polen ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim Şekil 3.27'de grafik olarak gösterilmiştir.



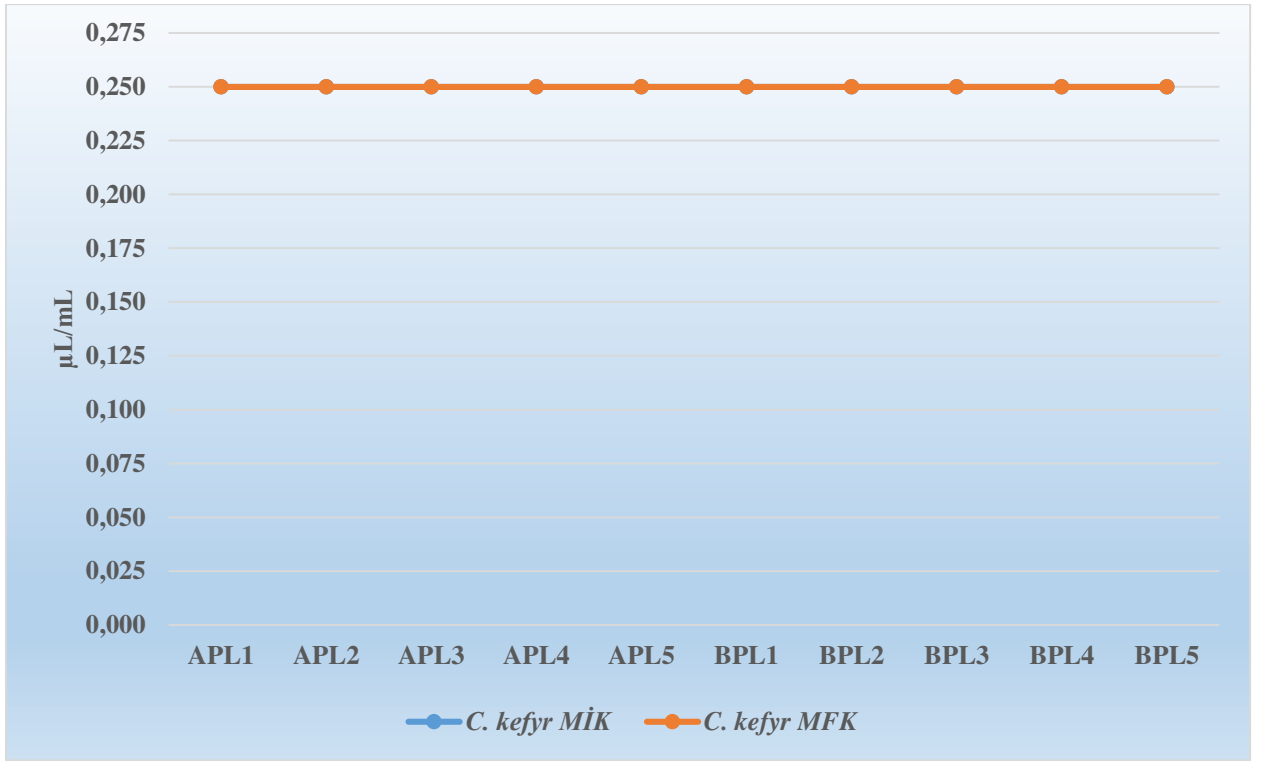
Şekil 3.6. Polen ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı etkili oldukları MİK ve MFK değerleri



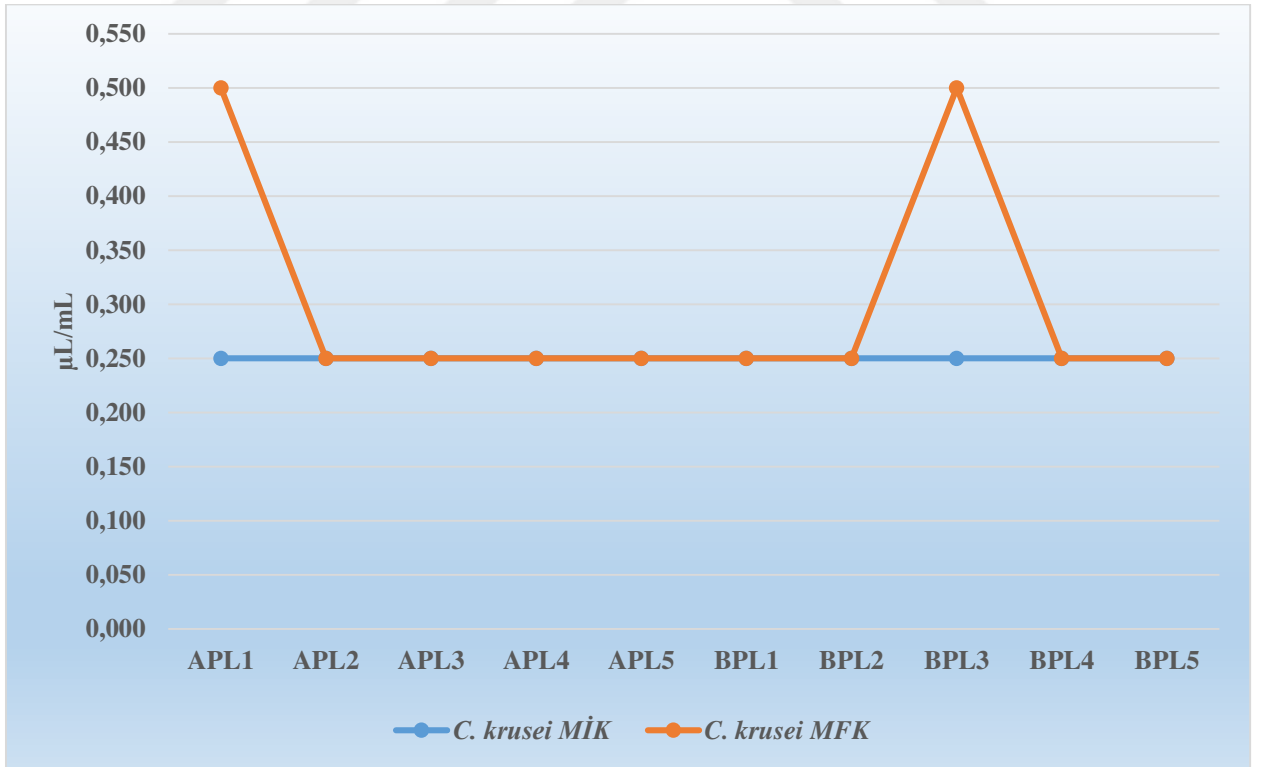
Şekil 3.7. Polen ekstraktlarının *C. albicans*'a karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



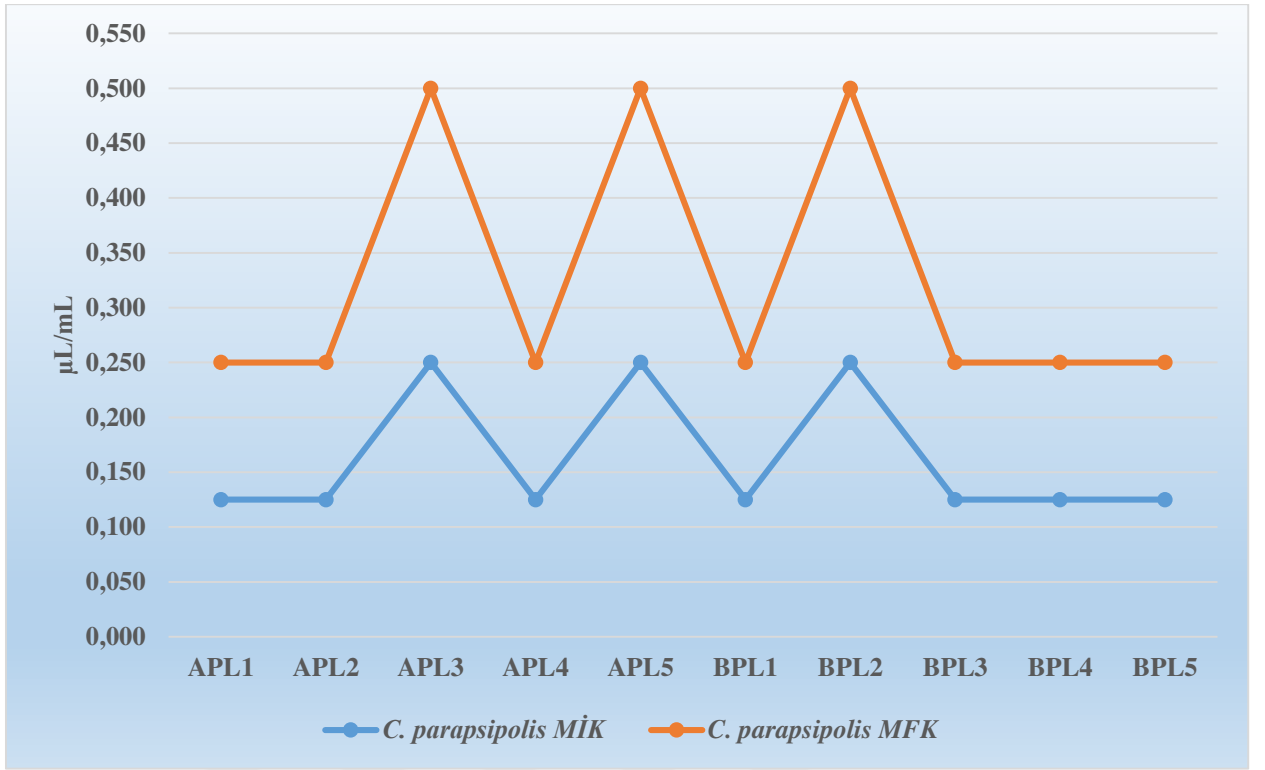
Şekil 3.8. Polen ekstraktlarının *C. glabrata*'ya karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



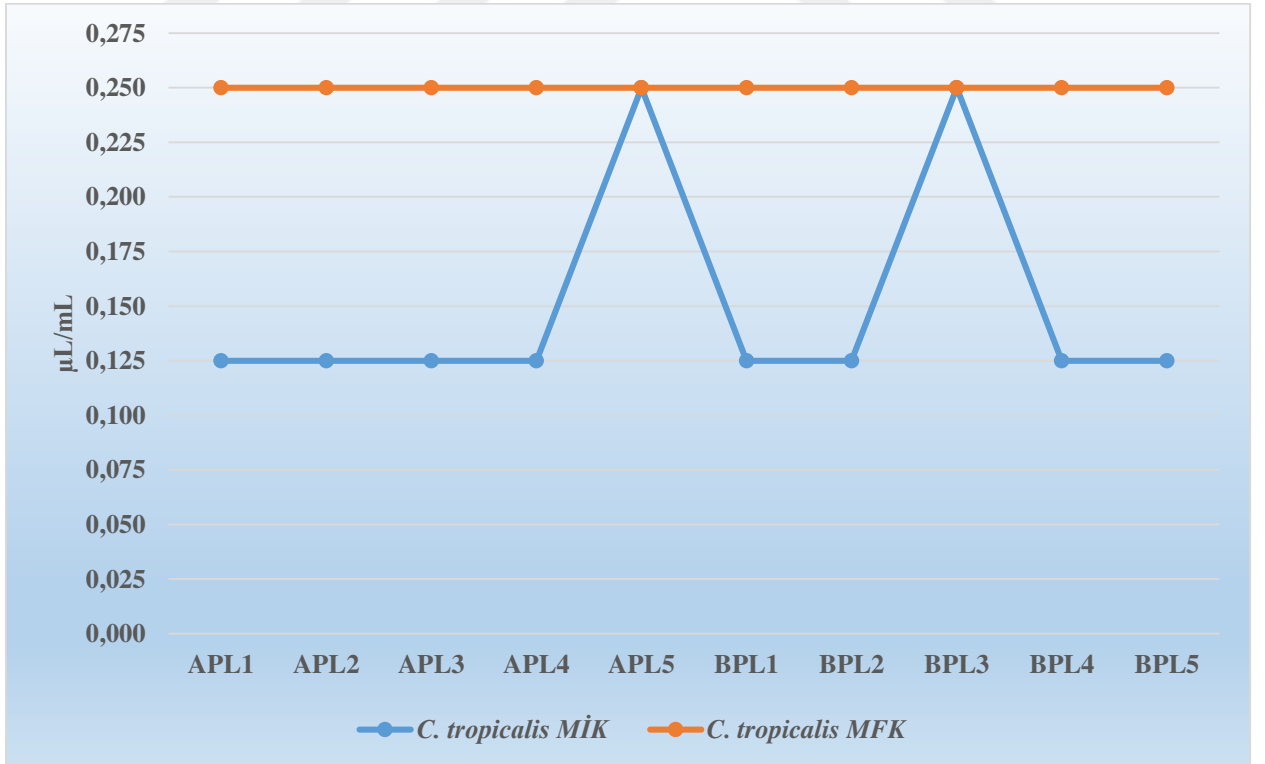
Şekil 3.9. Polen ekstraktlarının *C. kefyr*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.10. Polen ekstraktlarının *C. krusei*'ye karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.11. Polen ekstraktlarının *C. parapsipolis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim



Şekil 3.12. Polen ekstraktlarının *C. tropicalis*'e karşı gösterdiği MİK ve MFK değerlerindeki değişim

Yürütülen tez çalışmasıyla ortaya konulan propolis ve polenin antikandidal aktivitesinin yanında diğer arı ürünlerinin de antikandidal aktivitelerinin olduğu çeşitli araştırmalarla (Gür vd., 2001; Castaldo vd., 2002; Al-Waili, 2005; Bayrak, 2005; Melliou ve Chinou, 2005; Feás ve Estevinho, 2011; Candiracci vd., 2011; Ghanem, 2011; Koç vd., 2011; Kacániová vd., 2012; Kuncic vd., 2012; Moussa vd., 2012; Ali, 2014; Lee, 2016; Kim vd., 2017; Hudz vd., 2019; Farmanullah vd., 2020; Szulc vd., 2020; Doğru vd., 2021) tespit edilmiştir.

Avrupa organik arıcılık kurallarına göre Portekiz’de hasat edilen monofloral funda (*Erica* sp.) bal örnekleri (n=89), *C. albicans*, *C. krusei* ve *Cryptococcus neoformans*’a karşı antifungal etkilerini test etmek için analiz edilmiştir. Spesifik büyüme hızı (μ) değerleri, bal varlığında tüm mayaların büyümesinin azaldığını göstermiştir. Maya büyümesinin (X_{min}) %10’unu inhibe eden bal konsantrasyonu (ağırlık/hacim) *C. albicans* için %13,5, *C. krusei* için %20,5 ve *C. neoformans* için %17,1 olmuştur (Feás ve Estevinho, 2011).

Arı sütündeki sebaik asitin *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* üzerinde güçlü antifungal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Melliou ve Chinou, 2005). Balın patojenik olmayan *Aureobasidium pullulans* ve *Cladosporium cladosporioides* ve patojenik *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *Rhodotorula* sp.’ye karşı antimikotik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Kuncic vd., 2012; Moussa vd., 2012). Quercetin, kaempferol, chrysin, galangin ve apigenin gibi flavonoidlerin *C. albicans*’a karşı bal aktivitesinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar toplanmıştır (Candiracci vd., 2011).

Perganın antimikrobiyal aktivitesinin propolis ile karşılaştırıldığı çalışmada (Doğru vd., 2021) *C. albicans*, *P. aeruginosa*, ve *E. coli*’ye karşı düşük konsantrasyonda (0,06-125 μ g/mL) inhibitör etkiye sahip olduğu; ancak, *S. aureus* üzerinde inhibitör etkiye sahip olabilmesi için çok daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerektiği belirlenmiştir.

Arı zehirinin *C. albicans* üzerinde 40 μ g/mL MİK değeri ile en güçlü antimikotik ajan olduğu, Flucytosine’in 320 μ g/mL MİK değeri ile nispeten zayıf etki gösterdiği ortaya çıkmıştır (Ali, 2014). Pakistan’daki bir üniversiteden liyofilize halde elde edilen arı zehirinin *C. albicans* üzerinde 18 mm inhibisyon zonuyla antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Flukonazole’un ve Amphotericin B’nin oluşturduğu inhibisyon zonu ise sırasıyla; 20 mm ve 23 mm olmuştur (Farmanullah vd., 2020). On klinik *C. albicans* izolatına karşı arı zehiri ve tatlı arı zehiri için bulunan MİK değerleri sırasıyla; 62,5-125 μ g/mL ve 15,63-62,5 μ g/mL olarak saptanmıştır. Tatlı arı zehirinin arı zehirinden daha yüksek antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Lee, 2016).

Bayrak (2005) *C. tropicalis*’e karşı bal, arı sütü, propolis ve polen numunelerinin antifungal aktivitesinin olduğunu kanıtlamıştır.

Kırk *Candida* spp. ve *Trichosporon* spp. suşları üzerinde arı ürünlerinin (propolis, bal vb.) antifungal aktivitesi incelenmiş ve enfekte hastalardan elde edilen idrar, kan, balgam, mukus ve tırnak örneklerindeki ex-vivo deneyde propolisin en etkili arı ürünü olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple propolisin Flukonazole'a karşı direnç geliştiren mantar enfeksiyonlarının tedavi aşamasında faydalı olacağı düşünülmektedir (Koç vd., 2011).

Propolis numunelerinin *C. albicans* üzerinde antifungal etki gösterdiğinin bulunduğu yürütülen tez çalışması ile 16 farklı bitkinin nektarlarından oluşan bal numunelerinin *C. albicans* FMC 17 üzerinde antifungal etkisi olduğunun bulunduğu çalışmanın (Gür vd., 2001) ve perganın *C. albicans* karşısında antifungal etki gösterdiğinin saptandığı çalışmanın (Hudz vd., 2019) benzer olduğu görülmüştür.

Ghanem (2011) ve Szulc vd. (2020) balmumunun *C. albicans*'a karşı antifungal aktivitesinin olduğunu belirlemişlerdir.

Doğal bal ile zeytinyağı ve balmumu ile zeytinyağı karıştırılarak hazırlanan karışımların *C. albicans* ve *S. aureus*'un üzerindeki etkisi incelendiğinde bal içeren ortamda hiçbir gelişme görülmezken, balmumu içeren ortamda hafif ila orta derecede büyüme elde edildiğini ifade edilmiştir (Al-Waili, 2005). Kacániová vd. (2012) balmumunun farklı konsantrasyonlardaki etanolik ve metanolik ekstraktlarının *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* üzerinde çok başarılı bir inhibisyon etkisi oluşturduğunu tespit etmiştir.

Propolis ve balmumu karışımının *C. albicans* üzerinde sinerjistik etkisinin olduğu, 22 mm'lik inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür (Castaldo vd., 2002).

Kore'den toplanan 16-20 günlük liyofilize pupaların %5 (h/h) asetik asit ile elde edilen özütünün dermatofit enfeksiyonlarında etken olan 5 bakteriye karşı antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemi (100 mg/8 mm kağıt disk) ile incelendiğinde; *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve sırasıyla; 7,08±0,10 mm, 3,88±1,55 mm ve 0,86±0,08 mm genişliğinde net zonlar oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu ekstraktın kepeğe neden olan maya *Malassezia furfur*'a (*Pityrosporum ovale* olarak da bilinir) karşı hiçbir inhibitör aktivitesinin olmadığı bildirilmiştir (Kim vd., 2017).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkileyen, dünya genelinde toplum sağlığının temel sorunu haline gelmiş (Davies ve Davies, 2010), insanlarda ve hayvanlarda bilinçsiz, gereksiz ve fazla antibiyotik kullanımının sonucunda (Santos, 2004) insan ve hayvan patojenlerinin antibiyotiklere dirençlilik geliştirmesi durumu biyolojik evrimin en iyi belgelenmiş vakalarından birisi (Davies ve Davies, 2010) olarak görülmektedir.

Antibiyotiklere direnç geliştiren patojen mikroorganizma sayısı giderek artmakta ve kullanılan her antibiyotik ve yetersiz/fazla doz karşısında antibiyotik dirençlilik daha da güçlenmektedir.

İlaç endüstrisi tarafından yoğun olarak araştırılrsa da yeni bir antibiyotik sınıfının keşfedilmediği gerçeği sebebiyle antibiyotik öncesi döneme geri dönüş tehlikesinin olacağı belirtilmiştir (Baquero ve Blázquez, 1997).

Bu nedenle propolis ve polen gibi doğal kaynaklı yeni antimikrobiyal maddelerin araştırılmasına ilaç firmalarınca büyük önem verilmesi (Pascoal vd., 2014), antibiyotik dirençlilik gösteren patojenlere karşı geleneksel antimikrobiyal ajanların bir tamamlayıcı olarak potansiyelini daha da ön plana çıkarmaktadır (Soares de Arruda vd., 2020).

Yürütölen tez çalışması ile incelenen propolis ve polen numunelerinin antibiyotik dirençlilik geliştirebilen patojenlerin bir grubu olan *Candida* türleri üzerinde gösterdiği antifungal aktivite sayesinde bu potansiyele sahip olduğu kanıtlanmıştır.

4. SONUÇ

Hem disk difüzyon testinden elde edilen inhibisyon zonu çaplarına hem de MİK testinden elde edilen MİK ve MFK değerlerine göre Bitlis ve Ağrı illerinin farklı bölgelerinden elde edilen propolis ve polen numunelerinin ekstraktlarının incelenen *Candida* türleri (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) üzerinde farklı düzeyde, etkin ve bazen Flukanozole ile benzer antikandidal aktivite gösterdiği görülmüştür.

Propolis numunelerinin ekstraktlarının *Candida* türlerine karşı gösterdiği antikandidal aktivitenin polen numunelerinin ekstraktlarının gösterdiği antikandidal aktiviteden daha etkin olduğu saptanmıştır.

Disk difüzyon testi sonuçlarına göre; propolis ve polen numunelerinin sadece saf ekstraktlarının değil, propolis ve polen içeriğinin daha düşük olduğu farklı konsantratlarının da, 50 µL kadar düşük miktarda kullanıldığında antikandidal aktivite gösterdiğinin bulunması propolis ve polen numunelerinin biyolojik etkilerinin oldukça iyi olduğunu göstermektedir.

Bazı propolis numunelerinin 0,000975 µL/mL düzeyinde MİK ve MFK değerine sahip olduğunun bulunması bu kadar düşük düzeyde kullanılacak propolis ekstraktının bile özellikle *C. albicans*'ın yok edilmesinde oldukça etkili olacağı anlamına gelmektedir. Çoğu polen numunesinin *C. glabrata*, *C. kefir* ve *C. krusei*'ye karşı sahip olduğu MİK ve MFK değerinin benzer olduğunun bulunması incelenen polen numunelerinin söz konusu *Candida* türleri için antifungal ajan olarak kullanılabileceğini kanıtlamaktadır.

Disk difüzyon testi sonuçlarına göre Ağrı'dan elde edilen polen numunelerinin Bitlis'ten elde edilen polen numunelerine göre daha etkin antikandidal aktivite gösterdiği belirlenirken MİK ve MFK değerlerinin birbirine daha yakın olduğu tespit edilmiştir. Hem disk difüzyon testi hem de MİK testi sonuçlarına göre her iki ilden elde edilen propolis numunelerinin ise etkin ve benzer bir antifungal aktivite gösterdiği görülmüştür.

Ağrı'dan elde edilen propolis ekstraktlarının (APR1 hariç) çoğu konsantrasyonunun *C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri üzerinde benzer etkinlikte inhibisyon zonu oluşturduğunun ortaya çıkması, bu ürünlerin söz konusu *Candida* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisini destekleyici olarak kullanılabilecekleri ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Bahsedilen propolis numunelerinin ekstraktları karışım halinde kullanıldığında ise tüm *Candida* türleri üzerinde ve daha etkin antikandidal aktivitenin oluşacağı şüphesizdir.

Disk difüzyon testinden elde edilen inhibisyon zonu çaplarına ve MİK testinden elde edilen MİK ve MFK değerlerine göre propolis ve polen numunelerinin ekstraktlarının çoğundan *Candida* türlerine karşı hem fungustatik hem de fungisidal olarak yararlanılabileceği ortaya çıkmıştır.

Düşük veya yüksek düzeyde antikandidal aktivitelerinin olduğu kanıtlanan propolis ve polen numunelerinin ekstraktlarının karışım halinde kullanılması durumunda etkinliklerinin daha da artacağı söylenebilir.

İncelenen propolis ekstraktlarından çoğunun saf ve diğer konsantratlarının özellikle *C. albicans* ve *C. tropicalis*'in sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde Flukonazole kadar etkili olabileceği ve Flukonazole ile sinerjist etki gösterebileceği düşünülmektedir. Propolisin antimikrobiyal ajanlarla kombinasyonunun, seçilen antimikrobiyallerin dozunun azaltılmasına ve antimikrobiyal tedavinin güçlendirilmesine izin verebilecek potansiyelde olduğu görülmektedir.

Ağrı'dan elde edilen saf polen ekstraktlarının (APL5 hariç) *C. tropicalis* üzerinde Flukonazole kadar etkili olduğu, bu sebeple Flukonazole ile sinerjist etki gösterebileceği, ancak diğer *Candida* türleri üzerindeki etkinliklerinin Flukonazole'dan oldukça düşük olduğu anlaşılmıştır.

Analiz edilen propolis ve polen numunelerin farklı etkinlikte antikandidal aktivite göstermesinin numunelerin farklı coğrafi özelliklere, farklı iklim örtüsü ve bitki florasına sahip bölgelerden elde edilmesi sebebiyle antimikrobiyal etkinlikte etken olan bileşimlerindeki maddelerin çeşit, miktar ve etkinliklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dünya geneleinde giderek artan antimikrobiyal dirençlilik sebebiyle morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. Bu sebeple arı ürünlerinin de içerisinde yer aldığı doğal antimikrobiyal ajanların özelliklerinin ortaya konmasının ve doğal ürünlerle hastalıkların tedavisine yönelik araştırmaların geliştirilmesinin oldukça önemli toplumsal katkısı bulunmaktadır. Zengin bitki örtüsüne sahip olduğu için oldukça farklı nitelikteki ve etkin özellikteki arı ürünlerinin bulunduğu Türkiye'de bu tür çalışmaların sayısının artırılması, arı ürünlerinin biyolojik etkilerinin tam olarak anlaşılması, ilgili sektörler ve toplum tarafından kullanımının artırılması teşvik edilmelidir. Bu sayede bir taraftan istihdam ve ekonomik gelişmeye katkı sağlanırken diğer taraftan toplum sağlığı daha etkin şekilde korunmuş olacaktır.

Yürütülen tez çalışmasının bulgularına göre; doğal yollarla elde edilen propolis ve polenlerin antibiyotikler kadar etkili olabildiğini, antibiyotiklerin etkisini arttırabilecek şekilde alternatif tıp uygulamalarında kullanılabileceğini, antibiyotik dirençlilik gösteren patojenlere karşı bu doğal antimikrobiyal ajanların bir tamamlayıcı olarak potansiyele sahip olduğunu söylemek mümkündür.

Gerçekleştirilen tez çalışmasıyla Bitlis ve Ağrı'nın farklı bölgelerinden elde edilen doğal arı ürünlerinden propolis ve polenlerin farklı *Candida* türleri (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) üzerindeki antikandidal aktivitesi belirlenmiş ve ayrıca arı ürünlerinin biyolojik etkileri hakkında detaylı bilgi verilerek literatüre katkı sağlanmıştır.

5. KAYNAKLAR

- Abd El Hady FK, Hegazi AG, 2002. Egyptian Propolis: 2. Chemical Composition. Antiviral and Antimicrobial Activities of East Nile Delta Propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57 (3–4): 386–394.
- AbdElsalam E, Foda HS, Abdel-Aziz MS, Abd FK, 2018. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Egyptian Bee Pollen. *Middle East Journal of Applied Sciences*, 8 (4): 1248–1255.
- Abdel-Latif MMM, 2015. Chemoprevention of Gastrointestinal Cancers by Natural Honey. *World Journal Pharmacology*, 4 (1): 160–167.
- Abdulrhman M, Samir Elbarbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R, 2012. Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil–Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Pilot Study. *Pediatric Hematology and Oncology*, 29 (3): 285–292.
- Abouda, Z, Zerdani, I, Kalalou, I, Faïd M, Ahami, MT, 2011. The Antibacterial Activity of Moroccan Bee Bread and Bee-pollen (Fresh and Dried) against Pathogenic Bacteria. *Research Journal of Microbiology*, 6 (4): 376–384.
- Adade CM, Oliveira IR, Pais JA, Souto-Padrón T, 2013. Melittin Peptide Kills *Trypanosoma cruzi* Parasites by Inducing Different Cell Death Pathways. *Toxicon*, 69: 227–239.
- Akgün N, 2017. Ordu İlinde Üretilen Kestane Balı, Akasya Balı, Orman Güllü Balı ve Yayla Ballarının Fiziksel ve Kimyasal Aktiviteleri ile Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Akhir RAM, Bakar MFA, Sanusi SB, 2017. Antioxidant and Antimicrobial Activity of Stingless Bee Bread and Propolis Extracts. AIP Publishing LLC, AIP Conference Proceedings, 1891 (1): 020090.
- Aksoy Z, Dıgırak M, 2006. Bingöl Yöresinde Toplanan Bal ve Propolisin Antimikrobiyal Etkisi Üzerinde İn Vitro Araştırmalar. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 18 (4): 471–478.
- Alan Y, Atalan E, Erbil N, Bakır O, Orman Z, Panik P, 2014. Muş ve Bitlis Yöresinde Toplanan Bal ve Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesinin Araştırılması. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2 (1): 221–229.
- Al Ani I, Zimmermann S, Reichling J, Wink M, 2018. Antimicrobial Activities of European Propolis Collected from Various Geographic Origins Alone and in Combination with Antibiotics. *Medicines*, 5 (1): 2–17.

- Albuquerque-Júnior RLC, Barreto ALS, Pires JA, Reis FP, Lima SO, Ribeiro MAG, Cardoso JC, 2009. Effect of Bovinetype-I Collagen-based Films Containing Red Propolis on Dermal Wound Healing in Rodent Model. *International Journal of Morphology*, 27 (4): 1105–1110.
- Aljadi AM, Kamaruddin MY, 2004. Evaluation of the Phenolic Contents and Antioxidant Capacities of Two Malaysian Floral Honeys. *Food Chemistry*, 85 (4): 513–518.
- Ali EM, 2014. Contributions of Some Biological Activities of Honey Bee Venom. *Journal of Apicultural Research*, 53 (4): 441–451.
- Almedia-Muradian LBD, Penteado MDVC, 2007. Produtos Apícolas. In Book: *Vigilância Sanitária: Tópicos Sobre Legislação e Análise de Alimentos*, p. 183–198.
- Almeida EB, Cardoso JC, Lima, AK, Oliveira NL, Pontes-Filho NT, Lima SO, Souza ICL, 2013. The Incorporation of Brazilian Propolis into Collagen-based Dressing Films Improves Dermal Burn Healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 147 (2): 419–425.
- Altıntaş L, Bektaş N, 2019. Apiterapi: 1. Arı Zehri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 19 (1): 82–95.
- Alvarez-Suarez JM, 2017. *Bee Products-Chemical and Biological Properties*. Springer Nature, Switzerland.
- Al-Waili NS, 2004. An Alternative Treatment for Pityriasis Versicolor, *Tinea cruris*, *Tinea corporis* and *Tinea faciei* with Topical Application of Honey, Olive Oil and Beeswax Mixture: An Open Pilot Study. *Complementary Therapies in Medicine*, 12 (1): 45–47.
- Al-Waili NS, 2005. Mixture of Honey, Beeswax and Olive Oil Inhibits Growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Archives of Medical Research*, 36 (1): 10–13.
- Al-Waili NS, Saloom, KS, Al-Waili TN, Al-Waili AN, 2006. The Safety and Efficacy of a Mixture of Honey, Olive Oil, and Beeswax for the Management of Hemorrhoids and Anal Fissure: A Pilot Study. *The Scientific World Journal*, 6: 1998–2005.
- Al-Waili N, Al-Ghamdi A, Ansari M J, Al-Attal Y, Salom K, 2012. Synergistic Effects of Honey and Propolis Toward Drug Multi-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* Isolates in Single and Polymicrobial Cultures. *International Journal of Medical Science*, 9 (9): 793–800.
- Alzahrani HA, Alsabehi R, Boukraâ L, Abdellah F, Bellik Y, Bakhotmah BA, 2012. Antibacterial and Antioxidant Potency of Floral Honeys from Different Botanical and Geographical Origins. *Molecules*, 17 (9): 10540–10549.
- Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M, 1994. Comparison of the Anti-herpes Simplex Virus Activities of Propolis and 3-Methylbut-2-Enyl Caffeate. *Journal of Natural Products*, 57 (5): 644–647.

- Ann Chai LY, Denning DW, Warn P, 2010. *Candida tropicalis* in Human Disease. Critical Reviews in Microbiology, 36 (4): 282–298.
- Andrighetto C, Psomas E, Tzanetakis N, Suzzi G, Lombardi A, 2000. Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD) PCR for the Identification of Yeasts Isolated from Dairy Products. Letters in Applied Microbiology, 30 (1): 5–9.
- Propolis, 2008. https://tr.m.wikipedia.org/wiki/Dosya:Propolis_taruvaik.jpg (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Apilarnil, 2017a. <https://www.youtube.com/watch?v=XFnYsf8biyU> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Polen, 2017b. <https://www.balturkiye.com/polen-nedir-faydalari-nelerdir-nasil-kullanilir/> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Balmum, 2019. <https://www.muendisbeyinler.net/balmumu-nedir/> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Arı Zehri, 2020. <https://www.sozcu.com.tr/hayatim/yasam-haberleri/gramla-satiliyor-kilogrami-600-bin-lira/> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Bal Çeşitleri, 2021. <https://firmahaber.com/Bal-cesitleri/276> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Arı Mucizesi, 2022. <https://www.arimucizesi.com/blog/icerik/arinin-baldan-sonraki-mucizesi> (Erişim Tarihi: 20.12.2021).
- Anonymous, 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. IBM Corp, Armonk. New York, USA.
- Anonymous, 2022a. https://en.wikipedia.org/wiki/Candida_glabrata (Erişim Tarihi: 06.02.2022).
- Anonymous, 2022b. https://en.wikipedia.org/wiki/Candida_tropicalis (Erişim Tarihi: 06.02.2022).
- Aoşan C, 2016. Apitherapy in the Daily Practice Clinical Applications. Apimedita and Apiquality Forum, Rome, Italy, November, p. 22–24.
- Arda M, 2000. Temel Mikrobiyoloji. 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Arınc K, 1995. Geçmişteki Önemi Azalmış Kent Yerleşmelerine Bir Örnek: Bitlis. Atatürk Üniversitesi Doğu Coğrafya Dergisi, 1 (1): 67–95.
- Aslan A, Bayraktar A, 1996. Chemical Composition and Importance of Royal Jellys. Congress of Food Engineering, Gaziantep, p. 339–349.
- Ayda B, 2003. Deli Bal Zehirlenmesi. Yoğun Bakım Dergisi, 3 (1): 33–36.
- Aytekin AA, Tuncay Tanrıverdi S, Köse FA, Kart D, Eroğlu İ, Özer Ö, 2020. Propolis Loaded Liposomes: Evaluation of Antimicrobial and Antioxidant Activities. Journal of Liposome Research, 30 (2): 107–116.
- Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H, 2011. Royal Jelly Modulates Oxidative Stress and Tissue Injury in Gamma Irradiated Male Wister Albino Rats. North American Journal of Medical Science, 3 (6): 268–276.

- Bakour M, Fernandes A, Barros L, Soković M, Ferreira I, Badiia L, 2019. Bee Bread as a Functional Product: Chemical Composition and Bioactive Properties, *LWT-Food Science and Technology*, 109: 276–282.
- Baltrušaitytė V, Venskutonis PR, Čeksterytė V, 2007. Antibacterial Activity of Honey and Beebread of Different Origin against *S. aureus* and *S. Epidermidis*. *Food Technology and Biotechnology*, 45 (2): 201–208.
- Bankova V, Dyulgerov A, Popov S, Evstatieva L, Kuleva L, Pureb O, Zamjansan Z, 1992. Propolis Produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic Compounds and Plant Origin. *Apidologie*, 23 (1): 79–85.
- Bankova V, Marcucci M, Castro S, 2000. Propolis Recent Advances in Chemistry and Plant Origin. *Apidologie*, 31 (1): 3–15.
- Bankova V, Popova M, Bogdanov S, Sabatini AG, 2002. Chemical Composition of European Propolis: Expected and Unexpected Results. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57 (5–6): 530–533.
- Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S, 2001. Recent Progress in Pharmacological Research of Propolis. *Phytotherapy Research*, 15 (7): 561–571.
- Baquero F, Blazquez J, 1997. Evolution of Antibiotic Resistance. *Trends in Ecology & Evolution*, 12 (12): 482–487.
- Barker SA, Foster AB, Lamb DC, 1959. Identification of 10-Hydroxy-2-Decenoic Acid in Royal Jelly. *Nature*, 183 (4666): 996–997.
- Basile A, Vuotto M, Ielpo M, Moscatiello V, Ricciardi L, Giordano S, Cobianchi R, 1998. Antibacterial Activity in *Rhynchostegium Riparioides* (hedw.) Card. Extract (bryophyta). *Phytotherapy Research*, 12 (S1): 146–148.
- Basim E, Basim H, Özcan M, 2006. Antibacterial Activities of Turkish Pollen and Propolis Extracts against Plant Bacterial Pathogens. *Journal of Food Engineering*, 77 (4): 992–996.
- Başoğlu FN, Sorkun K, Löker M, Doğan C, Wetherilt H, 1996. Saf ve Sahte Balların Ayırt Edilmesinde Fiziksel, Kimyasal ve Palinolojik Kriterlerin Saptanması. *Gıda Dergisi*, 21 (2): 67–73.
- Bayrak N, 2005. Arı Ürünlerinin (Bal, Arı Sütü, Polen, Propolis) Mikrofloralarının ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Bayram Y, Gültepe B, Güdücüoğlu H, 2012. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 19 (4): 177–181.

- Bektaş N, Altıntaş L, Tutun H, Sevin S, 2016. Apiterapide Arı Zehrinin Kullanımı. 5. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi, 01–05 Kasım, Muğla, 352–353.
- Belay A, Solomon WK, Bultossa G, Adgaba N, Melak S, 2013. Physicochemical Properties of the Harenn Forest Honey, Bale, Ethiopia. *Food Chemistry*, 141: 3386–3392.
- Benková M, Borošková Z, Dubaj J, Szichenyi Ö, 1989. The Immunomodulative Effect of Propolis Preparations on Guinea Pigs with Experimental Ascariasis. *Helminthologia*, 26 (2), 163–172.
- Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP, 1983. Acceleration of Wound Healing by Topical Application of Honey: An Animal Model. *American Journal of Surgery*, 145 (3): 374–376.
- Bilikova K, Huang SC, Lin IP, Simuth J, Peng CC, 2015. Structure and Antimicrobial Activity Relationship of Royalisin, an Antimicrobial Peptide from Royal Jelly of *Apis mellifera*. *Peptides*, 68: 190–196.
- Blasa M, Candiracci M, Accorsi A, Piacentini MP, Albertini MC, Piatti E, 2006. Raw Millefiori Honey is Packed Full of Antioxidants. *Food Chemistry*, 97 (2): 217–222.
- Blomfield R, 1973. Honey for Decubitus Ulcers. *Journal of the American Medical Association*, 224 (6): 905–905.
- Blum MS, Novak AF, Taber S, 1959. 10-Hydroxy-Decenoic Acid, an Antibiotic Found in Royal Jelly. *Science*, 130 (3373): 452–453.
- Bobiş O, Dezmirean DS, Marghitas LA, Bonta V, Margaoan R, Pasca C, Urcan A, Bandhari, PS, 2017. Beebread from *Apis mellifera* and *Apis dorsata*. Comparative Chemical Composition and Bioactivity, *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca, Animal Science and Biotechnologies*, 74 (1): 43–50.
- Bodey GP, 1984. Candidiasis in Cancer Patients. *The American Journal of Medicine*, 77 (4D): 13–19.
- Bogdanov S, 2004. Beeswax: Quality Issues Today. *Bee World*, 85 (3): 46–50.
- Bogdanov S, 2011. Pollen: Nutrition, Functional Properties, Health: A Review. In Book: *Bee Product Science*, p. 1–34.
- Bogdanov S, Henry K, 2012. Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review. In Book: *Bee Product Science*, p. 1–35.
- Bogdanov S, 2016a. Bee venom: Production, Composition, Quality. In Book: *The Bee Venom Book*. Bee Product Science (E-book), Muehlethurnen, Switzerland.
- Bogdanov S, 2016b. Royal Jelly and Bee Brood: Harvest, Composition, Quality. In Book: *The Royal Jelly Book*, Muehlethurnen, Switzerland.

- Bogdanov S, 2017. <http://www.meheshaz-hajduszoboszlo.hu/wp-content/uploads/2015/09/RJ-BookReview.pdf> (Erişim Tarihi: 05.12.2021).
- Bonvehi JS, Torrento MS, Lorente EC, 2001. Evaluation of Polyphenolic and Flavonoid Compounds in Honeybee-collected Pollen Produced in Spain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (4): 1848–1453.
- Boyacıoğlu D, 2012. [http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE_Semineri_DB_Sunumu\(No12\).pdf](http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE_Semineri_DB_Sunumu(No12).pdf) (Erişim Tarihi: 10.12.2021).
- Bozkurt Z, 2019. Bal Arılarında Refah. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 8 (2): 96–108.
- Burdock GA, 1998. Review of the Biological Properties and Toxicity of Beepropolis (Propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36 (4): 347–363.
- Cafarchia C, de Laurentis N, Milillo MA, Losacco V, Puccini V, 1999. Antifungal Activity of Apulia Region Propolis. *Parasitologia*, 41 (4): 587–590.
- Campos MDGR, 1997. Caracterização do Pólen Apícola Pelo Seu Perfil em Compostos Fenólicos e Pesquisa de Algumas Actividades Biológicas, PhD Thesis, Universidade Coimbra, Brasil.
- Canabarro A, Valle C, Farias MR, Santos FB, Lazera M, Wanke B, 2013. Association of Subgingival Colonization of *Candida albicans* and Other Yeasts with Severity of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 48 (4): 428–432.
- Candiracci M, Citterio B, Diamantini G, Blasa M, Accorsi A, Piatti E, 2011. Honey Flavonoids, Natural Antifungal Agents against *Candida albicans*. *International Journal of Food Properties*, 14 (4): 799–808.
- Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, Monk BC, 1995. Oral *Candida*: Clearance, Colonization, or Candidiasis? *Journal of Dental Research*, 74 (5): 1152–1161.
- Cao Y, Yu RQ, Liu Y, 2010. Design, Recombinant Expression, and Antibacterial Activity of the Cecropins–melittin Hybrid Antimicrobial Peptides. *Current Microbiology*, 61 (3): 169–175.
- Cardile V, Panico A, Gentile B, Borrelli F, Russo A, 2003. Effect of Propolis on Human Cartilage and Chondrocytes. *Life Sciences*, 73 (8): 1027–1035.
- Castaldo S, Capasso F, 2002. Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine. *Fitoterapia*, 73 (1): 1–6.
- Cavanagh D, Beazley J, Ostapowicz F, 1970. Radical Operation for Carcinoma of the Vulva. A New Approach to Wound Healing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, 77 (11): 1037–1040.

- Chen L, Mehta A, Berembaum M, Zangerl AR, Engeseih NJ, 2000. Honeys from Different Floral Sources as Inhibitors of Enzymatic Browning in Fruit and Vegetable Homogenates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48 (10): 4997–5000.
- Cheon SY, Chung KS, Roh SS, Cha YY, An HJ, 2018. Bee Venom Suppresses the Differentiation of Preadipocytes and High Fat Diet-Induced Obesity by Inhibiting Adipogenesis. *Toxins (Basel)*, 10 (9): 1–14.
- Chernyak NF, 1973. On Synergistic Effect of Propolis and Some Anti-Bacterial Drugs. *Antibiotiki*, 18: 259–261.
- Cizmarik J, Trupl J, 1976. Effect of Propolis on Bacteria. *Pharimazie*, 31 (9): 656–657.
- CLSI, 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. The 30th Edition, M100, Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, USA.
- Collins CH, Lyne PM, 1985. *Microbiological Methods*. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd., London.
- Constantin D, 1989. Rezultate Obpinute in Tratatamentul cu Apilarnil Potent a Tulburarilor de Dinami Camsexuale. *Romanian Apicult*, 10: 21.
- Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B, 2017. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honey Bee Products. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 1–20.
- Çağlıyan A, 2015. Bitlis İlinde Arıcılık Faaliyetleri. *Coğrafya Dergisi*, 30: 1–25.
- Çankaya N, Korkmaz A, 2008. Polen. Samsun İl Tarım Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi Yayını, 33: 3–5.
- Çavuşoğlu K, Yapar K, Yalçın E, 2009. Royal Jelly (Honey Bee) is a Potential Antioxidant against Cadmium-induced Genotoxicity and Oxidative Stress in Albino Mice. *Journal of Medicinal Food*, 12 (6): 1286–1292.
- Çelemlı ÖG, 2013. Chemical Properties of Propolis Collected by Stingless Bees. In Book: Pot-Honey, Springer, New York, USA, p. 525–537.
- Çelik K, Aşgun HF, 2016. <http://apitherapy-project.eu/pdf/20160920/apitherapy-handbook-tr.pdf> (Erişim Tarihi: 15.11.2021).
- Çelik K, 2019. *Apiterapi El Kitabı*, Sonçağ Akademi Yayınları, 1. Baskı. Ankara.
- Çelimli N, 2004. Veteriner Hekimlikte Yara Sağaltımında Bal Kullanımı. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 10 (3–4): 73–77.
- DAKA, 2015. Bitlis Arıcılık Raporu. Doğu Anadolu Kalkınma Ajansı, Van.
- Darwish R, Fares REA, Zarga MA, Nazer I, 2009. Antifungal Activity of Jordanian Propolis on Different Resistant and Standard Species of *Candida*. *Mellifera*, 9–18: 23–32.

- D'auria FD, Tecca M, Scazzocchio F, Renzini V, Strippoli V, 2003. Effect of Propolis on Virulence Factors of *Candida albicans*. Journal of Chemotherapy, 15 (5): 454–460.
- Davies, J, Davies D, 2010. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74 (3): 417–433.
- Dayan Y, Oğur S, 2018. Bitlis Yöresine Ait Bal ve Bitlis-Ağrı Yöresine Ait Arı Sütlerinin Bazı Patojen Bakteriler Üzerindeki Antimikrobiyal Aktiviteleri. International Congress on Mathematic Engineering and Natural Sciences-III, 21–22 Nisan 2018, Mardin, s. 49.
- Dayan Y, Oğur S, 2019. Bitlis Yöresine ait Polen ve Propolislerin Bazı Patojen Bakteriler Üzerindeki Antimikrobiyal Aktiviteleri (Bölüm 9). İçinde: Mühendislik Alanında Araştırma ve Değerlendirmeler, (eds: Başıyigit Kılıç G, Çifçi A, Yılmaz A.). Ankara, ISBN: 978-605-7631-33-6, s. 118–134.
- Derebaşı E, Canbakal E, 2009. Arı Zehirinin Kimyasal Yapısı ve Tıbbi Çalışmalarda Kullanımı. Arıcılık Araştırma Dergisi, 1 (2): 32–34.
- Devarajan S, Venugopal S, 2012. Antioxidant and α -amylase Inhibition Activities of Phenolic Compounds in the Extracts of Indian Honey. Chinese Journal of Natural Medicines, 10 (4): 255–259.
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD, 2004. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. Journal of the Association of Physicians of India, 52 (794804), 794–804.
- Dığrak M, Yılmaz Ö, Çelik S, Yıldız S, 1995. Propolisteki Yağ Asitleri ve Antimikrobiyal Etkisi Üzerinde in Vitro Araştırmalar. Gıda, 20 (4): 249–255.
- Dimov V, Ivanovska N, Manolova N, Bankova V, Nikolov N, Popov S, 1991. Immuno Modulatory Action of Propolis. Influence on Anti-Infectious Protection and Macrophage Function. Apidologie, 22 (2): 155–162.
- Diz Dios P, Ocampo A, Otero I, Iglesias I, Martinez C, 2001. Changes in Oropharyngeal Colonization and Infection by *Candida albicans* in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. The Journal of Infectious Diseases, 183 (2): 355–356.
- Doğ an N, Hayoğlu İ, 2012. Propolis ve Kullanım Alanları. Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 16 (3): 39–48.
- Doğ aroğlu M, 2008. Modern Arıcılık Teknikleri. Anadolu Matbaa ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul.
- Doğ ru F, Parlakpınar H, Duman Y, Özhan O, Keskin M, Polat A, 2021. Propolis ve Perganın Antimikrobiyal Etkilerinin in-Vitro olarak Araştırılması. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 9 (3): 1084–1093.

- Domaneschi C, Massarente DB, de Freitas RS, de Sousa Marques HH, Paula CR, Migliari DA, Antunes JL, 2011. Oral Colonization by *Candida* Species in AIDS Pediatric Patients. *Oral Diseases*, 17 (4): 393–398.
- Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, Zhang SX, Lavallée C, Perl TM, Neofytos D, 2014. Epidemiology of *Candida kefyr* in Patients with Hematologic Malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, 52 (6): 1830–1837.
- Erdem F, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N, 2012. Epidemiological and Microbiological Evaluation of Nosocomial Infections Caused by *Candida* Species. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46 (4): 637–648.
- Erdem B, Özkök A, 2018. Can Food Supplement Produced from Apilarnil be an Alternative to Testosterone Replacement Therapy. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 45 (4): 635–638.
- Erdoğan Y, Dodoloğlu A, 2005. Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Kolonilerinin Yaşamında Polenin Önemi. *Uludag Bee Journal*, 5 (2): 79–84.
- Erdoğdu AT, 2007. <http://www.gidabilimi.com/tr/forum3/28-dier-gdalar/415-bal-ve-balda-kalite-kavramlari> (Erişim Tarihi: 15.12.2021).
- Erdoğrul Ö, Erbilir F, 2007. Kahramanmaraş'ta Üretilen Bal Örneklerinin Mikrobiyal Kalitesi ve Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 10 (1): 1–5.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, 2014. Effects of Honey and its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer. *Molecules*, 19 (2): 2497–2522.
- Ertürk Ö, Yavuz C, Sıralı R, 2014. The Antimicrobial Activity of Propolis from Ordu Province of Turkey. *Mellifera*, 14 (27–28): 11–16.
- Eshraghi S, Seifollahi F, 2003. Antibacterial Effects of Royal Jelly on Different Strains of Bacteria. *Iranian Journal of Public Health*, 32 (1): 25–30.
- Estevinho L, Pereira AP, Moreira L, Dias LG, Pereira E, 2008. Antioxidant and Antimicrobial Effects of Phenolic Compounds Extracts of Northeast Portugal Honey. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (12): 3774–3779.
- Fadel H, Seong-Jin Moon, Klinger N, Chamiraju P, Eltahawy H, Moisi M, Guthikonda M, 2018. *Candida parapsipolis* Infection of Ventriculoperitoneal Shunt in Adult: Case Report and Literature Review, *World Neurosurgery*, 119: 290–293.
- Farmanullah KA, Azam HM, Mandokhail NU, Iqbal F, Khan F, Rafiqu, MA, Seed H, Amin F, Muhgal J, Ali M, Ahmad, J, 2020. Antimicrobial Activities of Scorpion and Honey Bee

- Venom against Some Common Selected Pathogen. *Bulletin of Environment Pharmacology and Life Sciences*, 9 (10): 87–94.
- Fahmy FG, Omar MOM, 1989. Effect of Propolis Extracts on Certain Potato Viruses. *Proceedings of 4th International Conference on Apiculture Tropical Climates*, Cairo, Egypt, 6–10 November, p. 56–60.
- Farouk A, Hassan T, Kashif H, Khalid SA, Mutawali I, Wadi M, 1988. Studies on Sudanese Bee Honey: Laboratory and Clinical Evaluation. *International Journal of Crude Drug Research*, 26 (3): 161–168.
- Fatrcová-Šramková K, Nôžková, J, Kačániová M, Máriássyová M, Rovná K, Stričík M, 2013. Antioxidant and Antimicrobial Properties of Monofloral Bee Pollen. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 48 (2): 133–138.
- Feás X, Estevinho ML, 2011. A Survey of the in Vitro Antifungal Activity of Heather (*Erica* sp.) Organic Honey. *Journal of Medicinal Food*, 14 (10): 1284–1288.
- Felicioli A, Cilia G, Mancini S, Turchi B, Galaverna G, Cirlini M, Fratini F, 2019. In vitro Antibacterial Activity and Volatile Characterisation of Organic *Apis mellifera ligustica* (Spinola, 1906) Beeswax Ethanol Extracts. *Food Bioscience*, 29: 102–109.
- Fennell JF, Shipman WH, Cole LJ, 1968. Antibacterial Action of Melittin, a Polypeptide from Bee Venom. *Proceedings of the Society Experimental Biology and Medicine*, 127 (3): 707–710.
- Ferreira FB, Torres SA, Rosa OP, Ferreira CM, Garcia RB, Marcucci MC, Gomes BP, 2007. Antimicrobial Effect of Propolis and Other Substances against Selected Endodontic Pathogenes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104 (5): 709–716.
- Ferreira ICFR, Aires E, Barreira JCM, Estevinho LM, 2009. Antioxidant Activity of Portuguese Honey Samples: Different Contributions of the Entire Honey and Phenolic Extract. *Food Chemistry*, 114 (4): 1438–1443.
- Finola MS, Lasagno MC, Marioli JMN, 2007. Microbiological and Chemical Characterisation of Honeys from Central Argentina. *Food Chemistry*, 100: 1649–1653.
- Fontana R, Mendes MA, De Souza BM, Konno K, César LM, Malaspina O, Palma MS, 2004. Jelleines: A Family of Antimicrobial Peptides from the Royal Jelly of Honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*, 25 (6): 919–928.
- Frangieh J, Salma Y, Haddad K, Mattei C, Legros C, Fajloun Z, El Obeid D, 2019. First Characterization of the Venom from *Apis mellifera* Syriaca, a Honeybee from the Middle East Region. *Toxins*, 11 (4): 191–204.

- Fratini F, Cilia G, Turchi B, Felicioli A, 2017. Insects, Arachnids and Centipedes Venom: A Powerful Weapon against Bacteria. A Literature Review. *Toxicon*, 130: 91–103.
- Freires I, Queiroz VCPP, Furletti VF, Ikegaki M, Alencar SM, Duarte MCT, Rosalen PL, 2016. Chemical Composition and Antifungal Potential of Brazilian Propolis against *Candida* spp.. *Journal de Mycologie Médicale*, 26 (2): 122–132.
- Freitas ADS, Vit Olivier P, Barth OM, 2013. Pollen Analysis of Geopropolis and Propolis From Stingless Bees. In Book: *Stingless Bees Process Honey and Pollen in Cerumenpots*, Universidad de los Andes, Venezuela.
- Fuenmayor B, Zuluaga D, Díaz M, Quicazán de C, Cosio M, Mannino S, 2014. Evaluation of the Physicochemical and Functional Properties of Colombian Bee Pollen. *Revista MVZ Córdoba*, 19 (1): 4003–4014.
- Garcia-Garibay M, Gomez-Ruiz L, Cruz-Guerrero AE, Barzana E, 2014. Single Cell Protein-Yeasts and Bacteria. In Book: *Encyclopedia of Food Microbiology* (eds: Batt CA, Tortorello ML,). Second Edition, Academic Press, New York, USA.
- Gavrilă MA, Gavrilă LA, 2010. *Neuropsihofiziologie*. Curs, Editura Mirton, Timișoara.
- Genç F, Dodoloğlu A, 2002. *Arıcılığın Temel Esasları (Ders Notu)*. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Erzurum.
- Ghanem N, 2011. Study on the Antimicrobial Activity of Honey Products and Some Saudi Folkloric Substances. *Research Journal of Biotechnology*, 6 (4): 38–43.
- Ghisalberti EL, 1979. Propolis: A Review. *Bee World*, 60 (2): 59–84.
- Ghosh S, Sohn HY, Pyo SJ, Jensen AB, Meyer-Rochow VB, Jung C, 2020. Nutritional Composition of *Apis mellifera* Drones from Korea and Denmark as a Potential Sustainable Alternative Food Source: Comparison between Developmental Stages. *Foods*, 9 (4): 389–405.
- Giampieri F, Quiles JL, Orantes-Bermejo FJ, Gasparri M, Forbes-Hernandez TY, Sanchez-Gonzalez C, Llopis J, Rivas-Garcia, L, Afrin S, Varela-Lopez A, et al., 2018a. Are By-products from Beeswax Recycling Process a New Promising Source of Bioactive Compounds with Biomedical Properties?. *Food and Chemical Toxicology*, 112: 126–133.
- Giampieri F, Gasparri M, Forbes-Hernández TY, Manna PP, Zhang J, Reboredo-Rodríguez P, Cinciosi D, Quiles JL, Torres Fernandez-Pinar C, Orantes-Bermejo FJ, et al., 2018b. Beeswax by-products Efficiently Counteract the Oxidative Damage Induced by an Oxidant Agent in Human Dermal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Science*, 19 (9): 2842–2856.
- Gilliam M, 1979. Microbiology of Pollen and Bee Bread: The Yeasts. *Apidologie*, 10 (1): 43–53.

- Gokani T, 2014. Ayurveda-the Science of Healing. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 54 (6): 1103–1106.
- Gönül S, 2016. Polen Fermentasyonunun Fenolik Bileşiklerin Biyoyararlılığı ve Profilleri Üzerindeki Etkisi, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Grange JM, Davey RW, 1990. Antibacterial Properties of Propolis (Bee Glue). Journal of the Royal Society of Medicine, 83 (3): 159–160.
- Grassberger M, Sherman RA, Gileva O, Kim CM, Mumcuoglu KY, 2013. Biotherapy-history, Principles and Practice. Springer, Dordrecht Heidelberg, New York, London, UK.
- Guo H, Ekusa A, Iwai K, Yonekura M, Takahata Y, Morimatsu F, 2008. Royal Jelly Peptides Inhibit Lipid Peroxidation in Vitro and in Vivo. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 54 (3): 191–195.
- Gülmez Y, Aydın A, Can İ, Tekin Ş, Cacan E, 2017. Cellular Toxicity and Biological Activities of Honey Bee (*Apis mellifera* L.) Venom. Marmara Pharmaceutical Journal, 21 (2): 251–260.
- Güney F, 2010. Isıtma ile Balın Yapısında Meydana Gelen Olumsuz Değişiklikler. Orduda Gıda Güvenliği, 11: 30–34.
- Güney F, Yılmaz M, 2013. Propolisin Kimyasal İçeriği ile Antibakteriyel, Antiviral, Antitümör, Antifungal ve Antioksidan Aktivitesi. Arıcılık Araştırma Dergisi, 10: 25–28.
- Gür N, Digrak M, Cobanoglu D, Dilsiz N, 2001. Melitopalynological and Antimicrobial Properties of Honeys from Elazig (E Turkey). Acta Botanica Hungarica Hungary, 4 (3–4): 311–317.
- Haddadin SY, Haddadin J, Benguiar R, 2012. The Effect of Royal Jelly on Growth and Shortchain Acid Production of Probiotic Bacteria and Activity of Bacterial Procarcinogenic Enzymes in Rat Faeces. Polish Journal of Food and Nutrition Science, 62 (4): 251–258.
- Haghdooost NS, Salehi TZ, Khosravi A, Sharifzadeh A, 2016. Antifungal Activity and Influence of Propolis against Germ Tube Formation as a Critical Virulence Attribute by Clinical Isolates of *Candida albicans*. Journal de Mycologie Medicale, 26 (4): 298–305.
- Hannula J, Dogan B, Slots J, Okte E, Asikainen S, 2001. Subgingival Strains of *Candida albicans* in Relation to Geographical Origin and Occurrence of Periodontal Pathogenic Bacteria. Oral Microbiology and Immunology, 16 (2): 113–118.
- Haroun MI, 2006. Türkiye’de Üretilen Bazı Çiçek ve Salgı Ballarının Fenolik Asit ve Flavonoid Profilinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S, 2007. Royal Jelly and its Unique Fatty Acid, 10-Hydroxy-Trans-2-Decenoic Acid, Promote Neurogenesis by Neural Stem/Progenitor Cells in Vitro. *Biomedical Research*, 28 (5): 261–266.
- Hegazi AG, Abd El Hady FK, Abd Allah FA, 2000. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of European Propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 55 (1–2): 70–75.
- Hepburn HR, Bernard RTF, Davidson BC, Muller WJ, Lloyd P, Kurstjens SP, 1991. Synthesis and Secretion of Beeswax in Honeybees. *Apidologie*, 22 (1): 21–36.
- Hepburn HR, Pirk CWW, Duangphakdee O, 2014. Honeybee Nests. Composition, Structure, Function. Springer, 978 (3): 642–648.
- Hepşen İF, Tilgen F, Er H, 1996. Propolis: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 3 (4): 386–391.
- Hicks MJ, Carter AB, Rossmann SN, Demmler GJ, Simon CL, Cron SG, Flaitz CM, Shearer WT, Kline MW, 1998. Detection of Fungal Organisms in Saliva From HIV-infected Children: A Preliminary Cytologic Analysis. *Pediatric Dentistry*, 20 (3): 162–168.
- Hofmann, U, Holst H, Schlosser E, 1989. Studies of the Effect of Plant Protection Agents on the Susceptibility of Grapevines to *Plasmonara Viticola* 2. Results of an Infection Trial. *Wein-Wissenschaft*, 44: 61–65.
- Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA, 2013. Cytolytic Nanoparticles Attenuate HIV-1 Infectivity. *Antiviral Therapy*, 18 (1): 95–103.
- Howell J, Champie C, 1981. Market and Industrial Aspects of Bee Pollen. *American Bee Journal*, 121 (1981): 817–819.
- Hu H, Zheng X, Hu H, 2012. Chemical Composition, Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activity of the Essential Oil from the Leaves of *Acanthopanax leucorrhizus* (Oliv.) Harms. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34 (2): 618–623.
- Hudz N, Yezerska O, Grygorieva O, Brindza J, Felsöciová S, Kačániová M, Wieczorek PP, 2019. Analytical Procedure Elaboration of Total Flavonoid Content Determination and Antimicrobial Activity of Bee Bread Extracts. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76 (3): 439–452.
- Hurwitz I, Forshaw A, Yacisin K, Ramalho-Ortigao M, Satoskar A, Durvasula R, 2014. Paratransgenic Control of Leishmaniasis: New Developments. In Book: Pathogenesis of Leishmaniasis (eds: Satoskar A, Durvasula R.). Springer Science & Business Media, New York.
- Ialomiteanu M, Daghe V, Nicolau N, Radulescu M, 1976. Behandlung von Hepatitiden mit Pollen und Bienenbrot Neues in der Apitherapie. *Apimondia*, 292–302.

- Iliesiu NV, 1980. Apilarnil. The 8th Biologically Active Apicultural Product. Apicultura in Romania, 55 (12): 4–7.
- Iliesiu NV, 1991. Apicultura Contemporana se Orienteaza Spre Diversificarea Productiei Apicole si Rentabilizarea ei; Un Potential Apicol cu Perspective de Valorificare: Larvele, in Apilarnil. Editura Apimondia, Bucuresti, p. 23.
- Ioshida MDM, Young MCM, Lago JHG, 2010. Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oil from Brazilian Propolis. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 13 (5): 633–637.
- Isidorov V, Bagan R, Bakier S, Swiecicka I, 2015. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Polishher Bee Honeys. Food Chemistry, 171: 84–88.
- Isidorov VA, Bakier S, Stocki M, 2016. GC-MS Investigation of the Chemical Composition of Honeybee Drone and Queen Larvae Homogenate. Journal of Apicultural Science, 60 (1): 111–120.
- Ivanišová E, Kačániová M, Frančáková H, Petrová J, Hutková J, Brovaskyi V, Musilová J, 2015. Bee Bread–Perspective Source of Bioactive Compounds for Future. Potravinárstvo Slovak Journal of Food Science, 9 (1): 592–598.
- Iwasaki M, 1990. Propolis-Containing Antibiotic Ointments for Atopic Dermatitis Treatment. Japanese Patent, No. 02 142 734 [90 142 734].
- Jeffrey AE, Echazarreta CM, 1996. Medicinal Uses of Honey. Revista Biomedica, 7 (1): 43–49.
- Jug M, Končić, MZ, Kosalec I, 2014. Modulation of Antioxidant, Chelating and Antimicrobial Activity of Poplar Chemo-Type Propolis by Extraction Procures. LWT Food Science and Technology, 57 (2): 530–537.
- Kačániová M, Vuković N, Chlebo R, Haščík P, Rovna K, Cubon J, Malgorzata D, Pasternakiewicz A, (2012). The Antimicrobial Activity of Honey, Bee Pollen Loads and Beeswax from Slovakia. Archives of Biological Sciences, 64 (3), 927–934.
- Kanbur M, Eraslan G, Beyaz L, Silici S, Liman BC, Altinordul S, Atasever A, 2009. The Effects of Royal Jelly on Liver Damage Induced by Paracetamol in Mice. Experimental and Toxicologic Pathology, 61 (2): 123–132.
- Karaaslan E, Derebaşı E, 2018. <https://slideplayer.biz.tr/slide/2721038/> (Erişim Tarihi: 15.12.2021).
- Karabagias IK, Badeka A, Kontakos S, Karabournioti S, Kontominas MG, 2014. Characterization and Classification of *Thymus capitatus* (L.) Honey according to Geographical Origin Based on Volatile Compounds, Physicochemical Parameters and Chemometrics. Food Research International, 55: 363–372.

- Karabağ K, Dinç H, Selçuk M, 2010. Arı Sütünün İnsan Sağlığı İçin Önemi. Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu, 21–22 Ekim, Düzce.
- Karadal F, Yıldırım Y, 2012. Balın Kalite Nitelikleri, Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi. Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 9 (3): 197–209.
- Karaman MR, Artık N, Küçükersan K, Halıcı Z, Çelik M. 2017. <https://www.gida2000.com/wp-content/uploads/2017/12/Sa%C4%9Fl%C4%B1kl%C4%B1-Beslenme-ve-Apiterapi-%C4%B0%C3%A7in-De%C4%9Ferli-Bir-Ar%C4%B1-%C3%9Cr%C3%BCn%C3%BC-Perga.pdf> (Erişim Tarihi: 28.01.2021).
- Karaman MR, 2019. Sporcularda Arı Ürünleri ile Doğal Performans ve Sağlıklı Yaşam. 2. Uluslararası Herkes İçin Spor ve Wellness Kongresi, 25-28 Nisan 2019, Antalya, s. 550–558.
- Karlıdağ S, Keskin M, Keskin Ş, Özkök A, Karabulut E, Akyol A, Yılmaz İ, 2021. Doğal ve Fermente Polenin Biyokimyasal Karakterizasyonu. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 9 (3): 1094–1104.
- Kartal M, Yıldız S, Kaya S, Kurucu S, Topçu G, 2003. Antimicrobial Activity of Propolis Samples from Two Different Regions of Anatolia. Journal of Ethnopharmacology, 86 (1): 69–73.
- Katircioglu H, Mercan N, 2006. Antimicrobial Activity and Chemical Compositions of Turkish Propolis from Different Regions. African Journal of Biotechnology, 5 (11): 1151–1153.
- Kawakami H, Goto SG, Murata K, 2017. Isolation of Biologically Active Peptides from the Venom of Japanese Carpenter Bee, *Xylocopa appendiculata*. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, 23: 29–40.
- Kawamura J, 1961. Influence of Geleeroyale on Embryos. Journal of Show a Medical Association, 20: 1465–1471.
- Kaya F, 2008. Structure of Beekeeping in Ağrı and Evaluation Status. The Journal of Social Sciences Institute of Ataturk University, 12 (2): 35–55.
- Kaya EG, Özbilge H, Albayrak S, 2012. Kayseri Propolisinin Etanolik Ekstraktının Antimikrobiyal Aktivitesi. Selçuk Tıp Dergisi, 28 (4): 209–212.
- Kaya F, 2016. Ağrı İlinin Eğitim Coğrafyası. İl Kültür ve Turizm Yayınları, Ağrı.
- Kedzia A, 1986. Effect of Ethanol Extract of Propolis (EEP) on Anaerobic Bacteria. Herba Polonica, 32 (1): 53–58.
- Kędzia B, Hołderna–Kędzia E, 2005. Biological Properties and Therapeutic Action of Bee Pollen. Postępy Fitoterapii, 3–4: 103–108.
- Kelle I, 2007. Apiterapi. Dicle Tıp Dergisi, 34 (4): 311–315.

- Khalil MI, Moniruzzaman M, Boukraâ L, Benhanifia M, Islam MA, Islam MN, Sulaiman SA, Gan SH, 2012. Physicochemical and Antioxidant Properties of Algerian Honey. *Molecules*, 17 (9): 11199–11215.
- Kilicoglu B, Kismet K, Koru O, Tanyuksel M, Oruc MT, Sorkun K, Akkus MA, 2006. The Scolicidal Effects of Honey. *Advances in Therapy*, 23 (6): 1077–1083.
- Kim MK, Lee SH, Shin JY, Kim KS, Cho NG, Rhim TJ, 2007. The Effects of Bee Venom and Sweet Bee Venom to the Preadipocyte Proliferation and Lipolysis of Adipocyte, Localized Fat Accumulation. *Journal of Pharmacopuncture*, 10 (3): 5–19.
- Kim JE, Kim SG, Kang SJ, Kim DI, Koo HY, Kim SY, Kim YH, Choi YS, 2017. Nutrient Source Analysis and Functional Investigation for the Use of Drone Pupae. In *Proceedings of the 32th Conference of the Apicultural Society of Korea*, Andong, Korea, 15–16 March, p. 57.
- Kim JE, Kim DI, Koo HY, Kim HJ, Kim SY, Lee YB, Kim JS, Kim HH, Moon JH, Choi YS, 2020a. Analysis of Nutritional Compounds and Antioxidant Effect of Freeze-dried Powder of the Honey Bee (*Apis mellifera* L.) Drone (pupal stage). *Korean Journal of Applied Entomology*, 59 (3): 265–275.
- Kim HY, Woo SO, Kim SG, Choi HM, Moon HJ, Han SM, 2020b. Antioxidant and Antihyperglycemic Effects of Honeybee Drone Pupae (*Apis mellifera* L.) Extracts. *Journal of Apiculture*, 35 (1): 33–39.
- Kimoto T, Aga M, Hino K, Koya-Miyata S, Yamamoto Y, Micallef MC, Kurimoto M, 2001. Apoptosis of Humanleuke Miacellsinducebyartepillin C, an Active Ingredient of Brazilian Propolis. *Anticancer Research*, 21 (1A): 221–228.
- Koc AN, Silici S, Ercal BD, Kasap F, Hörmet-Öz HT, Mavus-Buldu H, 2009. Antifungal Activity of Turkish Honey against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp: An in Vitro Evaluation. *Sabouraudia*, 47 (7): 707–712.
- Koç AN, Silici S, Kasap F, Hörmet HTO, Buldu HM BD, 2011. Antifungal Activity of the Honeybee Products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp.. *Journal of Medicinal Food*, 14 (1–2): 128–134.
- Kogalniceanu S, Lancrajan I, Ardelean G, 2010. Changes of the Glucidic Metabolism Determined by the Physical Effort of the Treatment with the Aslavital and Apilarnil. *Journal Medical Aradean*, 3: 33–41.
- Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M, 2004. Royal Jelly Inhibits the Production of Proinflammatory Cytokines by Activated Macrophages. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68 (1): 138–145.

- Kokuludağ A, 2015. Arı Zehiri İçeriği ve Tıbbi Özellikleri. İçinde: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), Sidas, İzmir, s. 147–151.
- Komosinska-Vassev K, Olczyk P, Kazmierczak J, Mencner L, Olczyk K, 2015. Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015: 1–6.
- Korkmaz A, Öztürk C, 2010. Arı Sütü. T.C. Samsun Valiliği, İl Tarım Müdürlüğü, Çiftçi Eğitim ve Yayın Şubesi Yayını, Samsun.
- Korkmaz A, Korkmaz V, 2015. Arı Zehri Üretimi ve Apiterapi. Samsun İli Arı Yetiştiricileri Birliği, Samsun.
- Korkmaz A, 2017. Anlaşılabilir Arıcılık. Gıda, Tarım ve Hayvancılık İl Müdürlüğü, Samsun.
- Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir-Knežević, S, 2005. Flavonoid Analysis and Antimicrobial Activity of Commercially Available Propolis Products. Acta Pharmaceutica, 55 (4): 423–430.
- Kovalik PV, 1979. The Use of Propolis in the Treatment of Patients with Chronic Fungal Sinusitis. Vestnik Otorindaringologii, 6: 60–62.
- Krell R, 1996. Value-added Products from Bee Keeping. FAO Agricultural Services Bulletin, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma, Italy.
- Krol W, Scheller, S, Shani, J, Pietsz, G, Czuba Z, 1993. Synergistic Effect of Ethanolic Extract of Propolis and Antibiotics on the Growth of *Staphylococcus aureus*. Arzneimittelforschung, 43 (5): 607–609.
- Kubina R, Kabała-Dzik A, Dziedzic A, Bielec B, Wojtyczka RD, Bułdak RJ, Szaflarska-Stojko E, 2015. The Ethanol Extract of Polish Propolis Exhibits Anti-proliferative and/or Proapoptotic Effect on HCT 116 Colon Cancer and Me45 Malignant Melanoma Cells in Vitro Conditions. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 24 (2): 203–212.
- Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S, 1999. Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity of Propolis of Different Geographic Origin. Journal of Ethnopharmacology, 64 (3): 235–240.
- Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T, 2004. Antioxidant Activity of Propolis of Various Geographic Origins. Food Chemistry, 84 (3): 329–339.
- Kumova U, 1986. Ballarda Kalite Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 1 (3): 12–25.
- Kuncic MK, Jaklic D, Lapanje A, Gunde-Cimerman N, 2012. Antibacterial and Antimycotic Activities of Slovenian Honeys. British Journal of Biomedical Science, 69 (4): 154–158.

- Kurtoglu AB, Yavuz R, Evrendilek GA, 2014. Characterisation and Fate of Grayanotoxins in Mad Honey Produced from *Rhododendron ponticum* Nectar. *Food Chemistry*, 161: 47–52.
- Kutluca S, Genç F, Korkmaz A, 2008. Propolis. Samsun Valiliği İl Tarım Müdürlüğü, Samsun.
- Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A, 2007. Bir Yıl İçerisinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29 (2): 115–119.
- La Torre A, Guccione M, Imbroglini G, 1990. Preliminary Observations on the Action of Propolis Based Preparations against *Botrytis cinerea* Pers. on Strawberries. *Apicoltura*, 6: 169–177.
- Lee SB, 2016. Antifungal Activity of Bee Venom and Sweet Bee Venom against Clinically Isolated *Candida albicans*. *Journal of Pharmacopuncture*, 19 (1): 45–50.
- Lercker G, Caboni MF, Vecchi MA, Sabatini AG, Nanetti A, 1992. Caratterizzazione dei Principali Costituenti Della Gelatina Reale. *Apicoltura*, 8: 11–21.
- Lewis PA, Wright K, Webster A, Steer M, Rudd M, Doubrovsky A, Gardner G, 2012. A Randomized Controlled Pilot Study Comparing Aqueous Cream with A Beeswax and Herbal Oil Cream in The Provision of Relief From Postburn Pruritis. *Journal of Burn Care & Research*, 33 (4): e195–e200.
- Liebelt RA, Lyle D, Walker J, 1994. Effects of Bee Pollen Diet on the Growth of the Laboratory Rat. *American Bee Journal*, 139 (5): 390–395.
- Lindenfelser LA, 1967. Antimicrobial Activity of Propolis. *American Bee Journal*, 107: 90–92.
- Loper GM, Standifer LN, Thompson MJ, Gilliam M, 1980. Biochemistry and Microbiology of Bee-collected Almond (*Prunus dulcis*) Pollen and Bee Bread. *Apidologie*, 11 (1): 63–73.
- Lucas VS, 1993. Association of Psychotropic Drugs, Prevalence of Denture-related Stomatitis and Oral Candidosis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 21 (5): 313–316.
- Madejczyk M, Baralkiewicz D, 2008. Characterization of Polish Rape and Honeydew Honey According to Their Mineral Contents Using ICP-MS and F-AAS/AES. *Analytica Chimica Acta*, 617 (1–2): 11–17.
- Mansour MA, 2002. Epithelial Corneal Oedema Treated with Honey. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 30 (2): 149–150.
- Manyi-Loh CE, Clarke AM, Ndip RN, 2011. An Overview of Honey: Therapeutic Properties and Contribution in Nutrition and Human Health. *African Journal of Microbiology Research*, 5 (8): 844–852.
- Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova VS, De Castro SL, Dantas AP, Valente PHM, Paulino N, 2001. Phenolic Compounds from Brazilian Propolis with Pharmacological Activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 74 (2): 105–112.

- Mărgăoan R, Mărghitaş LA, Dezmirean DS, Bobiş O, Bonta V, Cătană C, Mureşan CI, Margin MG, 2017. Comparative Study on Quality Parameters of Royal Jelly, Apilarnil and Queen Bee Larvae Triturate. Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies, 74 (1): 51–58.
- Mărgăoan R, Chirilă F, Cornea-Cipcigan M, 2021. Bee Pollen Methanolic Extracts: Total Polyphenols Content and Antibacterial Activity. Scientific Papers: Series D, Animal Science-The International Session of Scientific Communications of the Faculty of Animal Science, 64 (1): 454–461.
- Marghitas LA, Stanciu OG, Dezmirean DS, Bobis O, Popescu O, Bogdanov S, Campos MG, 2009. Invitro Antioxidant Capacity of Honey Bee-collected Pollen of Selected Floral Origin Harvested from Romania. Food Chemistry, 115: 878–883.
- Markham KR, Mitchell KA, Wilkins AL, Daldy JA, Lu Y, 1996. HPLC and GC-MS Identification of the Major Organic Constituents in New Zealand Propolis. Phytochemistry, 42 (1): 205–211.
- Markiewicz-Żukowska R, Naliwajko SK, Bartosiuk E, Moskwa J, Isidorov V, Soroczyńska J, Borawska MH, 2013. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Beebread, and Its Influence on the Glioblastoma Cell Line (U87MG). Journal of Apicultural Science, 57 (2): 147–157.
- Mateescu C, 2018. http://www.erzurumaricilarbirligi.org/FileUpload/ks69026/File/ari_zehiri.pdf (Erişim Tarihi: 15.12.2021).
- Matsuka M, Watabe N, Takeuchi K, 1973. Analysis of the Food of Larval Drone Honeybees. Journal of Apicultural Research, 12 (1): 3–7.
- Matsuno T, Chen C, Basnet P, 1997. A Tumoricidal and Antioxidant Compound Isolated from an Aqueous Extract of Propolis. Medical Science Research, 25 (9): 583–584.
- Mayda N, Özkök A, Bayram NE, Gerçek YC, Sorkun K, 2020. Bee Bread and Bee Pollen of Different Plant Sources: Determination of Phenolic Content, Antioxidant Activity, Fatty Acid and Element Profiles. Journal of Food Measurement and Characterization, 14 (4): 1795–1809.
- Mayer FL, Wilson D, Hube B, 2013. *Candida albicans* Pathogenicity Mechanisms. Virulence, 4 (2): 119–128.
- McKibben J, Engeseth NJ, 2002. Honey as a Protective Agent against Lipid Oxidation in Ground Turkey. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50 (3): 592–595.
- Melliou E, Chinou I, 2005. Chemistry and Bioactivity of Royal Jelly from Greece. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53 (23): 8987–8992.

- Mercan M, Yuksekdağ ZN, Yılmaz M, Celik G, Beyatlı Y, 2002. Çeşitli İllerden Toplanan Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesinin İncelenmesi. *Mellifera*, 2 (4): 22–25.
- Meresta L, Meresta T, 1985. An Attempt to Use Propolis Extract in the Treatment of Mastitis of Cows. *Medycyna Weterynaryjna*, 41 (8): 489–492.
- Meresta, T, Meresta L, 1988. Sensitivity of Bacillus Larvae to an Extract of Propolis in Vitro. *Medycyna Weterynaryjna*, 44 (3): 169–170.
- Metzner J, Bekemeier H, Paintz M, Schneidewind E, 1979. On the Antimicrobial Activity of Propolis and Propolis Constituents (Author's Transl). *Die Pharmazie*, 34 (2): 97–102.
- MFDS, 2020. Status of Temporary Recognition of Standards and Specifications for Food Ingredients. 44. Honeybee Drone Pupae (*Apis mellifera* L.). Ministry of Food and Drug Safety. <https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/boardDetail.do> (Erişim Tarihi: 04.08.2021).
- Mısırlıoğlu A, Gök S, Gül AE, Kılıç G, Aköz T, 2006. Saflaştırılmış Balmumunun İmplant Materyali Olarak Biyolojik Etkileri (DeneySEL Çalışma). *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 26: 251–245.
- Milena L, Leifertova I, Baloun I, 1989. Fungistatic Effect of Propolis. *Folia Pharmacy University Carol Davila*, 13: 29–44.
- Mirshafie A, 2007. Venom Therapy in Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*, 3 (3): 353–361.
- Mirzoeva OK, Grishanin RN, Calder PC, 1997. Antimicrobial Action of Propolis and Some of Its Components: The Effects on Growth, Membrane Potential and Motility of Bacteria *Microbiological Research*, 152: 239–246.
- Mohammadzadeh S, Shariatpanahi M, Hamedı M, Ahmadkhaniha R, Samadi N, Ostad SN, 2007. Chemical Composition, Oral Toxicity and Antimicrobial Activity of Iranian Propolis. *Food Chemistry*, 103: 1097–1103.
- Mohdahlı AA, Mahmoud AA, Roby MHH, Smetanska I, Ramadan MF, 2015. Phenolic Extract from Propolis and Bee Pollen: Composition, Antioxidant and Antibacterial Activities. *Journal of Food Biochemistry*, 39 (5) : 538–547.
- Molan PC, 1992. The Antibacterial Activity of Honey: 2. Variation in the Potency of the Antibacterial Activity. *Bee World*, 73 (2): 59–76.
- Molan PC, 1997. Honey as an Antimicrobial Agent. In Book: *Bee Products*, Springer, Boston, MA, p. 27–37.
- Molan PC, 2006. The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 5 (1): 40–54.

- Morais M, Moreira L, Feas X, Estevinho LM, 2011. Honeybee-Collected Pollen from Five Portuguese Natural Parks: Palynological Origin, Phenolic Content, Antioxidant Properties and Antimicrobial Activity. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (5): 1096–1101.
- Moreno MIN, Isla MI, Sampietro AR, Vattuone MA, 2000. Comparison of the Free Radical-Scavenging Activity of Propolis from Several Regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*, 71 (1–2): 109–114.
- Moussa A, Nouredine D, Saad A, Abdelmelek M, Abdelkader B, 2012. Antifungal Activity of Four Honeys of Different Types from Algeria against Pathogenic Yeast: *Candida albicans* and *Rhodotorula* sp.. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (7): 554–557.
- Mujica MT, Finquelievich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA, 2004. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in Clinical Samples During 1999–2001. *Revista Argentina de Microbiologia*, 36 (3): 107–112.
- Mundo MM, PadillaZakour OI, Worobo RW, 2004. Growth Inhibition of Foodborne Pathogens and Food Spoilage Organisms by Select Raw Honeys. *International Journal of Food Microbiology*, 97 (1): 1–8.
- Mutlu C, Erbaş M, Arslan Tontul S, 2017. Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*, 15 (1): 75–83.
- Mutlu Sariguzel F, Berk E, Koc AN, Sav H, Demir G, 2016. Antifungal Activity of Propolis Against Yeasts Isolated from Blood Culture: In Vitro Evaluation. *Journal of Clinical Labarotary Analysis*, 30 (5): 513–516.
- Nagai T, Inoue R, 2004. Preparation and the Functional Properties of Water Extract and Alkaline Extract of Royal Jelly. *Journal of Food Chemistry*, 84 (2): 181–186.
- Nagai T, Nagashima T, Myoda T, Inoue R, 2004. Preparation and Functional Properties of Extracts from Bee Bread. *Food/Nahrung*, 48 (3): 226–229.
- Nagai T, Nagashima T, Suzuki N, Inoue R, 2005. Antioxidant Activity and Angiotensin I-converting Enzyme Inhibition by Enzymatic Hydolysates from Bee Bread. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 60 (1–2): 133–138.
- Nakajin S, Okiyama K, Yamashita S, Akiyama Y, Shinoda, M, 1982. Effect of Royal Jelly on Experimental Hypercholesterolemia in Rabbits. *Shoyakugaku Zasshi*, 36: 65– 69.
- Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yuki Yoshi A, Tachibana H, Yamada K, 2007. Effect of Royal Jelly on Bisphenol A-induced Proliferation of Human Breast Cancer Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71 (1): 253–255.

- Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA, 2001. Healing of an MRSA-colonized, Hydroxyurea-induced Leg Ulcer with Honey. *Journal of Dermatological Treatment*, 12 (1): 33–36.
- Navarro-Hortal MD, Orantes-Bermejo FJ, Sanchez-Gonzalez C, Varela-Lopez A, Giampieri F, Torres Fernandez-Pinar C, Quiles JL, 2019. Industrial-scale Decontamination Procedure Effects on the Content of Acaricides, Heavy Metals and Antioxidant Capacity of Beeswax. *Molecules*, 24 (8): 1518–1531.
- NCCLS, 2002. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M27-A2 (ISBN 1-56238-469-4), Wayne, PA, USA.
- Nobile CJ, Johnson AD, 2015. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology*, 69: 71–92.
- Obregón Fuentes AM, Rojas Hernández N, 1990. Accion Antimicrobiana de Los Extractos Alcoholicos de Aropoleo. *Revista Cubana de Farmacia*, 24 (1): 34–44.
- Okonenko LB, 1988. *Salmonella* Infections and Propolis. *Zdravookhranenie Kazakhstana*, 1: 55–57.
- Onbaşılı D, Yuvalı Çelik G, Kahraman S, Kanbur M, 2019. Apiterapi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16 (1): 49–56.
- Oroian M, 2013. Measurement, Prediction and Correlation of Density, Viscosity, Surface Tension and Ultrasonic Velocity of Different Honey Types at Different Temperatures. *Journal of Food Engineering*, 119 (1): 167–172.
- Orsi RDO, Sforcin JM, Funari SRC, Fernandes Junior A, Bankova V, 2006. Synergistic Effect of Propolis and Antibiotics on the *Salmonella Typhi*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 37 (2): 108–112.
- Orsi RO, Fernandes A, Bankova V, Sforcin JM, 2012. The Effects of Brazilian and Bulgarian Propolis in Vitro against *Salmonella Typhi* and Their Synergism with Antibiotics Acting on the Ribosome. *Natural Product Research*, 26 (5): 430–437.
- Oršolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Šver L, Basić I, 2005a. Effects of Local Administration of Propolis and Its Polyphenolic Compounds on Tumor Formation and Growth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28 (10): 1928–1933.
- Oršolić N, Terzić S, Sver L, 2005b. Honey-bee Products in Prevention and Therapy of Murine Transplantable Tumours. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85 (3): 363–370.
- Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT, 2001. Antifungal Activity of Propolis on Different Species of *Candida*. *Mycoses*, 44 (9-10): 375–378.

- Othman NH, 2012. Honey and Cancer: Sustainable Inverse Relationship Particularly for Developing Nations-A Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012: 1–10.
- Özan F, 2006. Propolisin Kırık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneyisel Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- Özbek H, 1990. Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Zehri. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 21 (2): 84–100.
- Özcan MM, Ölmez Ç, 2014. Some Qualitative Properties of Different Monofloral Honeys. Food Chemistry, 163: 212–218.
- Özmen N, Alkın E, 2006. Balın Antimikrobiyel Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. Uludağ Arıcılık Dergisi, 6 (4): 155–160.
- Öztürk O, 2010. Arı Ürünlerinin Sağlık Üzerine Etkileri. Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi.
- Öztürk O, 2012. [http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE_Semineri_Prof_Dr_Oguz_Ozturk_sunumu_\(No_13\).pdf](http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE_Semineri_Prof_Dr_Oguz_Ozturk_sunumu_(No_13).pdf) (Erişim tarihi: 20.01.2021).
- Öztürk O, Selçuk MY, 2016. Birinci Basamakta Apiterapi. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 10 (3): 124–125.
- Paola M, Beatrice V, Mosca L, 2013. Bacterial Vaginosis: a Review on Clinical Trials with Probiotics. New Microbiologica, 36 (3): 229–238.
- Paradowska K, Zielińska A, Krawiec N, 2014. Composition and Antioxidant Properties of Colour Fraction Isolated from the Bee Pollen. Postępy Fitoterapii, 4: 209–215.
- Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feas X, Estevinho LM, 2014. Biological Activities of Commercial Bee Pollens: Antimicrobial, Antimutagenic, Antioxidant and Anti-inflammatory. Food and Chemical Toxicology, 63: 233–239.
- Patwardhan B, 2014. Bridging Ayurveda with Evidence-based Scientific Approaches in Medicine. EPMA Journal, 5 (1): 1–7.
- Pavel CI, Marghitas LA, Dezmirean DS, Tomos LI, Bonta V, Sapcaliu A, Buttstedt A, 2014. Comparison between Local and Commercial Royal Jelly-Use of Antioxidant Activity and 10-Hydroxy-2-Decenoic Acid as Quality Parameter. Journal of Apiculture Research, 53 (1): 116–123.
- Pepeljnjak S, Maysinger D, Jalsenjak I, 1982. Effect of Propolis Extract on Some Fungi. Scientia Pharmaceutica, 50 (2): 165–167.

- Pereira AV, de Barros G, Pinto EG, 2016. Melittin Induces in Vitro Death of *Leishmania Infantum* by Triggering the Cellular Innate Immune Response. *Journal of Venomous Animals Toxins Including Tropical Diseases*, 22: 1–8.
- Pernal SF, Currie RW, 2001. The Influence of Pollen Quality on Foraging Behavior in Honeybees (*Apis mellifera* L.). *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 51 (1): 53–68.
- Petri G, Lemberkovics E, Foldvari M, 1988. Examination of Differences Between Propolis (Bee Glue) Produced from Different Floral Environments. *Development in Food Science*, 18: 439–446.
- Pietta PG, Gardana C, Pietta AM, 2002. Analytical Methods for Quality Control of Propolis. *Fitoterapia*, 73 (Suppl., 1): S7–S20.
- Popescu H, Polinigencu C, Atansiu P, Predescu E, 1985. Antiherpes Ointment. Patent Application, Rom. RO 86,003 (Cl. A61 K9/06) 30 Jan.1985, Appl. 108,265, 24 Jul.1982, 2p. (in Chem. Abstr. 1985, 103, 26, # 220838q).
- Poulain FE, Chien CB, 2013. Proteoglycan-mediated Axon Degeneration Corrects Pretarget Topographic Sorting Errors. *Neuron*, 78 (1): 49–56.
- Premratanachai P, Chanchao C, 2014. Review of the Anticancer Activities of Bee Products. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4 (5): 337–344.
- Prytyk E, Dantas AP, Salomao K, Pereira AS, Bankova VS, Castro de SL, Neto FRA, 2003. Flavonoids and Trypanocidal Activity of Bulgarian Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 88 (2–3): 189–193.
- Puleo SL, 1991. Beeswax Minor Components A New Approach. *Cosmetics and Toiletries*, 106 (2): 83–89.
- Raghuraman H, Chattopadhyay A, 2007. Melittin: A Membrane-active Peptide with Diverse Functions. *Bioscience Reports*, 27 (4–5): 189–223.
- Ramadan MF, Ghamdi AA, 2012. Bioactive Compounds and Health Promoting Properties of Royal Jelly: A Review. *Journal of Functional Foods*, 4 (1): 39–52.
- Rodrigues CF, Silva S, Henriques M, 2014. *Candida glabrata*: a Review of its Features and Resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33 (5): 673–688.
- Rojas Herna'ndez NM, Cue'tara Bernal KDL, 1990. Antibiotic Effect of Propolis against Strains of *Staphylococcus aureus* of Human Clinical Origin. *Revista Cubana de Farmacia*, 24 (1): 45–50.

- Rufatto LC, dos Santos DA, Marinho F, Henriques JAP, Ely MR, Moura S, 2017. Red Propolis: Chemical Composition and Pharmacological Activity. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*, 7 (7): 591–598.
- Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, Almeida-Muriadian LB, 2009. Quality and Standardisation of Royal Jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1 (1): 1–6.
- Samaranayake YH, Samaranayake LP, 1994. *Candida krusei*: Biology, Epidemiology, Pathogenicity and Clinical Manifestations of an Emerging Pathogen. *Journal of Medical Microbiology*, 41 (5): 295–310.
- Samy RP, Stiles BG, Franco OL, Sethi G, Lim LHK, 2017. Animal Venoms as Antimicrobial Agents. *Biochemical Pharmacology*, 134: 127–138.
- Sanchis M, Martin-Vicente A, Capilla J, Guarro J, 2016. Antifungal Therapies in Murine Infections by *Candida kefyr*. *Mycoses*, 59 (4): 253–258.
- Santos NdeQ, 2004. A Resistência Bacteriana no Contexto da Infecção Hospitalar. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 13 (spe): 64–70.
- Sardar AH, Das P, Das P, 2015. Development of Antimicrobial Peptide Based Anti-leishmanial Agents: Current Understandings and Future Perspective. In Book: *The Battle against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*, (ed: Méndez-Vilas A,). Formatex Research Center, Badajoz, p. 137–143.
- Sarıkaya E, Sıralı R, Deveci M, 2012. Bal Arılarının Bitki Tercihinde Etkili Olan Faktörler. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 4 (7): 32–33.
- Sarojini BA, 2013. Comparative Clinical Study on Shala Nirryasa and Madhuchishtha in the Management of Padadari. *International Ayurvedic Medical Journal*, 1: 1–7.
- Sattler JAG, De-Melo AAM, Nascimento KSD, Mancini-Filho J, Sattler A, Almeida-Muradian LBD, 2016. Essential Minerals and Inorganic Contaminants (Barium, Cadmium, Lithium, Lead and Vanadium) in Dried Bee Pollen Produced in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Food Science and Technology*, 36 (3): 505–509.
- Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN, 2013. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70 (4): 175–180.
- Sawaya ACHF, Palma AM, Caetano FM, Marcucci MC, da Silva Cunha IB, Araujo CEP, Shimizu MT, 2002. Comparative Study of in Vitro Methods Used to Analyse the Activity of Propolis Extracts with Different Compositions against Species of *Candida*. *Letters in Applied Microbiology*, 35 (3): 203–207.

- Sawczuk R, Karpinska J, Milltyk W, 2019. What Do We Need to Know about Drone Brood Homogenate and What Is Known. *Journal of Ethnopharmacology*, 245: 111581.
- Saxena S, Gautam S, Sharma A, 2010. Physical, Biochemical and Antioxidant Properties of some Indian Honeys. *Food Chemistry*, 118 (2): 391–397.
- Schmidt JO, 1997. *Beeproducts: Chemical Composition and Application*. Springer Science & Business Media, New York, USDA.
- Selçuk M, Dinç H, Karabağ K, 2010. Bal Arısı Zehrinin Biyokimyasal Yapısı ve Tıptaki Yeri. *Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu*, 21–22 Ekim, Düzce.
- Serkedjieva J, Manolova N, Bankova V, 1992. Anti-Influenza Virus Effect of Some Propolis Constituents and Their Analogues (Esters of Substituted Cinnamic Acid). *Journal Natural Products*, 55 (3): 294–297.
- Sforcin JM, Fernandes JA, Lopes CAM, Bankova V, Funari SRC, 2000. Seasonal Effect on Brazilian Propolis Antibacterial Activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 73 (1–2): 243–249.
- Sforcin JM, Fernandes Júnior A, Lopes CAM, Funari SRC, Bankova V, 2001. Seasonal Effect of Brazilian Propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 7 (1): 139–144.
- Sforcin JM, 2007. Propolis and the Immune System: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113 (1): 1–14.
- Sforcin JM, Bankova V, 2011. Propolis: Is There a Potential for the Development of Newdrugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 133 (2): 253–260.
- Shimpi R, Chaudhari P, Deshmukh R, Devare S, Bagad Y, Bhurat MA, 2016. A Review: Pharmacotherapeutics of Bee Venom. *World Journal Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 5 (7): 656–667.
- Shinoda M, Nakajin S, Oikawa T, Sato K, Kamogawa A, Akiyama Y, 1978. Biochemical Studies on Vasodilative Factor in Royal Jelly [in Japanese]. *Yakugaku Zasshi*, 98: 139–145.
- Sıralı R, Cınbıroğlu Ş, Develi ZŞ, 2016. Anadolu Arısı (*Apis mellifera anatoliaca*)’nın Bazı Önemli Özellikleri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 17 (2): 82–92.
- Sidor E, Miłek M, Tomczyk M, Dzugan M, 2021. Antioxidant Activity of Frozen and Freeze-Dried Drone Brood Homogenate Regarding the Stage of Larval Development. *Antioxidants*, 10 (5): 639–645.
- Sig AK, Güney M, Öz Sig Ö, San H, 2019. Bee Venom: a Medical Perspective. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 10 (3): 414–421.

- Silici S, Kaftanoğlu O, 2003. Antimicrobial Analysis of Propolis Samples from Different Regions in Turkey. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 3 (3): 16–18.
- Silici S, Kutluca S, 2005. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Propolis Collected by Three Different Races of Honeybees in the Same Region. *Journal of Ethnopharmacology*, 99 (1): 69–73.
- Silici S, Özkök D, 2009. Bal Arısı Biyolojisi ve Yetiştiriciliği. Eflatun Yayınevi, Ankara.
- Silici S, Güçlü BK, 2010. Yumurtacı Damızlık Japon Bildircin (*Coturnix coturnix japonica*) Rasyonlarına Propolis ve Kafeik Asit Katılmasının Verim ve Kuluçka Performansı ile Yumurta Kalitesi ve Bazı Serum Parametrelerine Etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 19 (2): 140–150.
- Silici S, Ekmekcioğlu O, Kanbur M, Deniz K, 2011. The Protective Effect of Royal Jelly against Cisplatin-induced Renal Oxidative Stress in Rats. *World Journal of Urology*, 29 (1): 127–132.
- Silici S, 2019. Bal Arısı Ürünleri ve Apiterapi. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7 (9): 1249–1262.
- Silici S, 2020a. Bilimsel Gerçeklerle Apiterapi. Akademisyen Kitapevi, 1. Baskı. Ankara.
- Silici S, 2020b. <https://www.profdrsibelsilici.com/perga/> (Erişim Tarihi: 04.08.2021).
- Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G, 2006. Wound Care with Antibacterial Honey (Medihoney) in Pediatric Hematologyoncology. *Support Care in Cancer*, 14 (1): 91–97.
- Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan PC, 2008. Medical Honey for Wound Care-Still the 'Latest Resort'?. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 6 (2): 165–173.
- Simu'th J, Trnovsky J, Jeloskova J, 1986. Inhibition of Bacterial DNA-Dependent RNA Polymerases and Restriction Endonuclease by UV-Absorbing Components from Propolis. *Die Pharmazie*, 41 (2): 131–132.
- Soares de Arruda VA, Viera dos Santos A, Figueiredo Sampaio D, da Silva Araujo E, de Castro Peixoto, AL, Estevinho LM, de Almeida-Muradian LB, 2021. Brazilian Bee Pollen: Phenolic Content, Antioxidant Properties and Antimicrobial Activity. *Journal of Apicultural Research*, 60 (5): 775–783.
- Sobral F, Sampaio A, Falcao S, Queiroz MJ, Calhella RC, Vilas-Boas M, Ferreira IC, 2016. Chemical Characterization, Antioxidant, Anti-inflammatory and Cytotoxic Properties of Bee Venom Collected in Northeast Portugal. *Food Chemistry, and Toxicology*, 94: 172–177.

- Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT, 2007. Therapeutic Application of Anti-arthritis, Pain-releasing, and Anti-cancer Effects of Bee Venom and Its Constituent Compounds. *Pharmacology & Therapeutics*, 115 (2): 246–270.
- Song SY, Jin C, Jung K J, Park E, 2002. Estrogenic Effects of Ethanol and Ether Extracts of Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 82 (2–3): 89–95.
- Sorucu A, 2019. Arı Ürünleri ve Apiterapi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10 (1): 1–15.
- Sosa S, Baricevic D, Cinco M, Padovan D, Tubaro A, Della LR, 1997. Preliminary Investigation on the Anti-inflammatory and Anti-microbial Activities of Propolis. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, 7: 168–171.
- Sönmez R, Altan Ö, 1992. Teknik Arıcılık. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
- Spilioti E, Jaakkola M, Tolonen T, Lipponen M, Virtanen V, Chinou I, Kassi E, Karabournioti S, Moutsatsou P, 2014. Phenolic acid Composition, Antiatherogenic and Anticancer Potential of Honeys Derived from Various Regions in Greece. *PloS ONE*, 9 (4): e94860.
- Stagaciu S, 1999. Apilarnil. Apitherapy Course Notes, Romania, p. 520.
- Standifer LN, 2003. Honey Bee Nutrition Supplemental Feeding. *Beekeeping in the United States Agriculture Handbook*, 335: 39–45.
- Starzyk J, Scheller, S, Szaflarski J, Moskwa M, Stojko A, 1977. Biological Properties and Clinical Application of Propolis. II. Studies on The Antiprotozoan Activity of Ethanol Extract of Propolis. *Arzneimittel-Forschung*, 27 (6): 1198–1189.
- Stepanovic S, Antic N, Dakic I, Svabic-Vlahovic M, 2003. In vitro Antimicrobial Activity of Propolis and Synergism Between Propolis and Antimicrobial Drugs. *Microbiological Research*, 158 (4): 353–357.
- Strant M, Varadi A, Aoşan C, 2016. The APILARNIL and Queen Larvae–Studies, Utilization, Doses, Clinical Cases. Cluj Napoca, Romania.
- Strant M, 2015. http://www.cari.be/medias/abcie_articles/164_produit.pdf (Erişim Tarihi: 12.10.2021).
- Strant M, 2016. Personnal Experiences in Apitherapy. Cluj Napoca, Romania.
- Sunay AE, Samancı T, 2008. Arı Ürünleri Üretimi. BAL-DER Arı Ürünleri ile Sağlıklı Yaşam Platformu Derneği, İstanbul.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, 2002. Biyoistatistik. Hatipoğlu Basım ve Yayım, Ankara.
- Sver L, Orsolic N, Tadic Z, Njari B, Valpotic I, Bašić I, 1996. A Royal Jelly as a New Potential Immunomodulator in Rats and Mice. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 19 (1): 31–38.

- Szulc J, Machnowski W, Kowalska S, Jachowicz A, Ruman T, Steglińska A, Gutarowska B, 2020. Beeswax-Modified Textiles: Method of Preparation and Assessment of Antimicrobial Properties. *Polymers*, 12 (2): 344–359.
- Şahinler N, 2000. Arı Ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. *Mustafa Kemal Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5 (1–2): 139–148.
- Şenbayrak S, 2019. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/09/KLI%CC%87MI%CC%87K-CANDI%CC%87DA-PARAPSI%CC%87LOSI%CC%87S-SUNUMU-26.11.2019-sonnnn_compressed.pdf (Erişim Tarihi: 06.02.2022).
- Takasi Kikuni NB, Schilcher H, 1994. Electron Microscopic and Microcalorimetric Investigations of the Possible Mechanism of the Antibacterial Action of Propolis Povenance. *Planta Medica*, 60 (3): 222–227.
- Tamura S, Kono T, Harada, C, Yamaguchi K, Moriyama T, 2009. Estimation and Characterisation of Major Royal Jelly Proteins Obtained from the Honeybee *Apis merifera*. *Food Chemistry*, 114 (4): 1491–1497.
- Tamura T, Fujii A, Kubayama N, 1985. Effects of Royal Jelly on Experimental Transplantable Tumours. *Proceeding of the XXXth International Congress on Apiculture, Nagoya-Japan*, Apimondia Publication House, Bucharest, p. 474–477.
- Tarakçı C, 2018. *Helicobacter pylori* Karakterizasyonu, Bal ve Propolis Örneklerinin Bakteri ve Üreazı Üzerine İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize.
- Taşbakan MS, Çeviker Y, Başoğlu ÖK, Metin D, Çitim Ş, Taşkiranlar P, Polat SH, Gürgün A, Bacakoğlu F, 2011. Solunum Örneklerinden *Candida* Türlerinin İzole Edilmesinin Prognoza Etkisi. *Türk Toraks Dergisi*, 12: 153–157.
- Tekeoğlu İ, Akdoğan M, 2016. Bal Arısı Zehrinin Tamamlayıcı Tıptaki Güncel Yeri. *Akupunktur Ankara*, 4 (1): 8–14.
- Tekeoğlu İ, Kaleli S, Akdoğan M, 2016. Apiterapi ve Arı Zehiri Akupunktur. *Akupunktur Ankara*, 4 (2): 30–36.
- Temiz A, Şener A, Tüylü AÖ, Sorku K, Salih B, 2011. Antibacterial Activity of Bee Propolis Samples From Different Geographical Regions of Turkey against Two Foodborne Pathogens, *Salmonella Enteritidis* and *Listeria monocytogenes*. *Turkish Journal of Biology*, 35 (4): 503–511.
- TEPGE, 2021. Ürün Raporu Arıcılık. Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü. TEPGE Yayın No: 330, Ankara.

- Tichy J, Novak J, 2000. Detection of Antimicrobials in Bee Products with Activity against Viridans Streptococci. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 6 (5): 383–389.
- Topal E, Strant M, Yücel B, Kösoğlu M, Margaoan R, Dayıoğlu M, 2018. Ana ve Erkek Arı Larvalarının Biyokimyasal Özellikleri ve Apiterapötik Kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 59 (2): 77–82.
- Toth R, Toth A, Vagvolgyi C, Gacser A, 2017. *Candida parapsilosis* Secreted Lipase as an Important Virulence Factor. *Current Protein and Peptide Science*, 18 (10): 1043–1049.
- Tuberoso CIG, Jerkovic I, Sarais G, Congiu F, Marijanovic Z, Kus PM, 2014. Color Evaluation of Seventeen European Unifloral Honey Types by Means of Spectrophotometrically Determined CIE L* Cab* h ab° Chromaticity Coordinates. *Food Chemistry*, 145: 284–291.
- Tulloch AP, 1971. Beeswax: Structure of the Esters and Their Component Hydroxy Acids and Diols. *Chemistry and Physics of Lipids*, 6 (3): 235–265.
- Tunca Rİ, Taşkın A, Karadavut U, 2015. Determination of Bee Products Consumption Habits and Awareness Level in Some Provinces in Turkey. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3 (7): 556–561.
- Tunçel H, 1992. Türkiye’de (1966–1986 Yılları Arasında) Arıcılığa Genel Bir Bakış. *Ankara Üniversitesi Türkiye Coğrafya Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*, 1: 97–126.
- TÜİK, 2014. Hayvansal Üretim İstatistikleri-Arıcılık. Türkiye İstatistik Kurumu, Ankara.
- Uçar M, 2018. Arı Sütünün Diyabet, Tümör Oluşumu ve Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3 (2): 101–112.
- Urcan A, Criste A, Dezmirean D, Bobiş O, Mărghițaș L, Mărgăoan R, Hrinca A, 2018. Antimicrobial Activity of Bee Bread Extracts against Different Bacterial Strains. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, 75 (2): 85–91.
- Uzel A, Sorkun K, Önçağ Ö, Coğulu D, Gençay Ö, Salih B, 2005. Chemical Compositions and Antimicrobial Activities of Four Different Anatolian Propolis Samples. *Microbiological Research*, 160 (2): 189–195.
- Ünal M, Öztürk O, 2020. Knowledge and Opinions about Apitherapy among the Term 1 and Term 6 Medical Students. *Journal of Apicultural Research*, 59 (5): 956–959.
- Vásquez A, Olofsson TC, 2009. The Lactic Acid Bacteria Involved in the Production of Bee Pollen and Bee Bread. *Journal of Apicultural Research*, 48 (3): 189–195.
- Velikova M, Bankova V, Tsvetkova I, Kujumgiev A, Marcucci MC, 2000a. Antibacterial Entkaurene from Brazilian Propolis of Native Stingless Bees. *Fitoterapia*, 71 (6): 693–696.

- Velikova M, Bankova V, Sorkun K, Houcine S, Tsvetkova I, Kujumgiev A, 2000b. Propolis from the Mediterranean Region: Chemical Composition and Antimicrobial Activity. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 55 (9–10): 790–793.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA, 2008. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. *Journal of Food Science*, 73 (9): R117–R124.
- Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D, von Pechmann N, Ludvigsen A, Neumann M, 1998. Antimicrobial Peptides Melittin and Cecropin Inhibit Replication of Human Immunodeficiency Virus 1 by Suppressing Viral Gene Expression. *Journal of General Virology*, 79 (4): 731–740.
- Wang L, Mineshita, Ga I, Shigematsu T, Matsuno T, 1993. Antiinflammatory Effect of Propolis. *Japanese Journal of Pharmacological Therapeutics*, 24: 223–224.
- White JWJ, 1980. Detection of Honey Adulteration by Carbohydrate Analysis. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 63 (1): 11–18.
- Xu S, Feliu M, Lord AK, Lukason DP, Negoro PE, Khan NS, Dagher Z, Feldman MB, Reedy JL, Steiger SN, Tam JM, Soukas AA, Sykes DB, Mansour MK, 2018. Biguanides Enhance Antifungal Activity Against *Candida glabrata*. *Virulence*, 9 (1): 1150–1162.
- Yenigün Koçak B, 2010. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Edirne.
- Yılmaz UC, Bağca BG, Karaca E, Durmaz A, Durmaz B, Aykut A, Kayalar H, Avcı ÇB, Süslüer SY, Gündüz C, Coğulu Ö, 2016. Evaluation of them RNA Profiling and Effectiveness of the Propolis on B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84: 1266–1273.
- Yurtsever N, Sorkun K, 2002. Bal Kalitesine Etki Eden Faktörler. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 3 (2): 28–31.
- Yücel B, Kösoğlu M, 2015. Apiterapide Apilarnil. Arı Ürünleri ve Sağlık. Sıdaş Yayıncılık, İzmir.
- Yücel B, Açıkgöz Z, Bayraktar H, Seremet C, 2011. The Effects of Apilarnil (Drone bee larvae) Administration on Growth Performance and Secondary Sex Characteristics of Male Broilers. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10 (17): 2263–2266.
- Zabaiou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, Lobaccaro JMA, 2017. Biological Properties of Propolis Extracts: Something New from an Ancient Product. *Chemistry and Physics of Lipids*, 207 (Part B): 214–222.

- Zanini S, Marzotto M, Giovinazzo F, Bassi C, Bellavite P, 2014. Effects of Dietary Components on Cancer of the Digestive System. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55 (13): 1870–1885.
- Zanoschi C, Ciobanu C, Verbuta A, Frincu D, 1991. The Efficiency of Some Natural Drugs in the Treatment of Burns. *Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 95 (1–2): 63–65.
- Zeina B, Othman O, Al-Assad S, 1996. Effect of Honey Versus Thyme on Rubella Virus Survival in Vitro. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2 (3): 345–348.
- Zhao H, Zhu M, Wang K, Yang E, Su J, Wang Q, Cheng N, Xue X, Wu L, Cao W, 2020. Identification and Quantitation of Bioactive Components from Honeycomb (*Nidus Vespa*). *Food Chemistry*, 314: 126052.
- Zuluaga CM, Serrato JC, Quicazan MC, 2015. Chemical, Nutritional and Bioactive Characterization of Colombian Bee-Bread. *Chemical Engineering Transactions*, 43: 175–180.

ÖZGEÇMİŞ

██████████'te doğdu. İlköğretim eğitimini ██████████ Okulu'nda, lise eğitimini ██████████'nde tamamladı. 2013 yılında başladığı ██████████ ██████████ Yüksekokulu Yaşlı Bakımı Bölümü'nden 2015 yılında onur derecesi ile mezun oldu. 2015 yılında başladığı ██████████ Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden 2018 yılında mezun oldu. Eylül 2018'de Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Gıda Güvenliği Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 2022 yılında yüksek lisansını tamamlayarak mezun oldu. Yabancı dili İngilizce'dir.

Neşe ÇAĞDAŞ