



İMMÜNÖTERAPİ VE PROPOLİSİN KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE KULLANIM POTANSİYELİ

Elif Onur , Ayşe Nalbantsoy , Duygu Kışla 

Cite this article as:

Onur, E., Nalbantsoy, A., Kışla, D. (2018). İmmünoterapi ve Propolisin Kanser İmmünoterapisinde Kullanım Potansiyeli. Food and Health, 4(4), 231-246. DOI: 10.3153/FH18023

¹ Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

Submitted: 10.11.2017

Accepted: 13.02.2018

Published online: 22.04.2018

Correspondence:

Duygu KIŞLA

E-mail: duygukisla@gmail.com

©Copyright 2018 by ScientificWebJournals

Available online at
www.scientificwebjournals.com

ÖZ

Son yıllarda kanser hastalığı oldukça yaygın olarak görülmektedir. Halk sağlığı için büyük tehlike oluşturan kanser hastalığının tedavi yöntemleri üzerinde yenilikçi araştırmalar yapılmaktadır. İmmünoterapi immün yanıtları artıran veya azaltan terapötik ajanlar ile ortaya çıkan hastalığın tedavisidir. İmmünoterapinin kanser tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu amaç doğrultusunda kullanılabilirliği araştırılan, bir arı ürünü olan propolis antitümör etkiler göstermesi ile dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antiviral ve sitotoksik etkileri olduğu bilinmekte olan propolisin son yıllarda immünomodülatör etkileri incelenmektedir. Araştırmacılara göre propolis kanser immünoterapisinde umut vadeden bir bileşendir. Bu derlemede immünoterapi ve propolisin kanser immünoterapisinde kullanımı hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, Propolis, Kanser, İmmünomodülatör

ABSTRACT

IMMUNOTHERAPY AND POTENTIAL USE OF PROPOLIS IN CANCER IMMUNOTHERAPY

In recent years cancer incidence has increased. Innovative studies have been carried out on the treatment methods of cancer, a major threat to public health. Immunotherapy is the treatment of the disease with therapeutic agents that increase or decrease immune responses. Immunotherapy is known to be effective in the treatment of cancer. A bee product, propolis that has been investigated for its availability in this respect draws attention because of its antitumor effects. In addition, immunomodulatory effects of propolis, which is known to have antibacterial, antimicrobial, antifungal, antiviral and cytotoxic effects, have been investigated in recent years. According to researchers, propolis is a promising compound in cancer immunotherapy. In this review, it is aimed to give information about immunotherapy and the use of propolis in cancer immunotherapy.

Keywords: Immunotherapy, Propolis, Cancer, Immunomodulator

Giriş

İmmünite, vücuda giren veya verilen yabancı bileşenlere (mikroorganizma, toksin, toksoid, protein, polisakkarit, vb.) karşı vücudun bütün savunma mekanizmaları ile karşı koyması, direnç göstermesi, kendini koruması ve zararlı maddeyi elimine etmesi olarak tanımlanabilmektedir (Herbert ve Cohen, 1993; Arda vd., 1998; Schenk, 2002; Göç, 2015).

İmmün sistem ise bu direncin ortaya çıkmasını sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin tümünü kapsamaktadır. İmmün sistemin en önemli fizyolojik işlevleri; enfeksiyonları engellemek, yerleşen enfeksiyonları yok etmek, konağı ölü hücrelerinden arındırmak ve doku onarımını başlatmaktır. Son yıllarda araştırmacılar kişiye özel kanser tedavisi yaklaşımında immün sistemi mercek altına almıştır. Böylelikle immün sistem araştırmaları sayesinde araştırmacılar bazı tümörlerin büyümesini önlemek ve tümör hücrelerine karşı immün yanıtı uyatarak kanseri tedavi etmek üzere yöntemler geliştirmektedirler. Bu yöntemler temelde konağın immün yanıtını tümör hücrelerini yok edecek şekilde etkileyen ajanlar ile geliştirilmektedir. Tüm yararlı fonksiyonlarının aksine normalin dışında gelişen immün yanıt ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen birçok enflamatuvar hastalığın nedeni olabilmektedir (Arda vd., 1998; Göç, 2015; Jantan vd., 2015).

Gelişmiş ülkelerde, ölüm nedenlerine göre bir sıralama yapıldığında kanser ikinci sırada yer almaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde, popülasyon yaşlarının artışı, fiziksel aktivite oranının azalması, sigara gibi zararlı alışkanlar ve beslenme tarzlarının da değişmesi gibi birçok nedenle yüksek olan kanser oranı giderek daha da artmaktadır (Jemal vd., 2011). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığının 2014 yılında yayınladığı Dünya Kanser Raporu'nda, toplanan verilerden yola çıkarak, 20 yıl sonrasında tespit edilecek kanser vakalarının sayısının 22 milyon olacağı ve bu süreçte kanser kaynaklı ölümlerin sayısının ise 13 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Kemoterapi ve radyo terapinin, kanser tedavisinde oldukça etkili silahlar olduğu kanıtlanmıştır. Fakat günümüzde bu yöntemlerin kullanımı akut toksisiteler ve tümörlerin ilaç dirençli fenotipler oluşturma kabiliyeti gibi nedenlerle sınırlanmaktadır. Bunlara ek olarak, kanserle mücadelede en büyük sorunlardan biri olan geç teşhis konulması durumunda da tedavide başarı oranları oldukça düşüktür (Wang vd., 2014). Bu nedenle de her geçen gün, tedavi başarı oranlarını artıracak, daha yeni tedavi yöntemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır (DeSantes vd., 2009). İmmünoterapinin, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin aksine, doğrudan tümör hücrelerini hedef alıyor olması, diğer sağlıklı vücut hücrelerine zarar vermemesi bu alanda oldukça güçlü bir alternatif oluşturmasını sağlamıştır (Barbaros ve Dikmen, 2015).

İmmünoterapi immün yanıtları artıran veya azaltan terapötik ajanlarla ortaya çıkan hastalığın tedavisidir. Çoğu geleneksel tedavi yöntemlerinden daha başarılı sonuçlar verdiği, özellikle de uygulandığı her bireyde başarılı sonuçlar elde edilemeyen tedavi yöntemleri için, umut vadeden alternatif bir yöntem oluşturmuştur (Yamaguchi, 2016). Kanser immünoterapisine yönelik çalışılmakta olan pek çok yeni strateji, konağın kendi immün yanıtının tümör hücrelerine karşı güçlendirilmesi esasına dayanmaktadır. İmmünoterapide genellikle organizmada immün sistemin fonksiyonlarını artırıcı veya azaltıcı etki gösteren immünomodülatör bileşenler kullanılmaktadır. Böylece yetersiz immünitinin görüldüğü hastalıklarda veya otoimmün hastalıklarda tedavi amacıyla immünite kontrol altına alınarak tedavi edilebilmektedir. Örneğin aşılara ilave edilen adjuvan maddeler immünitelyi artıran etkiye sahipken, doku transplantasyonları sırasında uygulanan bazı ilaçlar immün sistemin tüm antijenlerine karşı bir süre tepki göstermemesini ve böylece immünitelyi azaltıcı etkiler sağlamaktadır (Arda vd., 1998; Schenk, 2002; Jantan vd., 2015). Benzer şekilde kanser immünoterapisi; tümör antijenlerine karşı aktif immün yanıtların artırılması veya antitümör antikorların veya T hücrelerinin pasif immünite oluşturmak amacıyla uygulanmasını içermektedir. İmmün yanıtların son derece spesifik olması nedeniyle, tümöre özel bağışıklığın, hastaya zarar vermeden seçici olarak tümörü yok etmede kullanılabileceği uzun zamandır ümit edilmektedir. İmmünoterapi hala tümör immünologlarının ana hedefidir ve tedaviye yönelik pek çok yaklaşım, deney hayvanlarında ve insanlar üzerinde denemektedir (Schenk, 2002; Göç, 2015). Yüksek miktarlarda biyolojik ajanın üretimini sağlamayı mümkün kılan rekombinant DNA teknolojisi gibi biyoteknoloji üzerine yapılan keşifler ise, immünoterapinin tam anlamıyla bir kanser tedavisi olarak kullanımını daha ileri boyuta taşımıştır (Muehlbauer vd., 2006). Geçtiğimiz yıllarda, birçok biyolojik ajan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Günümüzde çeşitli bileşenler ve/veya mikroorganizmalar kullanılarak kanser tedavisinde immünojenik yaklaşımlar üzerinde dikkat çekici çalışmalar yapılmaktadır.

İmmünoterapötik olarak kullanılan ve henüz immünomodülatör etkileri araştırılmakta olan bileşenler; immünitelyi azaltıcı ve immünitelyi artırıcı olarak ikiye ayrılmaktadır. Günümüzde tüketicilerin daha çok doğal gıda ve gıda takviyelerine yönelmesi bilimsel araştırmalara farklı yönlerde ivme kazandırmış ve yöresel, doğal ürünlerin immünoterapide kullanım potansiyelleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda, antik çağlardan itibaren farklı amaçlarla kullanılan bir arı ürünü olan propolis birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Propolis arılar tarafından bitki tomurcuklarından toplanan ve arıların enzimleri ile değişime uğrayan reçineli

bir materyaldir. Rengi yeşilden kırmızıya hatta koyu kahve-rengiye kadar değişim gösterebilmektedir. Propolisin kendine özgü bir kokusu vardır ve yapışkan bir dokuya sahiptir. İklim ve bölgelere göre büyük farklılıklar gösterebilen propolisin yapısı genellikle %30 mum, %50 reçine ve bitki balsamı, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır (Burdock, 1998). Arıların propolisi peteklerindeki delikleri mühürlemek ve işgalci böceklerin ölümlerinin kovan içinde çürümesini engellemek için kullandıkları bilinmektedir. Ayrıca propolis antiseptik ve antimikrobiyal etkileri sayesinde koloniyi çeşitli hastalıklardan korumaktadır (Burdock, 1998; Salatino vd., 2005).

Mısırlıların, Yunanların, Romalıların propolisi cilt yaralarını tedavi etmek amacıyla kullandıkları bilinmektedir. Propolis antiinflamatuvar özelliği sayesinde yara ve ülser tedavi edici etkisi ile dikkat çekmiştir (Ghisalberti, 1979). Yüzyıllardır çeşitli tedavi edici etkileri olduğu bilinen bir madde olmasına rağmen, bilim insanları günümüzde hala propolisin yeni özellikleri ve aktif bileşenlerinin çeşitli etkilerinin mekanizmaları üzerinde araştırmalar yapmaktadır (Sforcin, 2007). Yapılan araştırmalarda propolisin çeşitli tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Grunberger vd., 1988; Awale vd., 2008; Carvalho vd., 2011; Popovic vd., 2012; Chen vd., 2014). Sitotoksik etkilerinin yanı sıra farklı tümör hücrelerini apoptoza (programlı hücre ölümü) sürüklediği (Choudhari vd., 2013; Novak vd., 2014) ve tümör hücresi enjekte edilen farelere propolis verilmesi sonucu tümör büyüme hızlarının ve tümör hacimlerinin azaldığı bildirilmiştir (Orsolice vd., 2005; Inoue vd., 2008).

Bu çalışmada immünoterapi hakkında genel bilgiler verilmiş ve propolisin kanser immünoterapisindeki kullanım potansiyeli ile ilgili yapılan çalışmalar derlenmiştir.

İmmünite, İmmün Sistem ve Etki Mekanizmaları

İmmünite doğal ve adaptif olarak iki ana başlıkta incelenmektedir. Yapısal ve genetik özelliklerine göre canlılarda doğal olarak çeşitli savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Doğal immünitede deri ve mukozaların anatomik yapısı, mukozaların mukus salgısı, solunum sistemindeki silli epitel hücrelerinin dışarıya yönelik hareketi, bağırsağın peristaltik hareketi gibi birçok savunma mekanizması mevcuttur. Bu mekanik savunma mekanizmalarının yanı sıra doğal immünitenin hücresel boyutu da mevcuttur. Doğal immünitenin immün hücreleri nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerdir (NK). Mikroorganizma ve ürünlerinin konakla direkt ilişki kurmasıyla veya yapay yollarla patojenlere ait antijenlerin konağa verilmesi ile kazanılan immünite ise adaptif immünitedir. Adaptif immünitenin

immün hücreleri ise T ve B lenfositlerdir (Arda vd., 1998; Özbal, 2000; Göç, 2015). T lenfositler, hücresel tip immün cevapta etkili olan timüs kontrolünde farklılaşmaktadır. B lenfositlerin olgunlaşmasını sağlayan lenfoid organlar ise memelilerde doğumdan önce dalak ve karaciğer, doğumdan sonra ise mide-bağırsak sistemi mukoza altı lenfoid dokular (tonsiller, appendiks, peyer plakları) ile kemik iliğidir (Arda vd., 1998; Özbal, 2000). İmmün sistem ise lenfoid organların ve immün cevabın oluşturulmasında görev alan hücrelerin tümünü ifade etmektedir. İmmün sistem yanıtı mekanizmasına göre humoral (sıvısal) ve hücresel olarak ikiye ayrılmaktadır. Antijeni spesifik olarak tanıyan ve ortadan kaldırılmasını sağlayan, B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşarak salgıladıkları antikolar sayesinde ortaya çıkan immün yanıt humoral immünite; antijeni spesifik olarak tanıyan T lenfositler sayesinde oluşan immün yanıt ise hücresel immünitedir (Muehlbauer vd., 2006; Mayer ve Nyland, 2016).

Doğal immünitenin hücresel komponentlerinden olan nötrofiller akut inflamatuvar etkilerin çoğunda inflamasyon bölgesine ilk ulaşan ve vücuda giren patojen mikroorganizmalarla ilk karşılaşan hücrelerdir. Yüzeyindeki çeşitli reseptörlerle yabancı mikroorganizmalara bağlanıp fagosite ederler. Fagositoz mekanizmasında büyük molekül yapıları maddeler, ölü hücreler ve yabancı mikroorganizmalar bir miktar hücre zarı ile birlikte hücre içine alınmaktadır. Doğal immünitenin diğer bir hücresel bileşeni olan dendritik hücreler ise immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve beyin, testis ve göz haricinde tüm dokularda bulunan antijen ekspresyon eden hücrelerdir. İmmatür karakterdeyken antijeni yakalama ve işleme tabi tutma özelliği olan dendritik hücrelerin çevresel uyaranlar sayesinde olgunlaşma süreci ilerledikçe, T hücre uyarımı yapabilmektedir. Dendritik hücreler bu görevlerine ek olarak B hücrelerinin fonksiyonlarının oluşumunda etkili oldukları için humoral immünitenin gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Bir diğer doğal immünite hücresel komponenti ise makrofajlardır. Makrofajlar bağ dokuda, karaciğerde, akciğerde, sinir sisteminde, seröz boşluklarda, lenfoid organlarda, kemik ve eklemlerde bulunmaktadır. Makrofajlar 1 µm'den büyük molekülleri fagositoz yoluyla hücre içine alarak sindirebilmektedir ve bu özellikleri sayesinde makrofajlar çöpçü hücreler olarak da adlandırılmıştır. NK hücreleri ve K hücreleri de doğal immünitenin bir parçası olarak görev yapmaktadırlar ve uyarıldıklarında hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptidlerin bir grubu olan sitokinleri salgılayarak veya yabancı mikroorganizmalara karşı sitotoksik etki göstererek hızlı bir immün yanıt oluşturmaktadırlar. NK hücreleri enfeksiyonlara karşı doğal immün yanıtı oluşturmaya ek olarak, dendritik hücrelerle birlikte patojenlere karşı oluşan

adaptif immün yanıtı oluşturabilmektedirler (Özbal, 2000; Muehlbauer vd., 2006; Göç, 2015).

Doğal immünitinin hücresel komponentleri olduğu gibi adaptif immünitede de B ve T lenfositleri mevcuttur. B lenfositleri yabancı antijenleri tanıyarak çeşitli antikoları salgılayıp patojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirebilmekte veya fagositik hücreleri aktive edebilmektedir. Kandaki toplam B lenfosit sayısı $3 \times 10^8/L$ 'dir. B lenfositlerinin diğer lenfositlerden en önemli farkı membranında immüno-globulin reseptörleri taşımalarıdır ve bu reseptörlerin çok sayıda olması nedeniyle yüzey görünümüleri T lenfositlerin aksine pütürlüdür (Arda vd., 1998; Özbal, 2000). Diğer bir lenfosit grubu olan T lenfositler ise fonksiyonlarına göre indükleyici, aktivatör, baskılayıcı ve sitotoksik olarak dörde ayrılmaktadır. Kan dolaşımındaki lenfositlerin %70-80'i T lenfositlerdir. T lenfositlerinin yüzeylerindeki reseptörler sayesinde gruplandırılmaları ve adlandırılmaları mümkün olmaktadır. Bu adlandırma çeşitli CD antikoları taşımaları ile yapılmaktadır. CD_4 T hücreleri (yardımcı) ve CD_8 T hücreleri (sitotoksik) T lenfositlerin ana alt gruplarını oluşturmaktadırlar (Şengül, 2008). CD_4 reseptörlü yardımcı T hücrelerinin kandaki sayısının $0.5-1.6 \times 10^9/L$, CD_8 reseptörlü sitotoksik T hücrelerinin sayısının $0.3-0.9 \times 10^9/L$ olduğu bilinmektedir (Arda vd., 1998; Özbal, 2000).

Enflamasyon ve immünojenik olaylar sırasında bazı immün sistem hücreleri tarafından sitokin adı verilen hormon benzeri polipeptid moleküller sentezlenmektedir. Sitokinler immün sistem hücrelerinin aktivitelerine yön veren ve hücreler arasında iletişimi sağlayan küçük protein yapıdaki birimlerdir. İnterferon gama ($IFN-\gamma$), interlökin 2 (IL-2), tümör nekroz faktörü alfa ($TNF-\alpha$) ve tümör gelişme faktörü beta ($TGF-\beta$) gibi sitokinler konağın antijenlere karşı reaksiyonlarını, lökosit ve bazı hücrelerin gelişmesini, hareketini, farklılaşmasını sağlayan immüno-modülatör moleküllerdir. Tablo 1'de bazı sitokinlerin kaynağı ve aktivitesi gösterilmiştir.

Tablo 1. Bazı sitokinleri üreten hücreler ve bu sitokinlerin etkileri

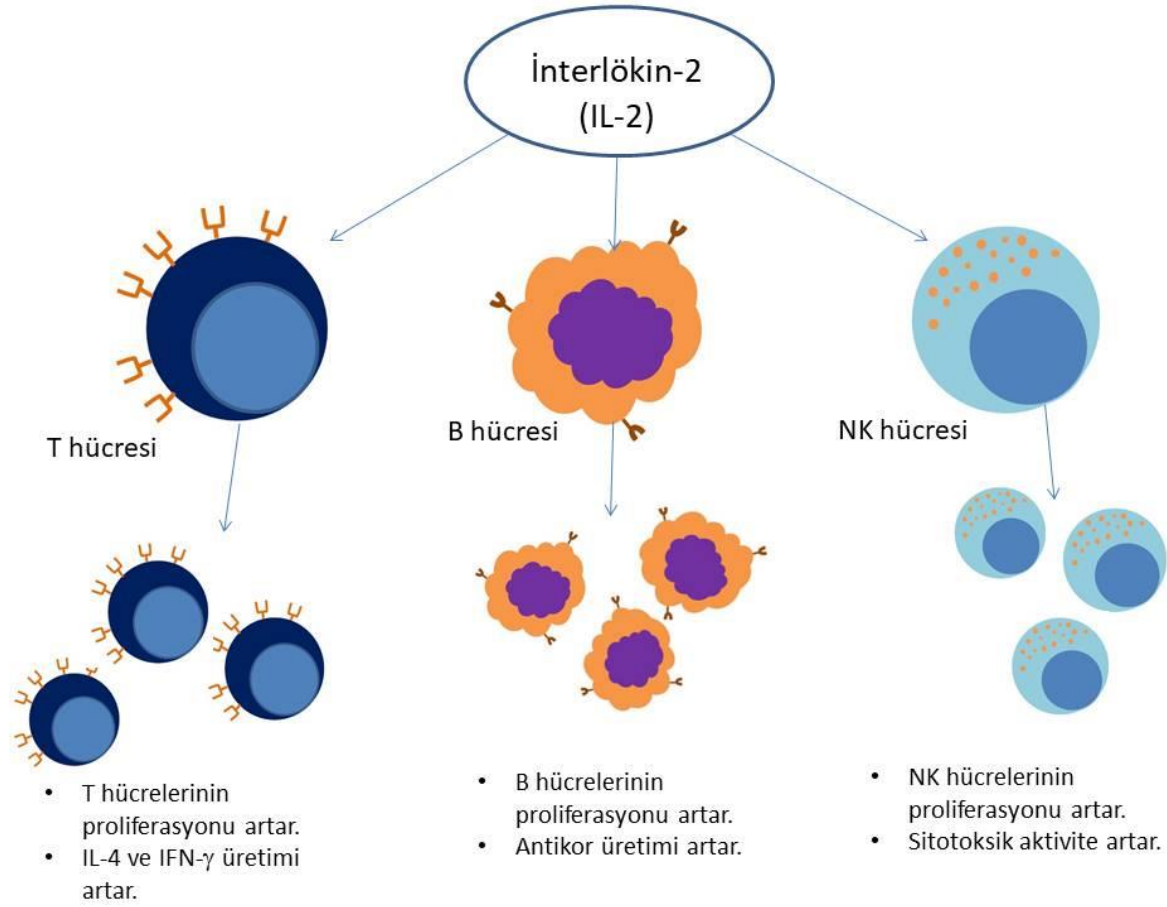
Table 1. The cells producing some cytokines and their effects

Sitokin	Kaynak hücre/hücreler	Etki	Kaynak
IL-1 α - β	Makrofaj, T ve B lenfositleri	İmmünitede artış, T lenfositlerinde farklılaşma	Özbal, 2000
IL-2	T lenfositleri	T, B ve NK hücrelerinde farklılaşma	
IL-4	T lenfositleri	T ve B lenfosit farklılaşma	Göç, 2015
IL-9	T lenfositleri	T lenfositlerinde proliferasyon	Özbal, 2000
$IFN-\gamma$	T lenfositleri, NK hücreleri	İmmünomodülatör etki	
$TNF-\alpha$	T lenfositleri	Enflamasyon, tümörisidal etki	
$TNF-\beta$	T lenfositleri	Tümörisidal etki	
$TGF-\beta$	T lenfositleri, makrofajlar	İmmüno-süpresyon	

İmmün sistem hücrelerinin aktivitesini artıran sitokinlerden biri IL-2'dir. IL-2'nin T, B ve NK hücrelerini uyararak bu hücrelerin proliferasyonlarında artış sağlamaktadır. Şekil 1'de IL-2'nin T, B ve NK hücreleri üzerindeki etkisi şematik olarak gösterilmiştir.

Kanser İmmünoterapisi

Kanser hastalığı, kontrolden çıkan hücrelerin sürekli olarak çoğalması sonucu oluşur. Kanser oluşumunda X ışınları, ultraviyole ışınları gibi fiziksel faktörler ile 3-metilkolantren, benz-alfa-piren gibi kimyasal faktörlerin dışında onkojenik virüslerin de rolü vardır. Bir sağlıklı hücrenin herhangi bir dış etken sonucu kontrolden çıkarak hızla büyümesiyle oluşan kanserli hücrede, normal hücrede bulunmayan doku antijenleri eksprese edilmektedir (Özbal, 2000; Göç, 2015). Örnek bir kanser hücresi olan 4T1 fare meme kanser hücre hattı ile laboratuvarımızda yürüttüğümüz çalışmalardan elde ettiğimiz görüntüler Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere hücreler apoptoza uğramadan çoğalmaya devam etmiştir.



Şekil 1. IL-2'nin T, B ve NK hücreleri üzerindeki etkisi

Figure 1. The effect of IL-2 on T,B and NK cells



Şekil 2. 4T1 fare meme kanser hücrelerinin apoptoza uğramadan kontrolsüz çoğalması

Figure 2. Uncontrolled proliferation of 4T1 mouse breast cancer cells without apoptosis

Konağın immün sistemi yabancı doku antijenlerini kolayca tanımasına rağmen tümör dokusunu organizmadan kolayca atamamaktadır. İnsanda saniyede milyarlarca hücre çoğalmakta ve bu hücrelerin yüzlercesi mutasyonla farklı hücre oluşturmaktadır. Bu farklı hücrelerin temizlenmesinde hücrel immün yanıt mekanizması rol almaktadır. Tümör hücrelerinin gelişmesinin baskılanmasında yardımcı ve sitotoksik T hücreleri, NK ve K hücreleri sorumludur. Tümör antijenleri tarafından uyarılan T lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak sitotoksik T hücrelerini, makrofajları, B lenfositlerini, K ve NK hücrelerini aktive etmektedir. Uyarılan bu hücrelerin sentezlediği TNF- α tümör hücreleri için sitotoksik etki göstermektedir. Ayrıca T lenfositlerinin salgıladıkları IFN- γ ile uyarılan K ve NK hücreleri tümör hücrelerini öldürmektedir (Özbal, 2000). Tümör hücrelerine karşı immün yanıt şematik olarak Şekil 3'te gösterilmektedir.

Kanser immünoterapisine yönelik çalışılmakta olan pek çok yeni stratejinin prensibi konağın kendi immün yanıtının tümör hücrelerine karşı güçlendirilmesine dayanmaktadır. Bu kapsamda farklı bitkisel, kimyasal ve biyokimyasal bileşenler üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Schenk, 2002; Göç, 2015).

Kanser ve Çeşitli Hastalıkların İmmünoterapisinde Kullanılan Bazı Doğal İmmünomodülatör Bileşenler

Çeşitli hastalıkların tedavi edilmesi amacıyla kullanılan kimyasal immünomodülatör bileşenlere alternatifler geliştirmek amacıyla araştırılmaktadır.

tirmek amacıyla araştırmacılar bitkisel, mikrobiyal ve hayvansal bileşenler üzerinde yenilikçi çalışmalar yürütmektedir. Bu kapsamda birçok bitkisel kaynaklı bileşiğin *in vivo* ve *in vitro* olarak immünomodülatör etkileri araştırılmıştır. Kanser immünoterapisi araştırmalarında ise daha spesifik çalışmalar mevcuttur (Jantan vd., 2015).

İmmünomodülatör etkileri olduğu bilinen birçok bitkisel kaynaklı bileşenin kanser immünoterapisinde kullanımı araştırılmaktadır. Bu bileşenlerden biri olan kurkumin, zerdeçal bitkisinden elde edilen, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu bilinen ve son yıllarda kanser önleyici etkileri araştırılan bir pigmenttir. Kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif ve proapoptotik etkileri olduğu bilinmektedir (Mukhopadhyay vd., 2001). Bir diğer doğal immünomodülatör bileşen ise resveratrol olarak bilinen doğal bir fitoaleksindir. Bu bileşen genellikle kırmızı üzüm, yer fıstığı ve ananasta bulunmaktadır. Apoptoza bağlı olarak kanser hücrelerinin gelişimini engellediği bilinmektedir (Whyte vd., 2007; Kundu vd., 2008). Bitkisel kaynaklı doğal immünomodülatör maddelerden olan soya kaynaklı izoflavonlar genistein, daidzein ve glisitein içermektedir. Bu bileşenlerden genisteinin kanser hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını engellediği bilinmektedir (Barnes, 1997; Li ve Sarkar, 2002). Bu bileşik gruplarına ek olarak alkaloidler, esansiyel yağlar, flavonoidler, flavonlar, flavonoller, izoflavonlar örnek olarak gösterilebilir (Jantan vd., 2015).

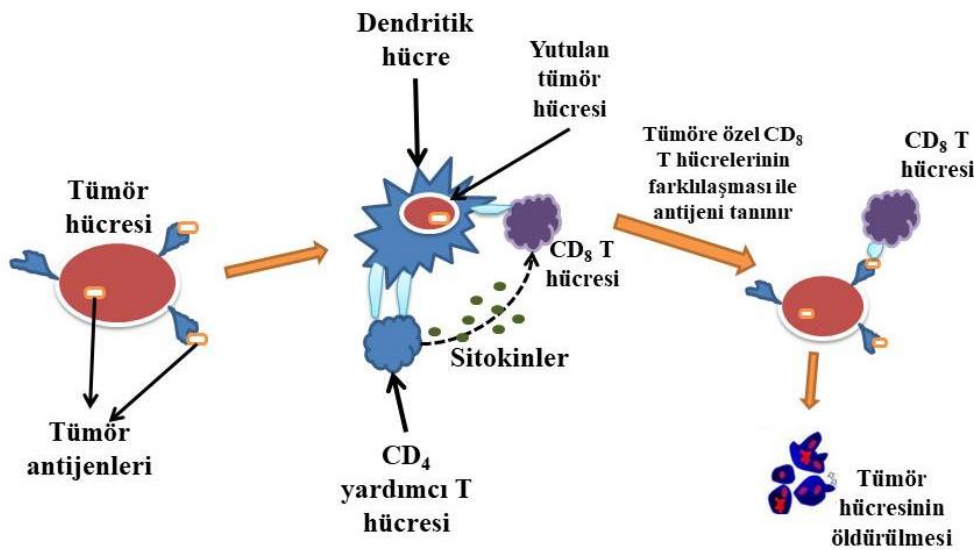


Figure 3. Killing of tumor cell by CD₈ T-cells

Uzun yıllardır bitki bileşeni olarak bilinen ancak doğada en çok bakteri ve fungusların hücre duvarlarında bulunduğu ortaya çıkan bir başka immünomodulator madde ise β -glukan'dır (Chan vd., 2004). Yirmi yılı aşkın süredir yapılan araştırmalar sayesinde, β -glukanın oldukça güçlü immün stimulant olduğu ve tümörlere karşı antagonistik etkisi olduğu görülmüştür. Bunların yanı sıra, kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürme, kan şekerini normal düzeylerine getirme, cilt yaralarını iyileştirme gibi birçok yararı da gözlenmektedir (Akramiené vd., 2007; Pohorska vd., 2016). Besin alımını ve iştahı düzenlediği ve kilo kaybına yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle obezite tedavisinde de etkili olabilme potansiyeli mevcuttur (Pohorska vd., 2016). Günümüzde, β -glukanların antitümör etkileri üzerine yoğunlaşmıştır ve son araştırmalar konakta tümör oluşumuna karşı doğal ve adaptif immün yanıtları artırdığını göstermektedir. Giderek artan araştırma verilerine göre, β -glukanlar tümör ilişkili dendritik hücre fonksiyonlarını, antitümör aktiviteleri artıracak şekilde düzenleyebilmektedir (Ning vd., 2016). Mikrobiyal kaynaklı immünomodulatorlerden bir diğeri ise özellikle meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçların yapımında kullanılan ve *Streptomyces peucetius* ATCC 27952 tarafından sentezlenen doksorubisin, antrasiklin tipte bir antibiyotiktir (Niraula vd., 2010). Doksorubisin meme ve akciğer kanseri gibi solid tümörlerin tedavilerinde kullanılmaktadır ve meme kanseri tedavisinde de en aktif ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir (Jones vd., 2003).

Bitkisel ve mikrobiyal kaynaklı immünomodulator bileşenlerin yanı sıra hayvansal kaynaklı olan immünomodulatorler de mevcuttur. MS hastalığının tedavisinde kullanılan timik hormonlar bu bileşenlerden bazılarıdır. Bir ön hormon olan D vitamininin hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (Vitamin D₃) ve bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki öncülü vardır (Holick ve Garabedian, 2006). 1.25-dihidroksi vitamin D güçlü antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodulator etki gösterdiği bilinmektedir (Van Etten ve Mathieu, 2005).

Hayvansal kaynaklı immünomodulator maddelerden önemli örneklerden bazıları da çeşitli arı ürünleridir. Arı ürünleri immünomodulator etkileri başta olmak üzere antitümör ve antiinvasiv etkileri sayesinde kanser immünoterapisinde kullanım potansiyeline sahiptir. Bir arı ürünü olan polenin temel bileşenleri fenolik asit türevleridir. Arı polenin immün sistem stimüle edici aktivitesi ve antitümör etkisi olduğu belirtilmiştir (Dudov vd., 1994). İmmünoterapide kullanılan arı zehrinin ise IL-4 sitokininin salgılanmasını azalttığı; IL-5 ve IFN- γ sentezlenmesini artırarak immünomodulator etki gösterdiği bildirilmiştir (Jutel vd., 1995). Önemli bir arı ürünü olan propolis ise gallik asit, kateşin, kafeik asit,

kuersetin, sinnamik asit, naringenin, apigenin, galangin, kafeik asit fenil ester (CAPE) gibi önemli fenolik bileşikler içermektedir. Birçok çalışma ile propolisin antitümör, antikanser, antiinflamatuvar, antiproliferatif etkileri kanıtlanmıştır ve yeni çalışmalar sürdürülmektedir (Matsuno vd., 1997; Kimoto vd., 1998; Banskota vd., 2001).

Propolisin Kimyasal Yapısı ve Biyoaktif Özellikleri

Günümüzde propolis yenilikçi bir koruyucu ve biyoaktif gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Propolis, Türk Standartları Enstitüsü tarafından "İşçi arıların, kovan içerisindeki besinleri, yavru arıları ve kendilerini çeşitli patojen mikroorganizmalardan (virüs, bakteri, fungus) korumak amacıyla bitkilerin yaprak, gövde, tomurcuk vb. kısımlarından topladığı reçinemi maddeleri ve bitki nektarlarını, başlarında yer alan salgı bezlerinden salgılanan enzimler ile biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları, 'arı tutkalı' olarak da adlandırılan ürün." olarak tanımlanmıştır (TSE 12910, 2003). Bal arıları topladıkları propolisi ağızlarında nemlendirip yumuşatarak ve aynı zamanda bazı enzimler ekleyerek propolisi pelet haline getirir ve peleti ön bacaklarını kullanarak arka bacaklarındaki polen sepetine aktarırlar (Doğan ve Hayoğlu, 2012). Polen sepeti propolis ile doldurulduğunda kovana taşınmaktadır. Propolis genç işçi arılar tarafından 25-30 dakikada boşaltılmaktadır (Pehlivan vd., 2012). Ortalama propolis üretimi her yıl, her koloni için 10 gramdan 300 grama kadar değişebilmektedir. Fakat yine de bu miktar arılara, iklime, bitki çeşitliliğine ve tuzaklama mekanizmalarına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir (Doğan ve Hayoğlu, 2012).

Esas olarak kovanda etkili bir antiseptik madde olarak işlev gören reçine, mum ve uçucu yağlardan oluşmaktadır (Viuda-Martos vd., 2008). Yaygın olarak şekerlerin, biyofarmasötiklerin ve kozmetik ürünlerin bir bileşeni olarak kullanılmakta olup, gıda ve içeceklerde doğal koruyucu ve biyoaktif bileşiklerin kaynağı olarak raf ömrünü ve tüketicinin sağlığını iyileştirici doğal ürünler kategorisinde de popülerlik kazanmaktadır. Bu bağlamda propolis farklı formlarda satışa sunulmaktadır. Kapsül, tablet, sulu/etanol ekstraktı veya ham propolis olarak satın almak mümkündür. Ayrıca birçok ürün içerisine eklenerek farklı formülasyonlarda da karşımıza çıkmaktadır (Marcucci vd., 1995; Osesa vd., 2016).

Propolis sahip olduğu çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, anti-ülser ve anti-HIV gibi soğuk algınlığı, yaralar ve ülserler, romatizma, diyabet ve diş çürüğü, burkulmalar, kalp gibi hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için yaygın

olarak kullanılmaktadır (Huang vd., 2014; Vagish-Kumar, 2014).

Farklı ekstraksiyon metotları propolisin çeşitli biyolojik etkilerinin aktivitesinde farklılıklara neden olmaktadır. Her solvent farklı bileşenlerin çözünmesini ve ekstraksiyonunu sağlamaktadır (Sforcin, 2007). Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile propolisin 300'den fazla bileşeni tanımlanmıştır ancak kimyasal kompozisyonu oldukça karmaşıktır. Üstelik bu kompozisyon propolisin toplandığı bitki kaynağına, mevsime, yerel flora göre farklılıklar göstermektedir. Değişken kimyasal yapısı propolisin medikal kullanım için standardizasyonunda sorun teşkil etmektedir (Ghisalberti, 1979; DeCastro, 2001). Propolisler farklı ülkelerde farklı statülere sahiptirler. Almanya, İsviçre gibi bazı Avrupa ülkelerinde ilaç olarak kabul edilirken diğer birçok ülkede gıda takviyesi olarak adlandırılır (Atayoğlu, 2012).

Propolisin en çok kullanılan formu olan etanolik ekstraktının (EEP) kuru ağırlığının %50'sinden fazlasını fenolik bileşikler oluşturmaktadır. Bu %50'lik paya en az 4 çeşit kafeik asit esteri [kafeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinamik asit benzil ester ve kafeik asit fenetil ester (CAPE)] dahildir (Hepşen vd., 1996). Sinamik alkol, sinamik asit, vanillin, benzil alkol, benzoik, kafeik ve ferulik asit propoliste bulunan fenolik maddelerdendir (Yılmaz vd., 2004). Propolis içerisinde bulunan bazı temel bileşenler Tablo 2'de belirtilmiştir (Kumova vd., 2002).

Gaz kromatografisi (GC), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ve ince tabaka kromatografisi (TLC) analizleri ile Brezilya'dan toplanan propolis örneklerinin içerikleri belirlendiğinde, ana bileşenlerinin fenolik bileşikler (flavonoidler, aromatik asitler ve benzo[a]pirenler), diterpenler ve triterpenler, esansiyel yağlar olduğu belirlenmiştir. Flavonoidlerin (kaemferol, 5,6,7-trihidroksi-3,4'-dimeoksi flavon, aromadendrin-4'-metil eter) bu propolis örneğinde az miktarda belirtilmiştir (Boudourova-Krasteva vd., 1997). Çeşitli kaynaklara sahip propolislerin farklı kimyasal yapıda olması, bu propolis örneklerinin biyolojik özelliklerinin benzersiz olabileceği öngörüsünü yaratmaktadır (Bankova, 2005). Avrupa'ya özgü propolislerde antibakteriyel ve antifungal aktivitenin flavononlar, flavonlar, fenolik asitler ve onların esterlerinden ileri gelirken, Brezilya'ya özgü propolislerde ise bu aktiviteler prenilenmiş p-kumarik asitler ve diterpenler sayesinde görülmektedir (Sforcin, 2007). Çeşitli solventler ile elde edilen propolis ekstraktlarının grip virüsünün ve vaksiniya virüsünün üremesini azalttığı ve antiviral etkileri olduğu bilinmektedir (Maksimova-Todorova vd., 1985). Propolisin *in vitro* olarak çeşitli hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri yapılan çalışmalar tarafından

belirlenmiştir. Özellikle kanser hücre hatları ile ilgili yapılan çalışmalar ışığında *in vivo* çalışmalar yürütülmüştür (Grunberger vd., 1988; Awale vd., 2008; Carvalho vd., 2011; Popovic vd., 2012; Chen vd., 2014). Sitotoksik etkilerinin yanı sıra farklı tümör hücrelerini apoptoza sürüklediği bilinmektedir (Choudhari vd., 2013; Novak vd., 2014). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar ise propolisin tümör hücresi enjekte edilen farelere propolis verilmesi ile sonucu tümör büyüme hızlarının azaltılabildiği hatta tümör hacimlerinin azaldığı bildirilmiştir (Orsolice vd., 2005; Inoue vd., 2008). Propolis ile beslenen farelerin immün sistem hücrelerindeki proliferasyon artışı ise propolisin etkili bir immünomodulator olduğunu göstermektedir (Park vd., 2004).

Tablo 2. Propolisin tanımlanan bazı temel bileşenleri (Kumova vd., 2002)

Table 2. Some defined components of propolis

Bileşenler			
1	Flavonoidler	10	Alkoller, ketonlar ve fenoller
2	Hidroksiflavonlar	11	Heteroaromatik bileşikler
3	Hidroksiflavononlar	12	Terpen ve sekuterpenler ve türevleri
4	Kalkonlar	13	Alifatik hidrokarbonlar
5	Benzoik asit ve türevleri	14	Sekuterpen ve triterpen hidrokarbonlar
6	Asitler	15	Steroller ve steroid hidrokarbonlar
7	Esterler	16	Mineraller
8	Benzaldehit türevleri	17	Şeker
9	Sinnamil ve sinamik asit ile türevleri	18	Amino asitler

Tüm olumlu özellikleri yanısıra propolisin bazı bireylerde alerjik tepki oluşturabildiği bilinmektedir. Hausen'in araştırmasında propolis ile temas sonucu oluşan alerjinin sebebinin 4 çeşit kafeat olduğunu bildirmiştir. Bunlar fenil etil kafeat, benzil kafeat, 3-metil-2-bütenil kafeat ve geranil kafeattır (Hausen, 2005). Propolisin alerjik etkilerinin azaltılması amacıyla 2012 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada ham propoliste ve etanolik propoliste bulunan, bazı kişilerde alerjik etkilere sebep olan kafeat esterlerinin laktik asit bakterilerinin kullanıldığı biyotransformasyon yöntemi ile giderilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemin prensibi ise propolisin *Lactobacillus helveticus*'un 'sinnamol esteraz' aktivitesinden yararlanılarak alerjenik moleküllerin biyotransformasyon yolu ile azaltılmasına dayanmaktadır. Propolise uygu-

lanan bu işlemin propolisin flavonoid içeriğini ve antimikrobiyal aktivitesini etkilemediği bildirilmiştir (Gardana vd., 2012).

Propolisin Antitümör Etkisi

Antik çağlardan beri bal ve propolis, bilinen fonksiyonel etkileri nedeniyle, terapötik ajanlar olarak kabul edilmiştir. Araştırmacılar propolisin *in vivo* ve *in vitro* olarak antitümör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Sforcin, 2007). Antitümör etkileri incelemek amacıyla çeşitli tümör hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, genellikle sitotoksitesite analizlerini ve apoptotik etkilerin analizlerini kapsamaktadır. Bu bağlamda 2014 yılında yapılan bir çalışmada Brezilya'ya özgü propolis, etanol ile ekstrakte edilip fare melanom hücreleri (B16F10) üzerindeki sitotoksik etkisi incelenmiş ve propolis ekstraktının B16F10 hücrelerinin %50'sini inhibe eden konsantrasyonun (IC₅₀ değeri) 32,6 µg/mL olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada propolis ekstraktının B16F10 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisi incelenmiş; 10 µg/mL konsantrasyondaki propolis ekstraktının B16F10 hücrelerinin %18,4'ünü apoptoza sürüklediği ve 50 µg/mL konsantrasyondaki propolis ekstraktının B16F10 hücrelerinin %34,5'ini apoptoza sürüklediği bildirilmiştir (Novak vd., 2014). Benzer bir çalışmada ise propolisin MeOH ekstraktının insan pankreas kanser hücreleri (PANC-1) üzerindeki etkisi incelenmiştir ve 10 µg/mL konsantrasyonundaki propolis ekstraktının PANC-1 hücrelerinde %100 oranında nekroz tipteki morfolojik değişimler sonucu ölüm gözlemlendiği belirtilmiştir (Awale vd., 2008). Propolisin kanola yağı ile ekstrakte edilerek 3 farklı kanser hücresi üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelendiği çalışmada IC₅₀ değerleri; insan promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL-60) 28,87 µg/mL, insan kolon kanser hücrelerinde (HTC-8) 40 µg/mL ve insan meme kanseri hücrelerinde (MDA/MB-435) 22,19 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Carvalho vd., 2011). Benzer bir çalışmada Tayvan'a özgü 8 tip propolisten elde edilen etanol ekstraktlarının 2-20 µg/mL konsantrasyonları arasında insan melanom hücrelerinin %50'sini inhibe ettiği belirtilmiştir (Chen vd., 2004). Propolisin farklı ekstraktlarının *in vitro* olarak antitümör etkiler göstermesinin yanı sıra propolisten izole edilen bazı bileşenlerin de benzer etkileri gösterdiği bilinmektedir. Örneğin propolisin aktif bir bileşeni olan CAPE'nin insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) için IC₅₀ değerinin 5 µg/mL olduğu ve 10 µg/mL konsantrasyondaki CAPE'nin insan cilt melanom hücrelerinde (SK-MEL-28) %100 oranında inhibisyon sağladığı belirtilmiştir (Grunberger vd., 1988). Tablo 3'te propolis ve propolisin etken maddelerinin *in vitro* olarak incelenen antitümör etkileri gösterilmiştir.

Propolisin *in vivo* olarak antitümör etkilerinin belirlenmesi amacıyla genellikle Balb/c ırkı fareler kullanılmaktadır ve propolis etken maddeleri gavaj yoluyla, kas veya tümör dokusu içerisine enjeksiyon ile farelere verilmektedir. Antitümör etkilerin belirlenmesinde genel olarak tümör boyutlarının ölçümü ile tümör gelişme hızları belirlenmekte veya farelerin toplam vücut ağırlıklarındaki artış veya azalma ölçülmekte ve böylece dolaylı olarak tümör gelişimi belirlenmektedir. Aynı amaç kapsamında sitokin salınımı, T lenfositlerin proliferasyonu, dalak ve timüs bezlerinin ağırlık değişimleri gibi immün sistem uyarılarının ölçülmesi yoluyla da antitümör etkiler incelenebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada fare kanser hücreleri (4x10⁶ hücre/mL) enjekte edilen deneklere enjeksiyondan 24 saat sonra gavaj yolu ile 320 mg/kg ve 960 mg/kg dozlarında suda çözünebilen propolis ekstraktı 10 gün boyunca günde 5 defa olacak şekilde uygulanmıştır. Deneme sonunda tümör gelişiminin propolis uygulaması ile yavaşlatıldığı ve tümör hacimlerinin propolis uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir (Inoue vd., 2008). Diğer bir çalışmada B16F10 hücreleri (1x10⁶ hücre/mL) farelere enjekte edildikten sonraki 40 gün boyunca günde iki defa propolisin etanol ekstraktı (10 mg/kg) enjeksiyon ile uygulanmıştır. Bu çalışma sonunda uygulamanın tümör gelişimini yavaşlattığı belirtilmiştir (Novak vd., 2014). Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada antikanser bir ilaç olan Irinotecan (IRI) ve propolis ekstraktının sinerjistik etkisi incelenmiştir. Denemede Swiss ırkı erkek albino fareler kullanılmış ve Ehrlich tümör hücreleri 1x10⁶ hücre/fare olacak şekilde kas içine enjekte edilmiştir. Ardışık 3 gün boyunca propolis ekstraktı (100 mg/kg) ve IRI (50 mg/kg) farelere enjekte edilmiştir. Araştırmacılar bu deneme sonunda propolis uygulamasının IRI'nin etkinliğini artırdığını ve tümör gelişimini yavaşlattığını bildirmişlerdir (Lisicic vd., 2014). Filho vd. (2014) tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada, 9,10-dimetil-1,2-benzantrasin (DMBA) ile indüklenen cilt kanseri oluşturulmuştur. On altı hafta boyunca propolisin hidroalkolik ekstraktının (50 ve 100 mg/kg) gavaj olarak verilmesi ile tümör gelişiminin kısmen inhibe edilebildiği ve propolis ekstraktının kemopreventif (Gelişmekte olan tümörün gelişiminin kontrol altına alınmasını sağlayan etkidir ve/veya kalıtsal olarak kansere yakalanma riski taşıyan kişilerin kullandığı ilaçların bir özelliğidir.) etki gösterdiği belirlenmiştir. Benzer bir çalışmada güçlü bir kolon karsinogeni olan 1,2-dimetilhidrazin ile indüklenen kolon kanserine karşı, farelere gavaj yoluyla 10, 30 ve 90 mg/kg dozlarında verilen propolisin etanolik ekstraktının koruyucu etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda uygulanan üç farklı dozdan yalnızca 30 mg/kg doz ile propolis ekstraktının kolon karsi-

nojenlerine karşı vücudu koruyucu etki gösterdiği ve preneoplastik lezyon gelişiminde baskılanma görüldüğü bildirilmiştir (Bazo vd., 2002). *In vivo* olarak yapılan çalışmalarda çeşitli propolis ekstraktlarının dışında propolisin içeriğindeki bazı bileşenlerin (CAPE, kuersetin, kafeik asit) de antitümör etkileri test edilmiştir. Osrolic vd. (2015), fare meme kanseri hücresi [MCa (1x 10⁵ hücre/mL)] enjekte edilen farelere 50 ve 150 mg/kg dozlarda enjeksiyon ile CAPE, kafeik asit ve suda çözünebilir propolis ekstraktı uygulamıştır. Deneme sonunda tümör oluşumu ve gelişiminde yavaşlama, farelerin yaşam sürelerinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Ancak suda çözünebilir propolis ekstraktının kafeik asit ve CAPE'nin gösterdiği etkilerden daha zayıf bir etki oluşturduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacının benzer bir çalışmasında deneklere fare meme kanseri hücreleri [MCa (2x10⁵ hücre/mL)] enjekte edilmiş ve ardından deneyin 5.,10. ve 15. günlerinde farelere gavaj yoluyla 50 ve

150 mg/kg dozlarında suda çözünebilir propolis ekstraktı, kafeik asit ve CAPE uygulanmıştır. Deneme sürecindeki 14 gün boyunca ise farelere gavaj yoluyla 1200 mg/kg dozunda kuersetin uygulanmıştır. Çalışma sonucunda uygulanan propolis ve propolis bileşenlerinin tümör gelişimini ve metastazını baskıladığı belirtilmiştir (Osrolic vd., 2004). Balb/c farelere herhangi bir tümör hücresi enjekte edilmeden yapılan bir çalışmada 5, 10, 20 mg/kg dozlarda gavaj yoluyla uygulanan CAPE'nin immünomodulator etkileri incelendiğinde; 20 mg/kg dozdaki uygulamanın IFN- γ , IL-2, IL-4 salınımında ve CD₈ T hücrelerinde artış görülmüştür. Bu etkiler ile CAPE'nin immün sistemi module ederek antitümör ve antikanser etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Park vd., 2004). Tablo 4'te propolis ve propolisin etken maddelerinin *in vivo* olarak incelenen antitümör etkileri gösterilmiştir.

Tablo 3. Propolis ve propolisin etken maddelerinin *in vitro* olarak incelenen antitümör etkileri

Table 3. In vitro investigation of antitumor effects of propolis and its active components

Etken madde	Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Etki	Kaynak
Propolis ekst-raktı	32.6	Fare melanom hücrelerinde (B16F10) %50 oranında inhibisyon	Novak vd., 2014
Propolis ekst-raktı	10	İnsan pankreas kanser hücrelerinde (PANC-1) %100 oranında ölüm	Awale vd., 2008
Propolis ekst-raktı	28.87	İnsan promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL-60) %50 oranında inhibisyon	Carvalho vd., 2011
	40	İnsan kolon kanser hücrelerinde (HTC-8) %50 oranında inhibisyon	
	22.19	İnsan meme kanseri hücrelerinde (MDA/MB-435) %50 oranında inhibisyon	
CAPE	5	İnsan meme kanseri hücrelerinde (MCF-7) %50 oranında inhibisyon	Grunberger vd., 1988
	10	İnsan cilt melanom hücrelerinde (SK-MEL-28) %100 oranında inhibisyon	
8 farklı propolis ekstraktı	2-20	İnsan melanom hücrelerinde %50 oranında inhibisyon	Chen vd., 2004
Propolis ekst-raktı	10	Fare melanom hücrelerinin (B16F10) %18,4'ünde apoptoz	Novak vd., 2014
	50	Fare melanom hücrelerinin (B16F10) %34,5'inde apoptoz	

Tablo 4. Propolis ve propolisin etken maddelerinin in vivo olarak incelenen antitümör etkileri**Table 4.** In vivo investigation of antitumor effects of propolis and its active components

Etken madde	Uygulanma dozu (mg/kg)	Uygulanma şekli	Etki	Kaynak
CAPE	20	Oral olarak	T lenfosit proliferasyonunda artış, farelerin timüs bezi ve dalak ağırlıklarında artış, IFN- γ , IL-2, IL-4 salgılanmasında artış	Park vd., 2004
CAPE, kafeik asit, suda çözünebilir propolis ekstraktı	50	Enjeksiyon	Tümör oluşumu ve gelişiminde yavaşlama, farelerin yaşam sürelerinde artış	Orsollic vd., 2005
	150			
Propolis ekstraktı	10	Enjeksiyon	Tümör gelişiminde yavaşlama	Novak vd., 2014
Propolis ekstraktı	100	Enjeksiyon	Tümör gelişiminde yavaşlama	Lisicic vd., 2014
Propolis ekstraktı	320	Oral olarak	Tümör gelişiminde yavaşlama	İnoue vd., 2008
	960			
Propolis ekstraktı	100	Oral olarak	Tümör gelişiminde kısmi inhibisyon	Filho vd., 2014
	50			
Kafeik asit,CAPE, kursetin	50	Oral olarak	Tümöre karşı antimetastatik etki	Orsollic vd., 2004
	150			
	1200			
Propolis ekstraktı	30	Oral olarak	Kolon karsinojenlerine karşı vücudu koruyucu etki, preneoplastik lezyon gelişiminde baskılanma	Bazo vd., 2002

Propolisin akut ve kronik toksisitesiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İki yüz ve 5000 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarındaki propolis uygulaması deney hayvanlarında toksik ölümlere sebep olmamıştır ve gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra insanlar için toksik etki yaratmayan güvenli dozun 1.4 mg/kg vücut ağırlığı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı propolisin farelerdeki LD₅₀ değerinin 2-7.3 g/kg arasında değiştiğini belirtmiştir. Araştırmacı, 90 fare ile yapılan denemeler ile propolisin NOAEL değerini (Gözlenebilir hiçbir yan etki göstermeyen doz) 1400 mg/kg vücut ağırlığı/gün olduğunu bildirmiştir (Burdock, 1998). Propolisin insanlar üzerindeki bazı etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir araştırmada 30 gün boyunca sağlıklı gönüllülere toz propolis ekstraktı suda çözündürülerek içirilmiş ve vücudun serbest radikallere karşı savunma olarak ürettiği süperoksidad dismutaz enzimi aktivitesi ile toplam kolesterol, yüksek ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, trigliseritler, glukoz, ürik asit, ferritin ve transferrin, plazmadaki malondialdehit konsantrasyonu gibi bazı kan parametreleri değerlendirilmiştir. Günlük propolis alınımının etkilerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği görülmüştür. İlk 15 günde erkeklerin %23.2'sinde malondialdehit konsantrasyonunun düştüğü ve 30. günde kadınların %20.9'unda süperoksidad dismutaz enzimi aktivitesinin arttığı görülmüştür. Ancak

propolis uygulamasının deneme kapsamında ölçülen kan değerlerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı belirtilmiştir (Jasprica vd., 2007).

Ayrıca yapılan çalışmalar, kemoterapötik ajanlarla kombine edilen ham, suda çözünür propolisin potansiyel olarak post-kemoterapötik reaksiyonları en aza indirirken güçlendirilmiş bağışıklığı maksimize ettiği ve tedavi etkinliğini ilaç etkileşimi oluşturmadan arttırdığını ortaya koymuştur (Orsollic ve Basić, 2005; Patel, 2016; Suzuki vd., 2002; Vagish-Kumar, 2014).

Sonuç

Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar sayesinde immünoterapi kanser tedavi yöntemlerine alternatif oluşturma potansiyeline sahiptir. Kanser tedavisinde her hastaya özel bir tedavi yaklaşımının daha etkin sonuçlar vermesi göz önüne alındığında, konağın kendi immün sistemini module ederek hastalıkların tedavi edilmesini sağlayan immünoterapinin gelecek yıllarda sıklıkla kullanılacağı düşünülmektedir. Bu kapsamda immünoterapötik etkileri olduğu kanıtlanan propolisin de medikal kullanımının yaygınlaşabileceği düşünülmektedir. Antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antitü-

mör etkileri gibi yararları olduğu kanıtlanan arı ürünü propolis, farklı ülkelerde gıda takviyesi veya ilaç olarak adlandırılmaktadır. Türkiye’de bal, arı poleni, arı sütü gibi çeşitli arı ürünleri kullanılmaktadır buna rağmen propolis bu ürünlerden daha az bilinmekte veya tüketiciler tarafından diğer arı ürünleri ile karıştırılmaktadır. Propolisin birçok olumlu sağlık etkileri mevcuttur ve çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Propolisin bu etkilerini sağlayan bileşenleri mevsimsel etkilerin ve bitki örtüsündeki değişimlerin sonucunda çeşitlilik göstermektedir. Ülkemizde zengin bir bitki örtüsü vardır ve arıcılık oldukça yaygındır. Araştırmalarımız sonucunda propolisin bilinçli üretiminin ve tüketiminin artırılması gerektiği düşünülmüştür. Bu kapsamda oldukça yararlı bir arı ürünü olan propolisin daha çok tanıtılması gerekmektedir. Ancak propolisin tüm olumlu yönlerine karşın, yetkili üreticilerin veya uzman doktorların önerdiği miktarlarda kullanılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Akramiené, D., Kondrotas, A., Didžiapetrienė, J., Kėvelaitis, E. (2007). Effects of β -glucans on the Immune System. *Medicisa (Kaunas)*, 43(8), 597-606.
- Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M., Diker, S. (1998). *İmmunoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi, p. 20-31.
- Atayoğlu, T. (2012). Apiterapi Açısından Arı Ürünlerinin Kalite Kriterleri ve Standardizasyonu. *Standard Ekonomik ve Teknik Dergi*, 601, 68-73.
- Awale, S., Li, F., Onozuku, H., Esumi, H., Tezuka, Y., Kadota, S. (2008). Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 181-189.
- Bankova, V. (2005). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2, 29-32.
- Banskota, A. H., Tezuka, Y., Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15, 561-571.
- Barbaros, B., Dikmen, M. (2015). Kanser İmmünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(4), 177-181.
- Barnes, S. (1997). The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment* (46), 169-179.
- Bazo, A.P., Rodrigues, M.A.M., Sforcin, J.M., Camargo, J.L.V., Ribeiro, L.R., Salvadori, D.M.F. (2002). Protective action of propolis on the rat colon carcinogenesis. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 22, 183-194.
- Boudourova-Krasteva, G., Bankova, V., Sforcin, J. M., Nikolova, N., Popov, S. (1997). Phenolics from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung* 52, 676-679.
- Burdock, G.A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36, 347-363.
- Carvalho, A.A., Finger, D., Machado, C.S., Schmidt, E.M., Costa, P.M., Alves, A.P.N.N., Morais, T.M.F., Queiroz, M.G.R., Quinária, S.P., Rosa, M.R., Santos, J.M.T., Pessoa, C., Moraes, M.O., Lotufo, L.V.C., Sawaya, A.C.H.F., Eberlin, M.N., Torres, Y.R. (2011). In vivo antitumoural activity and composition of an oil extract of Brazilian propolis. *Food Chemistry*, 126, 1239-1245.
- Chan, G.C., Chan, W.K., Sze, D.M. (2009). The Effects of β -Glucan on Human, Immune and Cancer Cells. *Journal of Hematology and Oncology*, 25(2), 1-11.
- Chen, C.N., Weng, M.S., Wu, C.L., Lin, J.K. (2014). Comparison of Radical Scavenging Activity, Cytotoxic Effects and Apoptosis Induction in Human Melanoma Cells by Taiwanese Propolis from Different Sources. *Evidenced-based Complementary and Alternative Medicine*, 1(2), 175-185.
- Choudhari, M.K., Haghniaz, R., Rajwade, J.M., Paknikar, K. (2013). Anticancer Activity of Indian Stingless Bee Propolis: An In Vitro Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2013, 1-10.
- Cuesta, A., Rodriguez, A., Angeles, M. (2005). In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish and Shellfish Immunology*, 18(1), 71-80.

- DeCastro, S.L. (2001). Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Annual Review of Biomedical Science* (3), 49-83.
- DeSantes, K.B., Sondel P.M., Orkin, S.H., Fisher, D.E., Look, A.T., Lux, S.E., Ginsburg, D., Nathan, D.G. (2009). Immunotherapy of Cancer, *Oncology of Infancy and Childhood*, 209-241.
- Doğan, N., Hayoğlu, İ. (2012). Propolis ve kullanım alanları, *Harran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi*, 16(3), 39-48.
- Dudov, I.A., Morenets, A.A., Artiukh, V.P., Starodub, N. F. (1994). Immunomodulatory effect of honeybee flower pollen load, *Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal*, 66(6), 91-93.
- Filho, R.N.P., Batista, F.S., Ribeiro, D.R., Melo, G.C., Reis, F.P., Melo, A.U.C., Gomes, M.Z., Cardoso, J.C., Albuquerque, R.L.C. (2014). Chemopreventive Effect of Brazilian Green Propolis on Experimental Dermal Carcinogenesis in Murine Model. *International Journal of Morphology*, 32(2), 522-530.
- Gardana, C., Barbieri, A., Simonetti, P., Guglielmetti, S. (2012). Biotransformation strategy to reduce allergens in propolis. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(13), 4654-4658.
- Ghisalberti, E.L. (1979). Propolis: a review. *Bee World*, 60, 59-84.
- Göç, D. (2015). Tümörlere ve Nakil Dokularına Karşı İmmün Yanıtlar. In Y. Camcıoğlu ve G. Deniz (Eds.), *Temel İmmünoloji, İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları*. (p. 189-205). Ankara, Güneş Tıp Kitapevi.
- Grunberger, D., Banerjee, R., Eisinger, K., Oltz, E.M., Efros, L., Caldwell, M., Estevez, V., Nakanishi, K. (1988). Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis, *Experientia*, 44, 230-232.
- Hausen, B. M. (2005). Evaluation of the main contact allergens in propolis. *Dermatitis*, 16(3), 127-129.
- Hepşen, İ.F. Tilgen, F., Er, H. (1996). Propolis: Tıbbi ve Oftalmolojik Kullanımı. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 3(4), 386-391.
- Herbert, T.B. Cohen, S. (1993). Stress and Immunity in Humans: A Meta-Analytic Review, *Psychosomatic Medicine*, 55, 364-379.
- Holick, M.F., Garabedian, M. (2006). *Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application*. Washington, p. 106-114.
- Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G.Q., Hu, F.L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.
- Inoue, K., Saito, M., Kanai, T., Kawata, T., Shigematsu, N., Uno, T., Isobe, K., Liu, C. H., Ito, H. (2008). Anti-Tumor Effects of Water-Soluble Propolis on a Mouse Sarcoma Cell Line In Vivo and In Vitro. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36 (3), 625-634.
- Jantan, I., Ahmad, W., Bukhari, S.N.A. (2015). Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Frontiers in Plant Science*, 6, 1-18.
- Jasprica, I., Mornar, A. Debeljak, Z., Bubalo, A.A., Sari'c, M., Mayerc, L., Romi'c, Z., Bucan, K., Balog, T., Sobocanec, S., Sverko, V. (2007). In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *Journal of Ethnopharmacology* 110, 548-554.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global Cancer Statistic. *Cancer Journal for Clinicians*, 61, 69-90.
- Jones, A., McAdam, M., Rayter, Z., Mansi, J. (2003). Medical Therapy of Advanced Disease. *Medical Therapy of Breast Cancer*, 283-308.
- Jutel, M., Pichler, W.J., Skrbic, D., Urwyler, A., Dahinden, C., Müller, U. R. (1995). Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *Journal of Immunol*, 154(8), 4187-4194.
- Kaneno, R. (2005). Role of natural killer cells in antitumor resistance. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 7, 127-148.
- Kimoto, T., Arai, S., Kohguchi, M., Aga, M., Nomura, Y., Micallef, M. J., Kurimoto, M., Mito, K. (1998). Apoptosis and suppression of tumor growth by artemisinin C

- extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detection and Prevention*, 22, 506-515.
- Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B.C., Ceyran, G. (2002). Önemli bir arı ürünü: Propolis, *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 22-28.
- Kundu, J. K., Surh, Y. J. (2008). Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Letters*, 269, 243-261.
- Lee, Y.T., Don, M.J., Hung, P.S., Shen, Y.C., Lo, Y.S., Chang, K.W., Chen, C.F., Ho, L.K. (2005). Cytotoxic of phenolic acid phenethyl esters on oral cancer cells. *Cancer Letters*, 223, 19-25.
- Li, Y., Sarkar, F.H. (2002). Down-regulation of invasion and angiogenesis-related genes identified by cDNA microarray analysis of PC3 prostate cancer cells treated with genistein. *Cancer Letters*, 186, 157-164.
- Liao, H.F., Chen, Y.Y., Liu, J.J., Hsu, M.L., Shieh, H.J., Liao, H.J., Shieh, C.J., Shiao, M.S., Chen, Y.J. (2003). Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 7907-7912.
- Lisicic, D., Benkovic, V., Dikic, D., Blazevic, A.S., Mihaljevic, J., Orsolcic, N., Knezevic, A.H. (2014), Addition of Propolis to Irinotecan Therapy Prolongs Survival in Ehrlich Ascites Tumor-Bearing Mice. *Cancer Biotechnology and Radiopharmaceuticals*, 29(2), 62-69.
- Maksimova-Todorova, V., Manolova, N., Gegova, G. (1985). Antiviral action of some fractions isolated from propolis. *Acta Microbiologica Bulgarica*, 17, 79-84.
- Marcucci, M.C. (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* (26), 83-99.
- Markham, K.R., Mitchel, K.A., Wilkins, A.L., Daldy, J.A., Lu, Y. (1995). HPLC and GS-MS Identification of the Major Organic Constituents in New Zealand Propolis. *Phytochemistry*, 42(1), 205-211.
- Matsuno, T. (1995). A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, 50, 93-97.
- Matsuno, T., Chen, C., Basnet, P. (1997). A tumoricidal and antioxidant compound isolated from an aqueous extract of propolis. *Medical Science Research*, 25, 583-584.
- Spesifik immün yanıtta hücre-hücre etkileşimleri*, (31 Mart 2016) <http://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter12turk.htm> (Erişim tarihi: 24.08.2017)
- Muehlbauer, P., Burke, M., Wilkes, G. (2006). Biologic Therapy for Cancer Treatments. *Cancer Therapies*, 117-180.
- Mukhopadhyay, A., Bueso-Ramos, C., Chatterjee, D., Pantazis, P., Aggarwal, B.B. (2001). Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene*, 20, 7597-7609.
- Ning, Y., Xu, D., Zhang, X., Bai, Y., Ding, J., Feng, T., Wang, S., Xu, N., Qian, K., Wang, Y., Qi, C. (2016). β -Glucan Restores Tumor-Educated Dendritic Cell Maturation to Enhance Antitumor Immune Responses. *International Journal of Cancer*, 138, 2713-2723.
- Niraula, N. P., Kim, S. H., Sohng, J. K., Kim, E. S. (2010). Biotechnological doxorubicin production: pathway and regulation engineering of strains for enhanced production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(4), 1187-1194.
- Novak, E.M., Silva, M.S.C., Marcucci, M.C., Sawaya, A. C.H.F., López, B.G.C., Fortes, M.A.H.Z., Giorgi, R.R., Marumo, K.T., Rodrigues, R.F., Maria, D.A. (2014). Antitumoural activity of Brazilian red propolis fraction enriched with xanthochymol and formononetin: An in vitro and in vivo study. *Journal of Functional Foods*, 11, 91-102.
- Orsolcic, N., Knezevic, A.H., Sver, L., Terzic, S., Basic, I. (2004). Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 307-315.
- Orsolcic, N., Terzic, S., Mihaljevic, Z., Sver, L., Basic, I. (2005). Effects of Local Administration of Propolis and Its Polyphenolic Compounds on Tumor Formation and Growth. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 28(10), 1928-1933.

- Orsolić, N., Basić, I. (2005). Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 59, (10), 561-570.
- Osésa, S.M., Pascual-Matéa, A., Fernández-Muiño, M.A., López-Díaz, T.M., Sancho, M.T. (2016). Bioactive properties of honey with propolis. *Food Chemistry*, 196, 1215-1223.
- Özbal, Y. (2000). *Temel İmmünoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, p. 18-110. ISBN: 9789752775602
- Özverel, C.S., Karaboz, İ., Nalbantsoy, A. (2017). Novel treatment strategies in cancer immunotherapy. *Acta Biologica Turcica*, 30(2), 36-51.
- Park, J.H., Leea, J.K., Kima, H.S., Chunga, S.T., Eoma, J.H., Kima, K.A., Chunga, S.J., Paikb, S.Y., Oha, H.Y. (2004). Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, 4, 429-436.
- Patel, S. (2016). Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *Journal of Dietary Supplements*. 13(3), 245-268.
- Pehlivan, T., Şahinler, N., Gül, A. (2012). Doğal bir ürün propolis; yapısı ve kullanım alanları, *Aricılık Araştırma Dergisi*, 4(7), 9-13.
- Pohorska, J., Richter, J., Kral, V., Dobiasova, L.R., Stiborova, I., Vetvicka, V. (2016). Reconstruction of NK Cells During Complex Cancer Treatment. *Journal of Tumor*, 4(2), 398-402.
- Popovic, S., Baskic, D., Zelen, I., Djurdjevic, P., Zaric, M., Avramovic, D., Arsenijevic, N. (2012). The Cytotoxicity of Korbazol Against Murine Cancer Cell Lines. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 13 (2), 62-67.
- Rao, C. V., Desai, D., Rivenson, A., Simi, B., Amin, S., Reddy, B. S. (1995). Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methylcaffeate. *Cancer Research*, 55, 2310-2315.
- Salatino, A., Teixeira, E.W., Negri, G., Message, D. (2005). Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2, 33-38.
- Schenk, D. (2002). Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nature Reviews*, 3, 824-828.
- Sforcin, J.M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 1-14.
- Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Novelli, E.L.B. (1995). Serum biochemical determinations of propolis-treated rats. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, 1, 31-37.
- Sforcin, J. M., Kaneno, R., Funari, S. R. C. (2002). Absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, 8, 19-29.
- Singh, B. N., Shankar, S., and Srivastava, R. K. (2011). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical. Pharmacology*, 82, 1807-1821.
- Şengül, A. (2008). Hücreyel İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi*, 1(2), 19-22.
- Suzuki, I., Hayashi, I., Takaki, T., Groveman, D.S., Fuji-miya, Y. (2002). Antitumor and anticytopenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 17(5), 553-562.
- TS 12910 Arıcılık-Arı Tutkalı (Propolis), (14 Nisan 2003) <https://intweb.tse.org.tr/standard/standard/Standard.aspx?05310710611106506711511304911609010710005605205510808109007108607506908504711067109075073081116103090081086073108065117084119102117080049106055054100083122117081090120069083101065078105117047> (Erişim tarihi: 10.07.2017)
- Vagish Kumar, L.S. (2014). Propolis in Dentistry and Oral Cancer Management. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(6), 250-259.
- Van Etten, E., Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97, 93-101.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Álvarez, J.A. (2008). Functional properties of

- honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73(9), 117-124.
- Walgrave, S.E., Warshaw, E.M., Glesne, L.A. (2005). Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis*, 16, 209-215.
- Wang, M., Yin, B., Wang, H.Y., Wang, R. (2014). Current Advances in T-Cell Based Cancer Immunotherapy, Future Medicine. *Immunotherapy*, 6(12), 1265-1278.
- Whyte, L., Huang, Y.Y., Torres, K., Mehta, R.G. (2007). Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses. *Cancer Research*, 67, 12007-120017.
- Yamaguchi, Y. (2016). Immunotherapy of Cancer: Overview of Current Cancer Immunotherapy. p. 3-21. Online ISBN 978-4-431-55031-0, ISBN 978-4-431-55030-3
- Yılmaz, L., Yılsay, T.Ö., Bayizit, A.A. (2004). Propolisin Kimyasal Bileşimi, Biyolojik Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi*, 6, 34-38.