

## Propolis : Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı

Dr. İbrahim F. Hepşen<sup>1</sup>, Dr. Fikret Tilgen<sup>1</sup>, Dr. Hamdi Er<sup>1</sup>

*Propolis bal arısı tarafından bitkilerden toplanıp kovanda üretilen doğal bir üründür. Flavonoidler ile kafeik asit ve esterleri propolisde en fazla bulunan ve biyolojik olarak aktif bileşenlerdir. Eski yıllardan beri halk hekimleri tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan propolisin antimikrobik, antiinflamatuar, rejeneratif, antioksidan ve antineoplastik etkileri bilimsel çalışmalarla da ispatlanmıştır. Biz hergeçen gün poplaritesi artan ve çok farklı amaçlar için önerilen propolisle ilgili son literatürü gözden geçirdik ve özellikle antiinflamatuar, antioksidan ve antineoplastik etkileriyle, topikal ve sistemik propolisin birçok patolojinin tedavisinde yeni ufuklar açabileceğini dikkatlere sunduk. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(4):386-391]*

**Anahtar Kelimeler:** Propolis, anti-infektif ajanlar, antiinflamatuar, antioksidan, sitostatik

### Propolis : medical properties and ophthalmologic use

*Propolis is a natural hive product which is collected from buds, and produced by honey bee. The major compounds of propolis are flavonoids and caffeic acid esters which are also responsible for biologic activity of propolis. Propolis has been long used by folk medicine. It possesses versatile biologic activities proved on a scientific basis, including antimicrobial, antiinflammatory, regenerative, antioxidant, and cytostatic. We reviewed the current literature for propolis which is being more popular remedy recommended many different purposes. These properties of propolis may be new horizon in the treatment of some pathologies. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(4):386-391]*

**Key Words:** Propolis, antiinfective agents, antiinflammatory, antioxidant, cytostatic

Propolis, bal arıları tarafından kovanda üretilen doğal bir üründür. Çeşitli bitkilerin yaprak, gövde ve tomurcuklarından işçi arılar tarafından toplanıp kovanda biriktirilen propolis keskin ve güzel kokulu, suda erimeyen, acımsı tatta balmumu ve bitki öz suyundan oluşan bir maddedir (1-3).

Arılar propolisi kovanların çatlak ve hasarlanmış yerlerinin tamirinde, dış ortamdan izole edilmesinde, giriş deliklerinin daraltılmasında, dezenfeksiyonunda ve kovanın içine giren zararlı maddeler, mikroorganizmalar ve böceklerin mumyalanarak etkisiz hale getirilmesi işlemlerinde kullanırlar (3,4).

### PROPOLİSİN İÇERİĞİ

Propolisin içerdiği maddelerin çeşidi ve miktarı toplandığı bitkinin türüne göre değişir. Pek çok farklı bitkilerden toplanan ve birçok bileşimin bitki öz suyundan hiç bir değişikliğe uğramadan yapısına katıldığı propolis için en önemli kaynağın Populus Nigra (kara kavak) bitkisi olduğu düşünülmektedir (5). Propolisin kimyasal bileşimi çok kompleks bir yapıya sahiptir. Propolisin yüksek rezolüsyonlu gaz kromatografik incelemesi sonucu toplam 100'den fazla bileşen tesbit edilmiştir (5-7). Propolisin en çok kullanılan formu olan etanolik ekstraktının (EEP) kuru ağırlığının %50'sinden fazlasını fenolik

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

(flavonoidler: flavonlar, flavononlar ve flavonoller) ve ilgili bileşikler (fenolik asitler ve esterleri, kumarinler, ketonlar ve diğerleri) ile en az 4 çeşit kafeik asit esteri (kafeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinnamik asit benzil ester ve kafeik asit fenetil ester -CAPE-) oluşturur (5-8). %25-30 ile flavonoidler EEP'de en fazla miktarda bulunan ve biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Biyolojik olarak flavonoller flavon ve flavononlardan çok daha aktiftir. Galangin, kamferol, kuersetin ve krisin major flavonoidlerdir. İsoalpinin, kamferid, ramnositin, ramnetin, pinosembriin ve pinobanksin ise minor flavonoidlerdir (9-10). Bu bileşiklerin ayrı ayrı kullanımlarına göre flavonol ve flavonların birlikte kullanılması sinerjistik etki elde edilmesini sağlar (9,11).

Lipidler yaklaşık %60.2 oranında propolisde yer alırlar. Bu miktarın %49.09'nu yağ asitleri %50.91'ini ise steroller, hidrokarbonlar ve uzun zincirli alkoller gibi sabunlaşmayan maddeler oluşturur. Palmitik asit ve stearik asit bulunan doymuş yağ asitlerine örnektir. Doymamış yağ asitlerinden de ise nervolik, eicosapentaenoic, araşidonik, oleik, linoleik ve linolenik asitler propolisden izole edilmiştir (1,6).

Propolisin yapısında ayrıca glukoz, fruktoz ve sukroz gibi şekerler (5-7), amino asitler (8), B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C ve E vitaminleri ile bakır, kurşun, demir, molibden, alüminyum, nikel, stronsiyum, vanadium, magnezyum, çinko, manganez ve kalsiyum elementlerinin (2,12) de bulunduğu gösterilmiştir. Liyofilize polifenolik propolisin aköz formunun fiziko-kimyasal özellikleri incelenmiş ve disosiyasyon katsayısı ortalama  $0.2 \times 10^{-4} \text{ mol}^{-1}$ , adsorbsiyon yüzey enerjisi  $2.86 \times 10^3 \text{ k.cal/mol}$  ve doyma noktası ise  $2.2 \times 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$  (%1.0 konsantrasyona eşdeğer) olarak belirlenmiştir (13).

Propolis ve bal her ikisi de doğal bal arısı ürünü olmakla beraber içerik yönünden farklı oldukları bilinmektedir. Ancak iki ürünün hem farklı içeriklerine yönelik hem de tıbbi amaçlı kullanımına yönelik karşılaştırmalı inceleme yapıldığına dair literatüre rastlanmamıştır. Balın glukozdan başka fermentler, organik asitler, mineraller, pek çok vitaminler, folik asit, askorbik asit, keratin, albumin ve antibiyotiklerden oluştuğu bilinmektedir (14,15).

## PROPOLİSİN TIBBİ ÖZELLİKLERİ

Çok eski yıllardan beri propolis halk hekimleri tarafından en çok antiseptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve rejeneratif amaçlarla çeşitli harici ve dahili hastalıkların tedavisinde doğal bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Propolisin antimikrobik (12,16-18), antiinflamatuvar (12,19,20), ve rejeneratif (15,21,22) etkileri yanında immünomodülatör (23), antioksidan (24-27), antimutajenik (28), ve karsinostatik (29-31) etkileri de artık bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Propolisin antimikrobik etkisi bakterileri (12,16), virüsleri (9,17,18), mantarları (12) ve parazitleri (32) kapsamaktadır. Antibakteriyel etkisi özellikle gram (+) koklar ile gram (-) basiller üzerinde gözlenmiştir (33). Propolisin %13'lük aköz ekstraktının in vitro olarak üst solunum yolu enfeksiyonu yapan ajanlara karşı bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır (12,16). Propolisin in vitro olarak besiyerinde antibiyotiklerin etkisini artırarak ve etki sürelerini uzatarak sinerjistik etki gösterdiği tesbit edilmiş olup böyle bir etkileşimin MİC değerini oluşturmak için verilmesi gereken antibiyotik miktarını azalttığı belirlenmiştir. Diğer yandan *Staphylococcus aureus*'un dirençli olduğu antibiyotiklerle kombine edildiğinde bu bakterilerin bu antibiyotiklere halen duyarlı olduğu da görülmüştür (4). Elektronmikroskopik ve mikrokolorimetrik bir çalışmada propolisin bu antibakteriyel etkisini hücre bölünmesini önleyerek meydana getirdiği gösterilmiştir (18).

Propolisin antimikrobik etkinliğinin esas olarak pinosembriin, galangin, pinosilvin ve pinobanksin gibi flavonoidler, sinnamiliden asetik asit, benzil p-kumarat ve kafeik asit esterlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (11,32). Propolis içindeki antibakteriyel etki gösteren maddelerin en önemlisi kafeik asit ve kafeatlarıdır (5). CAPE'in immünomodülatör etki göstererek gram (+) enfeksiyonlara karşı profilaktik olarak etkili olduğu da bildirilmiştir. Sinnamik asit aynı zamanda glukozil transferaz enziminin aktivitesini de inhibe eder. Bu yüzden sinnamik asitin dış çürümelerine karşı propolisteki etkili madde olduğu düşünülmektedir (11).

Propolis in vitro olarak polio virüs, pikarnovirüs ve herpes virüslere karşı çok etkili bulunmuştur. Veziküler stomatit virüsü ile adeno virüse karşı ise daha az etkilidir (17). Flavonoidler propolis içindeki pek çok RNA ve DNA virüsüne karşı etkili olduğu düşünülen en önemli maddelerdir (18). Galangin,

kamferol, kuersetin, luteolin, prosiyanidin ve pelargonidin gibi flavonoidler HSV' e karşı virüsidal etkilidir (9,18). Aynı zamanda HSV-1'e karşı flavonoid bileşikleri arasında sinerjistik etki mevcuttur (9). Antiviral etkiye metoksi flavon, benzoik asit, metil kafeat ve kafeik asit esterlerinin de katkıda bulunabilecekleri ifade edilmektedir (17,18).

Propolisin güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkisinin aynen diklofenakta olduğu gibi doza bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (19). Propolisin antiinflamatuvar etkisini, trombosit agregasyonunu önleyerek, prostoglandinler ve lökotrienler gibi ekazonoidlerin sentezini inhibe ederek ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin salınımını engelleyerek oluşturduğu öne sürülmüştür (19,24-26). Propolisin aköz ekstraktının dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu ve bu enzim üzerindeki etkisinin kısmen kafeik asit esterlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (20,34). Propolis ekstraktı formaldehit ile eklemlerde oluşturulan artrite karşı lokal olarak kullanıldığında belirgin derecede antiinflamatuvar etki göstermiştir. Elde edilen bu antiinflamatuvar etki prednisolonun antiinflamatuvar etkisi ile karşılaştırılmış ve prednisolonun antiinflamatuvar etkisine çok yakın bulunmuştur (12). Antiinflamatuvar etkiler PGE<sub>2</sub> ile oluşan akut ödem ve formaldehit ile oluşturulmuş kronik inflamasyona karşı da gözlenmiştir. Propolisin artrit oluşturulmuş ratlarda ALT ve AST enzimlerinin seviyelerini kısmen düşürdüğü gösterilmiş olup bu etkinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (12).

Propolisin yeni olarak üzerinde durulan ve tartışılan özelliklerinden biride antioksidan etkisidir. Propolisteki temel bileşikler olan flavonoidler ve bunlarla ilgili bileşiklerin serbest radikal temizleme etkisi en fazla olan bileşikler oldukları gösterilmiştir (35). Bazı flavonoidler doymamış yağ asitlerinin peroksi radikalleriyle reaksiyona girip temizleyici görevi görerek lipid peroksidasyonunun başlangıç aşamasına etki edebilirler (24,35). Flavonoidlerin antioksidan etkileri peroksit iyonları, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), singlet oksijen ve lipit peroksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırabilme yeteneklerine bağlanmıştır. Serbest radikallerin temizlenmesi ve ortamdaki uzaklaştırılmasının yanında flavonoidlerin lipo-oksidaz ve siklo-oksidaz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki gösterebilecekleri üzerinde de önemle durulmaktadır (26). Flavonoidler, şalkonlar ve yapısal olarak bağlantılı bileşiklerin imidazol kinolin

ve diğer heterosiklik amin mutajenlerin üzerinde antimutajenik aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir (28). Kafeik asit esterlerinin CAPE ve dihidroksi sinnamil gibi iki lipofilik derivasyonunun mikromolar konsantasyonda 5-lipooksijenaz enzimini inhibe ettiği ve CAPE'in ayrıca insan nötrofillerinde ve ksantin/ksantin oksidaz sisteminde reaktif oksijen üretimini tam olarak bloke ederek antioksidan etki oluşturduğu gösterilmiştir (25,36). Antioksidan etkiyle bu bileşiklerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimini önleyerek muhtemelen katarakt gelişimine karşı da etkili olabileceği üzerinde durulmuştur (25). Major flavonoidlerden güçlü bir antioksidan madde olan kuersetin, doku yenilenmesinin hızlandırılması ve yaşlı hastalarda bazı enzimlerin aktive edilmesi gibi antioksidan özellikler gösterir (26). Galangin, isoalpinin, kamferol, kamferid, ramnositin, ramnetin, isoramnetin, kuersetin, pinosembrin ve pinobanksin gibi antioksidan özelliğindeki flavonoidlerin yanında propolis ekstraktındaki E vitamini, histidin ve redoks aktif bileşiklerinde bu radikalleri temizleme süreci üzerine etkilerinin mevcut olabileceği bildirilmektedir (35).

EPP'in Dufasol-X'teki %1'lik solüsyonu intravenöz olarak verildiğinde karaciğerde ATPaz, süksinil dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz ve asit fosfataz enzimlerini artırdığı görülmüştür (37). Bazı sinamik asit deriveleri potent olarak düşük Km'li mitokondrial dehidrogenaz enzimi inhibitörleridir (38). Yeni olarak propolisin karaciğeri koruyucu etkisinin içerdiği antioksidan etkili maddelere bağlı olduğu belirlenmiştir. Antioksidan etki alkoksi radikaller ve daha az olarak da süperoksite karşı serbest radikal temizleme etkilerinin sonucudur (24). Ayrıca kanserli farelere EPP ile tedavi uygulanması farelerde yaşam süresini artırmış ve fareleri gamma ışınlarına karşı koruduğu bildirilmiştir. Bu iki özellik propolis ekstraktının serbest radikalleri uzaklaştırarak antioksidan etki göstermesine bağlanmıştır (26).

Son yıllarda propolisin önemli biyolojik etkilerinden birinin de karsinostatik etki olduğu farkedilmiştir (29-31,39,40). CAPE'in propolisin karsinostatik etkisinden sorumlu en önemli madde olduğu düşünülmektedir (29). CAPE adenovirüs transforme rat embriyo fibroblastlarının çoğalmasını engeller. Kültür ortamında transforme rat ve insan hücrelerinde apoptozisi uyarak transforme hücrelerin gelişimini yavaşlatır (40). CAPE'nin transforme hücrelere karşı seçici olarak sitostatik etki gösterirken normal fibroblastlara karşı çok az etkili ya

da hiç etkisiz olduğu görülmüştür (30,39,40). Buna ilave olarak insan tümör hücrelerinin de çoğunun çoğalmasını engelleyebilir ve bu etkisini mitojenik uyaran tarafından indüklenen oksidatif süreci engelleyerek meydana getirebilir. Metil kafeat, fenil etil kafeat, ve fenil etil dimetil kafeat gibi kafeik asit esterlerinin üçü de kemoproflaktik etkiye sahiptir. Bu maddelerin her üçünün de azoksi metil ile oluşturulan kolon kanseri üzerine inhibitör etkisi belirlenmiştir. İnsan kolon adeno karsinomunda bu üç kafeik asit esterinin de tirozin protein kinaz enziminin etkisini önemli miktarda engellediği gösterilmiştir. Bu esterlerden kolonda lipojenaz ürünleri ve hidroksi eikosa tetra enoik asit (HETE) oluşumunu en iyi engelleyenler fenil etil kafeat, fenil etil metil kafeat ve fenil etil dimetil kafeattır. Bu esterlerin üçü de doza bağlı olarak HETE oluşumunu güçlü bir şekilde engellerler (41). Yeni bir çalışmada azoksi metil tarafından oluşturulan kolon kanserinin inhibisyonunda fenil etil metil kafeatın, kafeik asit esterleri içinde en etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapısal olarak fenil etil metil kafeata benzeyen curcumin ile de kolon kanseri oluşumu üzerinde aynı etki elde edilmiştir (42).

Propolisin sayılan bu etkilerinin yanında; osteogenetik süreci hızlandırma, kemik, kırık ve dental pulpa gibi değişik dokularda rejenerasyonu artırma, çeşitli enzimlerin aktive edilmesi, immünostimulan ve immünomodülatör etki, vejetatif sinir sistemine halinomimetik etki, hipotansif etki, lokal anestetik etki ve solunum sistemini stabilize edici etki gibi başka etkilere de sahip olduğu çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (2,34).

Propolisin aköz olarak hazırlanmış %15'lik krem jel formu derideki infeksiyon, inflamasyon ve yaralarda kullanılmış, antiinflamatuvar etkinin yanında epitelizasyon sürecinin hızlanmasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (15,21). Ayrıca propolisin deride yara iyileşmesi, yanıklar, iltihabi yaralar, cilt inflamasyonları ve diğer deri hastalıklarında tedavi edici etkisinin de bulunduğu belirtilmiş (2) ve yara iyileşmesinden sorumlu olan en önemli içeriğinin flavonoidler ve fenolik asit bileşikleri olduğu bildirilmiştir (29).

Propolisin yapısında fazlaca bulunan bir aminoasit olan arginin primidin sentezi üzerinden üre miktarını artırır, ayrıca spermatogenez de hızlandırır. Arginin dekarboksilasyonla argamata dönüştüğünde ise mitoz ve protein sentezi artar ve böylece doku rejenerasyonu hızlanır. En fazla bulunan ikinci

aminoasit olan prolin ise kollajen ve elastin sentezinde yer alır (8).

## PROPOLİSİN OFTALMOLOJİK AMAÇLI KULLANIMI

Propolisin oftalmolojik amaçlı kullanımına ait literatürlerin hemen hepsi Doğu Avrupa ve Rusya kaynaklıdır. Propolis ekstraktı topikal formda rejenerasyon sürecini hızlandırmak ve antimikrobial, antiinflamatuvar etkisinden yararlanmak için çeşitli konjonktivitlerde, korneanın bakteriyel enfeksiyonlarında, herpetik keratitte, epidemik keratokonjonktivite, kornea ülserlerinde ve kimyasal ve termal yanıklarda damla veya krem şeklinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (2,21). Bu durumlarda propolisin daha hızlı bir epitelizasyon sağladığı ve korneanın saydamlaşmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (15). Propolisin %0.3-1.0'lik aköz solüsyonunun korneanın kimyasal ve termik yanıklarında ve herpetik keratitte daha etkili olduğu bildirilmiştir (2). Propolisin %1'lik etanolik solüsyonunun ise topikal olarak damlatıldığında göz içi basıncını 4-5 mmHg düşürdüğü ve diğer antiglokom ilaçlarda mevcut olan yan etkilerden hiç birine sahip olmadığı da aynı çalışmada gösterilmiştir (2).

Oftalmik kullanımda propolisten daha çok bal ile yapılmış Doğu Avrupa ve Rusya kaynaklı çalışmalara rastlanmıştır. Taze petek balının 1/3, 1/2 ve 1/1 oranında sulandırılarak hazırlanmış solüsyonu vitaminlerle kombine edilerek topikal olarak kullanıldığında, konjonktivit, blefarokonjonktivit, değişik sebeplere bağlı keratitler, korneanın termik ve kimyasal yanıkları gibi eksternal hastalıkların tedavisindeki olumlu etkisinin yanısıra senil kortikal kataraktın önlenmesinde de başlangıç aşamasında kullanılırsa etkili olduğu bildirilmiştir (14,15). Balın ve bal/propolis karışımının eksternal ve korneal asit yanıklarında deneysel olarak tavşanlarda olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (15). Ekstra kapsüller katarakt ekstraksiyonu sonrası görülen endotel ve epitel distrofilerini tedavi etmek için %10-30 natürel bal topikal olarak günde beş kez uygulanmış ve korneanın saydamlaştığı gözlenmiştir (15). Propolisin bala göre antimikrobiyal, antifungal ve antiinflamatuvar etkilerinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir ve %10-15'lik krem şeklindeki propolis preparatı gözün yüzey hastalıklarında bala göre daha üstün sonuçlar vermiştir (21).

Az sayıda literatür mevcut olmakla beraber oküler yüzeyin inflamasyon ve infeksiyonlarında da faydalı etkileri bildirilmiş ve hatta antioksidan etkisi sebebiyle teorik bazda katarakt gelişimi üzerinde olumlu etkisi olabileceği öne sürülmüştür (2,39).

Sistemik kullanımda var olan güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan etkisinden esinlenerek propolisin intraoküler dokular üzerindeki antiinflamatuvar etkisi tarafımızdan araştırılmış ve bu amaçla tavşanda oluşturulan deneysel üveit modelinde hem topikal hem de subkonjonktival yolla verilen EEP'in özellikle arka segment enflamasyon bulgularını baskılamada aynı yolla verilen prednizolondan daha etkili olduğu bulunmuştur (basılmamış veriler). Yine lipoksijenaz ve siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etkiye sahip propolisin korneada neovaskülarizasyon gelişimi üzerine baskılayıcı olabileceği tezinden yola çıkılarak tavşan kornealarında yapılan başka bir çalışmamızda (basılmamış veriler) propolisin topikal olarak kullanılan aköz formunun kontrol grubuna göre anlamlı, deksametazona da eşdeğer derecede neovaskülarizasyonu baskıladığı tarafımızdan gözlenmiştir. Bu etki, kısmen propolisin ekazonoid sentezini önlemesine bağlanabilir.

Sonuç olarak, özellikle güçlü antiinflamatuvar, antioksidan ve antineoplastik etkileriyle propolis ekstraktlarının topikal ve sistemik kullanımıyla birçok patolojinin tedavisinde yeni ufuklar açabileceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

- Dığrak M, Yılmaz Ö, Çelik S, Yıldız S. Propolisteki yağ asitleri ve antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. Gıda 1995; 20 (4): 249-55.
- Ivanov DF, Tikonov AI, Krivenchuk PE, Liurskaia FV. Propolis and its clinical usage. Oftolmol Zh 1973; 28(2): 104-7.
- Kayral N. Yeni Teknik Arıcılık; 5. baskı. İstanbul: Anka Ofset A.Ş. 1989; 13-4.
- Krol W, Scheller S, Shani J, Pietsz G, Czubaz. Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of staphylococcus aureus. Arzneimittelforschung 1993; 43(5): 607-9.
- Bankova V, Dylgerov A, Popov S, Evstatieva L, Kuleva L, Pureb O, Zamjansan Z. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin. Apidologie 1992; 23: 79-85.
- Greenaway W, Scaysbrook T, Whatley FR. The analysis of bud exudate of populus X euramericana, and of propolis, by gas chromatography-mass spectrometry. Proc R Soc Lond B 1987; 232: 249-72.
- Garcia-Viguera C, Ferreres F, Tomas-Barberan FA. Study of Canadian propolis by GC-MS and HPLC. Z Naturforsch 1993; 48: 731-35.
- Gabrys J, Konecki J, Krol W, Scheller S, Shani J. Free amino acids in bee hive products (Propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography. Pharmacol Res Comm 1986; 18(6): 513-18.
- Amaros M, Simoes CMO, Girre L, Sauvager F, Cormier M. Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture: Comparison with the antiviral activity of propolis. J Nat Prod 1992; 55(12): 1732-40.
- Hausen BM, Wollenweber E. Propolis allergy: III. Sensitization studies with minor constituents. Contact Dermatitis 1988; 19: 296-303.
- Ikeno K, Ikeno T, Myazawa C. Effects of propolis on dental caries in rats. Caries Res 1991; 25: 347-51.
- Dobrowolski JW, Vohoraq SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SAH, Dandiyia PC. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory, and antipyretic studies on propolis bee products. J Ethnopharmacol 1991; 35: 77-82.
- Tikhonov AI, Sola DP. Liyofilize polifenolik propolis aköz preparatının incelenmesi. Farm Zh 1976; 6: 40-44.
- Golychev VN. Use of honey in conservative treatment of senile cataract. Vestn Oftalmol 1990; 106(6): 59-62.
- Mozherenkov VP, Prokofeva GL. Apitherapy of eye disease. Vestn Oftalmol 1991; 107 (6): 73-5.
- Focht J, Hansen SH, Nielsen JV, van den Berg-Segers A, Riezler R. Bactericidal effect of propolis in vitro against agents causing upper respiratory tract infections. Arzneimittel Forsch/Drug Res 1993; 43(2): 921-23.
- Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L. Comparison of the anti-herpes simplex virus activities of propolis and 3-methylbut-2-enyl caffeate. J Nat Prod 1994; 57: 644-7.
- Amaros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M. In vitro antiviral activity of propolis. Apidologie 1992; 23: 231-40.
- Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. Drugs Exp Clin Res 1993; 19(5): 197-203.
- Strehl E, Volpert R, Elstner EF. Biochemical activities of propolis extracts: III. Inhibition of dehydrofolate reductase. Z Naturforsch 1994; 49(1-2): 39-43.
- Mozherenkov VP, Miniaeva TG. The use of products from bee raising in ophthalmology and otorhinolaryngology. Med Sestra 1991; 50(11): 47-51.
- Arvouet-Grand A, Lejeune B, Bastide P, Pourrat A, Privat AM, Legret P. Propolis extract: II. Wound healing in the rat and rabbit. J Pharm Belg 1993; 48(3): 171-8.
- Dimov V, Ivanovska N, Bankova V, Popov S. Immunomodulatory action of propolis: IV. Prophylactic activity against gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative. Vaccine 1992; 10 (12): 817.

24. Pascual C, Gonzales R, Torricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol* 1994; 41: 9-13.
25. Sud'inaGF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett* 1993; 329: 21-4.
26. Krol W, Czuba Z, Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J. Anti-oxidant property of etanolic extract of propolis (EEP) evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int* 1990; 21(4): 593-97.
27. Volpert R, Elstner EF. Biochemical activities of propolis extracts: II. Photodynamic activities. *Z Naturforsch* 1993; 48: 858-62.
28. Edenharter R, von Petersdorff I, Rauscher R. Antimutagenic effects of flavonoids, chalcones and structurally related compounds on the activity of 2-amino-3-methylimidazol [4,5-f]quinoline(IQ) and other heterocyclic amine mutagens from cooked food. *Mutat Res* 1993; 287(2): 261-74.
29. Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz EM, Efros L, Caldwell M, Estevez V, Nakanishi K. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia* 1988; 44: 230-32.
30. Su ZZ, Lin J, Grunberger D, Fisher PB. Growth suppression and toxicity induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type 5 adenovirus-transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. *Cancer Res* 1994; 54: 1865-70.
31. Scheller S, Krol W, Swiacik J, Owczarek S, Gabrys J, Shani J. Antitumoral property of etanolic extract of propolis in mice-bearing Ehrlich carcinoma, as compared to bleomycin. *Z Naturforsch* 1989; 44 (11-12): 1063-5.
32. Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, Moskwa M, Stojko A. Biological properties and clinical application of propolis: II. Studies on the antiprotozoan activity of ethanol extract of propolis. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1977; 27(1): 1198-99.
33. Grange JM, Davey RW. Antibacterial properties of propolis (Bee Glue). *J Royal Soci Med* 1990; 83: 159-60.
34. Kleinrok Z, Borzecki Z, Scheller S, Matuga W. Biological properties and clinical application of propolis: X. Preliminary pharmacological evaluation of ethanol extract of propolis (EEP). *Arzneim Forsch/Drug Res* 1978;28(1): 291-92.
35. Scheller S, Wilczok T, Imielski S, Krol W, Gabrys J, Shani J. Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *Int J Radiat Biol* 1990; 57(3): 461-65.
36. Mirzoeva OK, Sudina GF, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatian NV, Varfolomeev SD. Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg Khim* 1995; 21(2): 143-51.
37. Kaminski M, Scheller S, Nolewajka E. Biological properties and clinical application of propolis: V.The action of ethanol extract of propolis (EEP) on laboratory animals. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1977; 27(2): 1962-64.
38. Poole RC, Bowden NJ, Halestrap AP. Derivatives of cinnamic acid interact with the nucleotide binding site of mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Effects on the dehydrogenase reaction and stimulation of esterase activity by nucleotides. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(8): 1621-30.
39. Frenkel K, Wei H, Bhimani R, Ye J, Zadunaisky JA, Huang MT, Ferraro T, Conney AH, Grunberger D. Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res* 1993; 53: 1255-61.
40. Chiao C, Carothers AM, Grunberger D, Solomon G, Preston GA, Barrett JC. Apoptosis and altered redox state induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in transformed rat fibroblast cells. *Cancer Res* 1995; 55: 3576-83.
41. Rao CV, Desai D, Simi B, Kulkarni N, Amin S, Reddy BS. Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. *Cancer Res* 1993; 53: 4182-88.
42. Rao CV, Desai D, Rivenson A, Simi B, Amin S, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methyl caffeate. *Cancer Res* 1995; 55: 2310-15.

**Yazışma adresi:**

Yrd.Doç.Dr. İbrahim F. HEPŞEN  
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
 Tel: (422) 341 0660-10 hat  
 Fax: (422) 341 0036  
 44100 MALATYA