ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROPOLİS EKTRESİNİN CANDIDA ALBICANS ÜZERİNE ANTİFUNGAL ETKİSİ

Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI

BİYOLOJİ ANABİLİMDALI

ÇANKIRI
2020

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI tarafından hazırlanan "Propolis ektresinin CANDIDA ALBICANS üzerine antifungal etkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman:
Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

2-

3-

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PROPOLİSİN CANDIDA ALBICANS ÜZERİNE
ANTİFUNGAL ETKİSİ

Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Propolisin eski yıllardan beri geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik antifungal aktivitelere sahip olduğu çok bilimsel çalışmalar ile gösterilmiş üründür. Çalışmamızda %20 lik etanol içeren Propolisten hazırlanan 7 farklı dozun idrar yolu enfeksiyonuna neden olan 21 *Candida albicans* izolatına karşı antifungal etkisi disk difüzyon yöntemi ile denenmiştir. Antifungal kontrole göre daha düşük etki gösterdiği görülmüştür. 21 C.*albicans* izolatının 6'sında inhibasyon zonu görülmüştür. Oysa kullanılan antifungal kontrol ise tüm izolatlarda inhibasyon zonu oluşturmuştur. Bu antifungal kontrole göre düşük etki oranının izolatların virülensliğine ve propolisin toplandığı yörenin bitki örtüsüne göre konsantrasyon oranının farklı olabileceği için daha detaylı çalışma yapılması kanısına varılmıştır.

Ocak 2020, 31 sayfa

Anahtar Kelimeler: Propolis, Antifungal Etkisi , Idrar Yolu Enfeksiyonu

ABSTRACT

Master Thesis

ANTIFUNGAL EFFECT OF PROPOLIS EXTRACT ON CANDIDA ALBICANS

Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisors: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Propolis is a product that has been shown by many scientific studies that it has antifungal biological activities used in the treatment of various diseases in traditional medicine for many years. In our study, the antifungal effect of 7 different doses prepared from 20% ethanol containing Propolis against 21 *Candida albicans* isolates causing urinary tract infection was tested by disk diffusion method. It has been found to have a lower effect compared to antifungal control. Inhibition zones were observed in 6 of the 21 *C.albicans* isolates. However, the antifungal control were used created an inhibition zone in all isolates. It was concluded that a more detailed study should be carried out, since the lower rate of effect compared to this antifungal control may be due to the virulence of the isolates and the content of the plant and its cover to the region where the propolis was collected.

January 2020, 31 pages

Key Words: Propolis, Antifungal Effect, Urinary Tract Infection

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hayatımda tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde beni destekleyen annem ve babama, her zaman benim yanımda duran ve destekleyen değerli kardeşlerim Yasir, Taha ve Dr. Mustafa'ya, çalışmanın materyal temininde, laboratuvar aşamasında her türlü desteği ve önerileriyle yardımcı olan Prof. Dr. Salih MADEN e çalışmanın her aşamasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, her türlü yardımını esirgemeyen, her zaman destekleyen, büyük bir anlayış gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Seçil AKILLI Şimşek'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım**.** Çalışmada Propolis temini sağlayan ARI FARMA firmasına, izolatların temininde yardımcı olan Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi hastanesine teşekkürlerimi sunarım.

Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI

Çankırı, Ocak 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET…… ii
…
ABSTRACT……..... iii
.
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR……..... v
İÇİNDEKİLER……... vi

SİMGELER DİZİNİ……..... vii

ŞEKİLLER DİZİNİ……..…… viii

TABLOLAR DİZİNİ…….……..... ix

1. GİRİŞ…….…. 1
2. LİTERATÜR TARAMASI……..... 5
3. MATERYAL VE METOT……..…….…..… 1

3.1 Propolis ve Kontrol için Kullanılacak Numunelerin Hazırlanması……. 11
3.2 Kullanılan *Candida* spp.'lerin Temini ve Hazırlanması…….…….. 12
3.3 Propolis Ekstrelerinin Antifungal Etkisinin Tespiti için Kullanılan Yöntem ……. 14

4. BULGULAR ve TARTIŞMA……..... 15

5. SONUÇ…….…… 22

KAYNAKLAR……. 24

EKLER…….. 27

ÖZGEÇMİŞ…….. 28

SİMGELER DİZİNİ

AIDS	Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu
CAPE	Caffeic Acid Phenethyl Ester (kafeik asit fenil esteri)
EEP	Propolisin etanolik ekstresi
HIV	Human immunodeficiency virus (insan bağışıklık eksikliği virüsü)
Mg	Miligram
MK	Minimum inhibitör konsantrasyon
Ml	Mililitre
μm	Mikrometre
PE	Propolis etanol ekstraktı
PM	Propolis mikropartikülleri
PES	Propolis ekstraksiyon çözeltisi
VVC	Vulvovajinal kandidiyaz
Yy	Yüzyıl

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Çalışmada kullanılan propolis örneği…..…… 11

Şekil 3.2 Farklı dozlarda hazırlanmış %20 lik propolisten hazırlanmış 100ml lik stok çözeltiden görünüm…….. 12

Şekil 3.3 *Candida albicans* mikroskop altında görünümü…….. 13

Şekil 3.4 a) SDA besiyerinin steril kabin içerisinde petri kaplarına dağıtılması **b)**Donması için buzdolabında bekletilen besiyerleri…….……... 13

Şekil 4.1 *Candida albicans* a karşı Mycostatin in oluşturduğu inhibasyon zonlarından(Alt sağ tarafta) birinden görünüm……... 15

Şekil 4.2 Propolisin etkinlik gösterdiği bir izolattan görünüm(altsoldaki propolis) 19

Şekil 4.3 Ca-17 izolatının inhibasyon zonu (Alt sağdaki propolis, Üst soldaki *Mycostatin*)……. 20

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1 Propolis ve antifungal örneğin çözeltilerinin dozları……12

Tablo 4.1 İstenilen dozlarda Propolis ve kontrol çözeltilerin *C. albicans'* a karşı inhibasyon ölçümleri…….16

Tablo 4.2 *Candida albicans* üzerine antifungal aktivite de kullanılan çözeltiler ve inhibasyon zon ölçümü……..……..19

1.GİRİŞ

İnsanlar yüzyıllardan günümüze kadar arı ürünlerini tıbbi amaçlı kullanmışlardır. Arı ürünlerinin tıpta kullanılmasına apiterapi denilmektedir. Günümüzde de ilaçların toksik etkilerinden kaçınmak isteyen insanlar, organik ve doğal ürünlere yöneliş göstermektedir ve bu yönde yapılan araştırmalar gitgide çoğalmaktadır. Farmakolojik olarak propolis, arı sütü, bal ve polen gibi arı ürünlerinin üretim ve tüketim oranı her geçen gün artarak çoğalmaktadır. Bitkilerin çevresel ve dış etkilere karşı kendi yapısında oluşturduğu renksiz mumsu yapıya reçine denilmektedir. Arılar bu reçine maddelerini toplayarak kendi sindirim enzimleri ve balmumu ile birleştirip; kovanların tamiri, yeni yumurta yerlerinin hazırlanması, peteklerin kapatılması için kullanılmak üzere propolis denilen organik bileşiği oluşturmaktadırlar. Propolis kelimesi Yunanca'ya dayanmaktadır. Pro "savunma" polis "şehir" anlamı gelmektedir bundan hareketle arılar için türetildiğinde kovanın savunması anlamı verilebilmektedir (Ghisalberti 1979).

Propolisin keşfi MÖ'ye dayanmaktadır. Ünlü Yunan filozofu Aristo, arıların çalışmasını saydam kovanda incelediğinde kovanın şeffaflığının koyu renk yapışkan bir madde ile arılar tarafından kapatıldığını gözlemlemiştir buradan hareketle bu maddenin propolis olduğunu neticesine varılmaktadır. Propolis ilk olarak M.Ö. 79-23 yıllarında büyük bir okul Roma'da olan "Pliny The Elder" da incelenmiş ve propolisin ağrı azaltıcı, yara iyileştirici etkilerinin olduğunu ortaya konulmuştur (Çelik ve Aşgun, 2020).

Propolis Mısırlılar tarafından da bazı hastalıkların tedavi edilmesinde, ölülerin mumyalanmasın da kullanılmıştır. Yunanlılar ve Romalılar, propolisi deri iltihaplarının tedavisinde kullanmışlardır (Kumazawa, 1994).

Hipokrat (460-377 M.Ö.), propolisin deri hastalıkları, ülser ve sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığını belirtmiştir. Afrika'da propolis ilaç olarak uzun zamandır kullanılmaktadır. XII. yy' a ait Avrupa kayıtlarında, propolisin diş sağlığı ve boğaz ile ağız enfeksiyonları için kullanılan tıbbi örneklerini tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra enstrümanların cilalanması için vernik olarak da kullanılmıştır (Çelik ve Aşgun 2020).

Propolis yapı itibariyle genel olarak yapışkan ve koyu renkte (sarıdan kahverengiye doğru bazen de yeşilimsi) bulunmaktadır. Propolisin rengi çevresel etkenlere özellikle de sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Ilıman iklimde toplanan propolis rengi belirgin şekilde kahverengi iken tropikal iklimde toplanan propolis siyah renkte gözlenmektedir. Propolisin fiziksel yapısı ortamın sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Soğuk ortamda katı, 15-20 ºC de mumsu kıvamda, 30-40 ºC de yapışkan şeklinde bulunmaktadır (Doğan ve Hayoğlu 2012).

Propolisin kimyasal içeriği bulunduğu bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Fakat genel olan ihtiva ettiği kimyasal ve organik bileşikler hemen hemen aynı olmakla beraber oranları farklılık göstermektedir. İzole edilen bileşenlerin hemen hemen en büyük ve en önemli grubu flavonoid pigmentleridir. Flavanoidler, insanlar tarafından sentezlenemeyen bitki fitokimyasalları olup insan sağlığına yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Çalışmalar, propoliste bulunan flavonoidlerin etkili anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Anonim 1. 2019).

Propolisin etanol ekstraktının anti bakteriyel, antifungal, antiviral, iltihap önleyici, lokal anestezik, antioksidan, karaciğer koruyucu, immun sistem düzenleyici ve sitotoksik gibi

aktiviteleri olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Propolisin hücresel zehire ve kimyasal ajanlara karşı korumada etkili olduğu da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Propolisin ihtiva ettiği bu etkili bileşenlerden en iyi bilineni Artepillin C, klerodan diterpenoidler ve benzofuranlardır (Güney ve Yılmaz 2013).

Propolisin ihtiva ettiği kafeik asit fenil esteri (CAPE) hücre büyümesini inhibe etmekte ve hücrenin ölmesine neden olabilmektedir. Propolis bileşenleri kanserli dokuda yüksek bir anti kanser etki gösterirken sağlıklı dokularda herhangi olumsuz bir etki göstermemektedir. İnsanlarda meydana gelen deri, böbrek, göğüs ve kolon gibi kanserlere karşı propolisin ihtiva ettiği CAPE, artepillin C ve klerodan diterpenoid nin etkili olup olmadığı hayvanlar üzerinde denenmiş ve etkili olduğu ortaya konulmuştur. *In vitro* koşullarda propolisin su ve etanol ekstralarıyla yapılan deneylerde karaciğer hücrelerinin (hepatositler) propolis ekstraktı içerisinde, etanol, karbon tetraklorid, galaktosamin ve allil alkol gibi zehirli maddelere karşı korunabildiği görülmüştür. Özellikle propolisin su ekstraktından elde edilen dikaffeoilkinik asitin çok önemli bir koruyucu olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Yücel vd. 2014).

Ortaya konulan bir hipoteze göre propolisin bazı bileşenleri, insan vücudundaki kan tarafından emilerek, C vitamini gibi davranmaktadır. Antioksidan olarak da vücutta bulunan serbest radikalların toplanmasında özellikle önemli bir rol almaktadır (Anonim 1. 2019).

Kafeik asit, fenil ester grubunu içeren propolis virüslere karşı olan etkisi, çok uzun zamandan beri bilinmekte olup, yapılan çalışmalarda virüslere karşı etkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca propolisin Adeno virüsler ve Influenza virüslere karşı etkili olduğu

saptanmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda AIDS'in nedeni olan HIV virüsüne karşı da olumlu etkileri gözlenmiştir. Propolisin çeşitli tipteki bakteriler ve mantarlar üzerinde bakteri ve mantarın bölünmesini durdurucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Güney ve Yılmaz 2013).

İzole edilmiş flavonoidlerin tek başlarına, propolis ekstraktına göre daha düşük aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Propolisin bakteri ve maya üzerindeki etkileri bazen 100 kat artış göstermektedir. Antibiyotik dirençli *Staphylococcus*'larda, propolis ile birlikte alınan antibiyotiklerin, antibiyotik direncini ciddi ölçüde kırdıkları gözlenmiştir (Ghisalberti 1979, Moreno vd.2000, Hartwich vd.2000, Öztürk 2006, Yücel vd. 2014).

Propolis gelişen teknoloji neticesinde; damla, draje, hap, kapsül, macun, sakız, buharlaşma yöntemiyle burundan, gargara formunda ağızdan, fitil, sabun ve merhem ile anüs ve vajinadan, krem, losyon, merhem, sprey, sabun, şampuan olarak deriden uygulamalara olanak sağlayacak şekilde geliştirilmiştir. "Doğal antibiyotik" olarak bilinen propolisin 21 adet bakteri, 9 adet fungi, 3 adet protozoa ve bir çok virüs türü üzerinde inhibitör etkisi bulunmaktadır. Kuvvetli antioksidan, antiseptik, anti bakteriyel, antiviral, antifungal, anti kanser ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Klinik çalışmalar propolisin solunum sistemi enfeksiyonları (influenza, KOAH ve bronşit), deri hastalıkları (deri mantarları, herpes, deri ülseri, alerji, yanık, apse), diş ve diş eti rahatsızlıkları (ağız yaraları, diş eti çekilmesi, burun ve boğaz enfeksiyonları, sindirim sistemi hastalıkları (kolit, parazit, reflü, mide ülseri), kadın hastalıkları (vajinal ve servikal rahatsızlıklar) ve üriner sistem hastalıkları (idrar yolu iltihabı) üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur

(Bankova 2005, Sforcin 2007, Jaganathan vd. 2010, Samarghandian vd. 2011, Yücel vd. 2014).

Propolisteki şekerler (ksiloz, galaktoz, mannoz, laktoz, maltoz, melibioz eritrol, ksilitol, inositol), mineraller (Ca, Mg, K, Na, Fe, Zn, Cu) ve uçucu bileşenler içeriği oluşturan diğer yapılardır. Propolis, ağır metaller (kurşun), endüstriyel kirleticiler, pestisitler (endrin, dieldrin, aldrin, BHC, DDT, malasyon), PCB (paraklor-benzen), Arsenik (As) ve n-Hekzan'da bulunabilen kirleticiler olarak olabilir. Propoliste bulunan inorganik maddeler: Sodyum (Na), Potasyum (K), Magnezyum (Mg), Kalsiyum (Ca), Baryum (Ba), Bor (Bo) (eser miktarda), Stronsiyum (Sr), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Alüminyum (Al), Silikon (Si), Selenyum (Se) (iz), Demir (Fe), Nikel (Ni), Krom (Cr), Manganez (Mn), Titanyum (Ti), Gümüş (Ag), Kobalt (Co), Vanadyum (V) (Çelik ve Aşgun 2020).

Arılar propolisi doğal ortamda farklı alanlardan çeşitli ağaç ve bitkilerden toplamaktadır. Ancak propolis kaynağı olarak bilinen belli başlı bitki türleri saptanmıştır. Bu bitkiler; *Acer* spp. (Akçaağaç), *Corylus* spp. (Fındık), *Quercus* spp. (Meşe), *Alnus* spp. (Kızılağaç), *Prunus* spp. (Erik), *Ulmus* spp. (Karaağaç), *Salix* spp. (Söğüt), *Aesculus hippocastanum* (Atkestanesi), *Pinus* spp. (Çam), *Eucalyptus* spp. (Ökaliptus), *Castanea* spp. (Kestane), *Betula* spp. (Huş), *Populus* spp. (Kavak), *Tilia* spp. (Ihlamur) ve *Fraxinus* spp. (Dişbudak) bitkileridir (Kumova 2002).

Propolislerin birçok mikroorganizmaya karşı etkili olduğu çeşitli araştırmacı tarafından belirtilmektedir. Çalışmada Arıfarma adlı bir ticari firmanın etanolik propolis ekstrelerinin Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi hastanesinden temin edilen idrar yolu

enfeksiyonlarından izole edilmiş 21 *Candida albicians* üzerine antifungal etkisi araştırılmıştır.

2. LİTERATÜR TARAMASI

Propolisin alkollü özlerinin,%0.25-2 konsantrasyonlarında çok sayıda dermatofite karşı aktif olduğunu bulmuşlardır.(Cizmarik 1976, Cizmarik vd. 1990).

Fernandes vd. (1995) propolisin insan enfeksiyonlarından izole edilen maya ve bakteri patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Antunes vd. (1996) Propolisin 10 farklı Gram(+) ve 20 farklı Gram(-)organizma dahil olmak üzere 30 bakteriye karşı antimikrobiyal aktivitesini çalışmışlardır.

Sosa vd. (1997) Propolisin Gram negatif bakterilere karşı hareket etmediğini, ancak bazı Gram pozitif bakterilerin ve *C. albicans*' ın büyümesini engellediğini bulmuşlardır.

Park vd. (1998) Brezilya'nın farklı bölgelerinden toplanan propolislerin etanollü ekstre, oral patojen *Streptococcus*' un gelişimini engel ettiğini bildirmişlerdir.

Yüksek flavonoid içeriği ile propolis, cilt hastalığına neden olan mantar ve *Candida* türlerine karşı aktivite gösterir (Cafarchia vd. 1999).

Velikova vd. (2000), Türkiye, Bulgaristan, Yunanistan ve Cezayir' den topladıkları propolislerin anti bakteriyel güçlü olarak, antifungal aktivite zayıf ve orta derecede gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Test edilen ekstrelerinin anti bakteriyel aktivitesindeki farklılıkların fenolik içeriklerinden (Nagai vd. 2003, Kumazawa vd. 2004) ve orjinlerinden (Hegazi vd. 2000;2001) kaynaklandığı belirtmişlerdir.

Onikomikoz dermatofit hastalığı dermatofit-dışı küfler veya *Candida* türlerinin yol açtığı tırnak mantarı enfeksiyonudur. Toplumun genel olarak %10'un da görülmesine rağmen, 70 yaş üzerindekilerde %50'den fazla rastlanmaktadır. Onikomikoz, morbidite ve mortalite açısından önemli değildir, ancak ciddi şekilde hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (Fouilloux 2003).

Kartal vd. (2003) Kazan ve Marmaris'ten toplanan farklı propolis örnekleri ile yapılan çalışmada, propolisin antimikrobiyal aktivitesinin başlıca kafeik asit ve esterlerden kaynaklandığı rapor etmişlerdir.

Uğur ve Aslan (2004) Muğla ilinden topladıkları 45 farklı propolisin aseton ve dimetil sülfoksid (DMSO) ekstresinin antimikrobiyal özelliklerinin propolis örneğine, dozuna ve ekstraksiyon çözücüsüne göre farklılık gösterdiğini kaydetmişlerdir.

Kutluca ve Silici (2005) propolisin etanollü ekstresinin Gram(+) bakterilere (*Staphylococcus aureus*) karşı yüksek anti bakteriyel aktivite gösterdiği, fakat Gram(-) bakteri *E. coli* ve *P. aeruginosa* ve mayalara *C. albicans* karşı zayıf aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Meyve sularına eklenen propolisin etanollü ekstresinin küf gelişimini engellediğini rapor etmişlerdir.

Chen vd. (2005) Tayvan'dan toplanan propolisin etanolik ekstraktları, *Staphylococcus aureus'*a karşı alan, zaman, bölge ve konsantrasyona bağlı olarak farklı antibakteriyel aktivite gösterdi, bu ekstraktların en düşük inhibe edici konsantrasyonu 3.75 ile 60 µg/ml ve en düşük bakterisidal konsantrasyon 7.5 idi. 120 µg/ml arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Uzel vd. (2005), Anadolu'nun değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde, propolis *Streptococcus sobrinus* ve *Enterococcus faecalis* etanol ekstresi (en düşük inhibitör konsantrasyon; MIC = 2µg/ml), *Micrococcus luteus, Candida albicans* ve *Candida krusei* (MIC = 4µg/ml), *Streptococcus mutans, Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterobacter aerogenes* (MIC = 8 µg/ml), *Escherichia*

coli ve *Candida tropicalis* (MİK = 16 µg/ml), *Salmonella typhimurium* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya (MİK = 32 µg/ml) karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Oliveira vd. (2006) yaptıkları çalışmalarında amaç olarak, propolis ekstraktının mayalara karşı *in vitro* duyarlılığını değerlendirmek istemişlerdir. Patojenik mayaların büyümesini inhibe eden veya önleyebilen ekstrenin en düşük oranını belirlemek için onikomikozdan izolasyonlar yapmışlardır. Bu nedenle Maringá Eyalet Üniversitesi Klinik Analiz Eğitim ve Araştırma laboratuvarına katıla n hastalardan izole edilen onikomikozdan 67 mayaya karşı propolis ekstraktının *in vitro* aktivitesi araştırmışlardır. Test ettikleri mayalar ve tespit oranları: %35 *Candida parapsilosis*, %23 *C. ropicalis*, %13 *C. albicans* ve diğer türler %29 olarak test etmişlerdir. Propolis özünün, antifungal aktivite konusunda mükemmel performans gösterdiğini ispat etmişlerdir. Bütün mayaları inhibe edebilen konsantrasyonun 5x10-2 mg/ml flavonoidler olduğunu ortaya koymuşlardır. 2x10-2 mg /ml hücre ölümlerine neden olduğunu bildirmişlerdir.

Scazzocchio vd. (2006) propolisin etanolik ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu, ampisilin, gentamisin ve streptomisinin antimikrobiyal etkiyi anlamlı derecede artırdığını, kloramfenikol, seftriakson ve vankomisinin etkiyi orta derecede artırdığını ve eritromisinin etkisini değiştirmediğini bildirmişlerdir.

Katırcıoğlu ve Mercan (2006) Türkiye'nin etanol ile ekstraksiyonu yapılarak yürütülen çalışmanın farklı bölgelerinden toplanan propolis, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 ve *Morganella morganii* (klinik izolat) 'ye karşı etkili olmadığı ancak, Gram negatif bakterilerin *Escherichia coli* ATCC 35218'in gelişiminin kuvvetli inhibitörü olarak bildirilmiştir.

Basim vd. (2006) Hatay'dan dan toplanan propolisin metanollü ekstrelerinin 13 farklı bitki bakteriyel patojenlerine karşı anti bakteriyel aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Katırcıoğlu ve Mercan (2006) Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan propolisin etanollü ekstresinin yaklaşık 200 mg/ml konsantrasyonunda *C. albicans*'a karşı antifungal aktivite sahip olduğu kaydetmişlerdir.

Dota vd. (2011) yaptıkları çalışmada vulvovajinal kandidiyazda (VVC) klinik maya izolatlarına karşı Brezilya'dan toplanan propolis etanol ekstraktının (PE) ve propolis mikro partiküllerin (PM) *in vitro* antifungal aktivitelerini çalışmışlardır. Mikro parçacıkları hazırlamak için PE kullanmışlardır. VVC'li hastaların vajinal eksüdalarından elde edilen maya izolatlarını (n=89) PE ve PM'lere maruz bırakmışlardır. Ayrıca, VVC tedavisinde kullanılan başlıca antifungal ilaçları (Flukonazol, Vorikonazol, Itrakonazol, Ketokonazol, Miconazol ve Amphotericin B) da test etmişlerdir. Standart et suyu mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlemişlerdir. Bazı *Candida albicans* izolatları azolik ilaçlar ve Amfoterisin B'ye karşı direnç veya doza bağlı duyarlılık göstermişlerdir. *C. albicans* izolatları, azolik ilaçlara göre daha fazla direnç ve doza bağlı duyarlılık göstermiştir. Bununla birlikte, hepsi Amfoterisin B'ye karşı duyarlı veya doza bağımlılık göstermiştir. Çeşitli maya türlerinden bağımsız bütün mayalar PE ve PM'ler tarafından inhibe etmişlerdir. Genel olarak, PM'lerin VVC terapisindeki potansiyel uygulamaları ve yeni semptomatik atakların ortaya çıkmasının önlenmesi için önemli bilgiler elde etmişlerdir.

Vulvovajinal kandidiyazis (VVC) kadınlarda en sık görülen genital enfeksiyonlardan biridir. Capoci vd. (2014) yaptıkları çalışmada VVC tedavisine bazı alternatifler araştırmışlardır. VVC'li hastalardan izole edilen *Candida albicans'*a propolis ekstraksiyon çözeltisinin (PES) etkisi değerlendirilmiştir. 29 vajinal *C. albicans* izolatının biofilm oluşumu ve PES'e maruz kalan bir referans suşu kristal viyole boyama kullanılarak değerlendirmişlerdir. Koloni oluşturan birimler değerlendirmişler, thematrix biofilm proteinleri ve karbonhidratları ölçülmüş ve taramalı elektron mikroskobu kullanmışlardır. PES'in toplam fenol içeriği 68,35 ila 546.87 μg/mL arasında değiştiğini vurgulamışlardır. 546.87 µg/mL konsantrasyonunda, izolatların %75,8' inin ölümüne neden olduğunu bildirmişlerdir. VVC' den *C. albicans* oluşumu PES tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir.

Al-Daamy vd. (2015) Kerbela ilinden toplanan yerel propolislerin, *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans* ve oral *C. albicans* hastalarından izole edilen mantarlara karşı antifungal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Candida albicans en yaygın insan patojeni mantarları arasında yer almaktadır, genellikle nemli alanları sevdikleri için bu alanlarda daha fazla ve hızlı çoğalıp yaşayabilmektedirler. Özellikle insan vücudunda sindirim ve üreme organlarında sıklıkla görülmekte ve bu bölgelerde 'oral kandidiyazis' denilen hastalığa neden olmaktadırlar. Oral kandiziyasis sıklıkla diyabet, AIDS, enfeksiyonel hastalıkları bulunan hastalarda görülmektedir (Al-Daamy vd.2015).

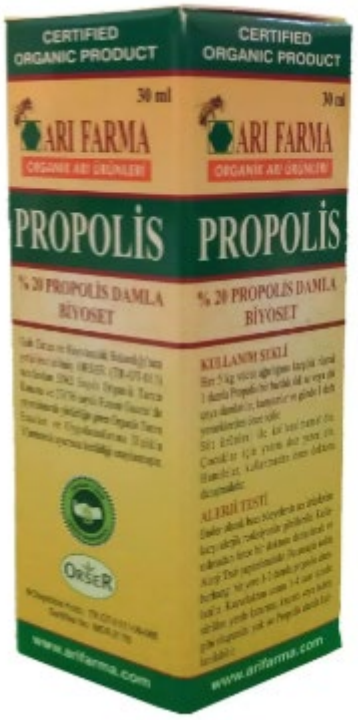
Bezerra vd. (2015) yaptıkları araştırmada Kandidiazisin ana ajanı olan *C. albicans* 'ı insan makrobiyotasının bir parçası olduğu için klinik numunelerdeki izolatlardan %60 oranında izole edip çalışmışlardır. *C. albicans*, fosfolipaz gibi enzimler salgılayarak patojenite oluşturabilmektedirler. Fosfolipaz enzimi etkinliği sayesinde bu mayaların konakçı hücreleri istila etme kapasitesini kolaylaştırmaktadır. Araştırmacılar çalışılan tüm örneklerin tükürüğünde, %48 (24/50) *C. albicans* bulmuşlardır. Bununla birlikte, oral problemi olmayan hastalarda da *C. albicans* türlerinin %47.7' sini tespit etmişlerdir. Buradan yola çıkarak bu faktörün insanlarda ciddi bir sorun meydana getirdiğini göstermişlerdir.

Katiraee vd. (2017) yaptıkları çalışmada Azol ilaçlarına karşı dirençli olan *Candida krusei* izolatları, kutanöz ve mukozal kandidiyazis hastalarından izole ederek İran propolisinin kimyasal bileşimini ve antifungal etkinliğini belirlemeyi hedeflemişlerdir. Mazandaran eyaletinden hazırlanan Propolisin etanolik ekstresi (EEP), kütle spektrometrisi ve kromatografisi ile kimyasal analize tabi tutmuşlardır. İran propolisinin içeriğinde büyük oranda fenolik asitler (%78,2) bulunmaktadır. En fazla mantar duyarlılığını sırasıyla, tırnak izolatları (ortalama MİK değeri: 7.8 mg/ml), oral izolatlar (ortalama MİK değeri:9.7 mg/ml) ve vajinal izolatlar (ortalama MİK değeri: 11.7 mg/ml) gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak da propolisinin güçlü Anti-*C. krusei* aktivitesi ve tırnak, ağız ve vajinal kandidiyazis için umut verici bir unsur olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

İdrar yolu enfeksiyona neden olan mikroorganizma arasında en sık izole edilen *C. albicans* üriner sistem enfeksiyonlarında, etken olmaktadır (Erdemvd.2012, Karaltı 2018). Bazı alternatif tıp önerilerinde idrar yolu enfeksiyonunda Propolis önerilmektedir. Bu amaçla çalışmamızda idrardan izole edilmiş suşlar üzerinde *in vitro* ortamda propolisin etkinliği kontrol edilmiştir.

3.MATERYAL ve METOT

Bu çalışma için Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji bölümü laboratuvarında idrar yolu enfeksiyonu geçiren 21 hastadan izole edilmiş *Candida albicians* izolatları kullanılmıştır. İzolatlar Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmış ve çalışma 2019 yılında burada yürütülmüştür. Çalışmada Propolis etil alkolde çözünmüş likit formda %20'lik dozda Arı Farma Organik Arı Ürünleri adlı firmadan temin edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan propolis örneği

3.1 Propolis ve Kontrol için Kullanılacak Numunelerin Hazırlanması

Çalışmada Arı Farma marka etanollü propolis çözeltisi (%20) kullanılmıştır. Propolis ekstraktı ve Mikostatin 7 farklı konsantrasyonda (5,10,50,100,500,100,5000 mg/ml) hazırlanmıştır. Tüm çözeltiler %70'lik alkol kullanılarak seyreltilmiştir. Çalışmada *Candida albicans*'a karşı antifungal etki belirlemek için, %20'lik propolis, (100 ml'sinde 20 gr etken madde bulunmaktadır) ve kontrol olarak Mycostatin süspansiyonu (1ml'de

100.000 ünite= 20 mg; 2.5 ml'de 50 mg etken madde), %70 lik etil alkol ve steril saf su kullanılmıştır. Kullanılan dozlar, İstenilen hacim *istenilen çözelti* eldeki çözelti/100 formülü ile hesaplanmıştır.

Propolisler ve mikostatin (antifungal antibiyotik) her doz için ayrı ayrı 100ml çözelti hazırlanmış steril cam beherlerde (Şekil 3.2) hazırlanmış ağızları alüminyum folyo ile kapatılmıştır.



Şekil 3.2 Farklı dozlarda hazırlanmış %20 lik propolisten hazırlanmış 100ml lik stok çözeltiden görünüm

Tablo 3.1 Propolis ve antifungal örneğin çözeltilerinin dozları

Dozlar (mg/l Veya µg/ml=ppm)	**Propolis (%20g)**	**Mycostatin süspansiyon 100.000 Ünite/ml)**
5	2,5 mg	0,025 µl
10	5 µl	0,25 µl
50	25µl	1,25 µl
100	50 µl	2,5
500	250 µl	12,5
1000	500 µl	25
5000	2500 µl	125

3.2 Kullanılan *Candida albicans* Türlerinin Temini ve Hazırlanması

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi laboratuvarında değişik yaş gruplarından 21 hastanın idrarından izole edilmiş 21 *Candida albicans'*a (Şekil 3.3) 7 farklı konsantrasyonda propolisin antifungal etkinliği denenmiştir. Laboratuvarımıza ulaşan kültürlerden gelişimleri gözlenmek ve teşhis amaçlı *Candida albicans* Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (%1 (w:v) peptone, % (w:v) 4 glikoz ve %1•5–2•0 (w:v) agar ortam

pH of 5.6) (Acumedia, USA) besi yerlerinde 30°C'de 48 saat süre ile inkübe edilmiştir. Kullanılan besi yeri, öncelikle otoklavda (1,5 atmosfer basınç ve 121ºC'de, 15 dk. Süreyle) steril edilmiştir. Besi ortamlarının el yakmayacak kadar soğuması beklenmiştir. Daha sonra besi yerleri 9 cm çapındaki steril petri kutularına her petri kutusuna yaklaşık 20 mL kadar besi yeri olacak şekilde dağıtılmıştır. Düz bir tezgâh üzerinde petri kutularındaki besi yerlerinin donması sağlanmıştır (Şekil 3.4a/b).



Şekil 3.3 *Candida albicans* mikroskop altında görünümü

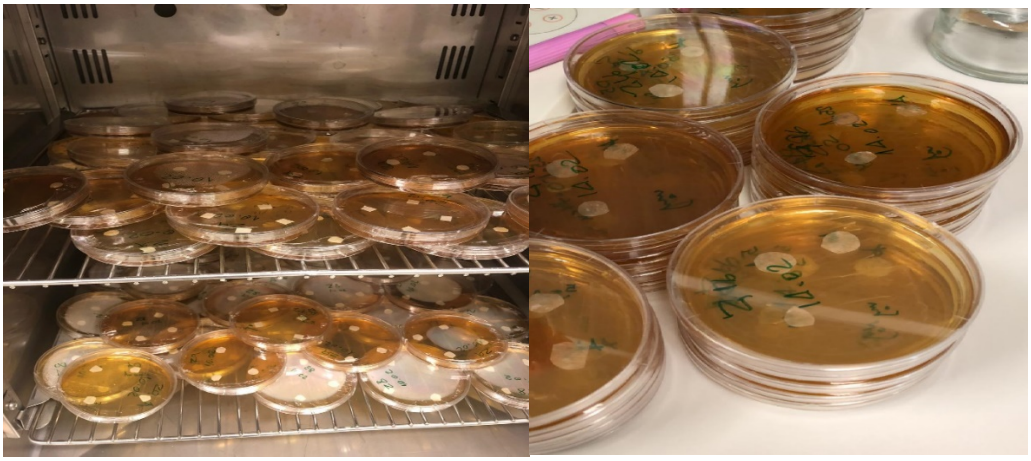


Şekil 3.4 a) SDA besi yerinin steril kabin içerisinde petri kaplarına dağıtılması **b)** Donması için buzdolabında bekletilen besi yerleri

3.3 Propolis Ekstrelerinin Antifungal Etkisinin Tespiti için Kullanılan Yöntem

Propolisin, *Candida albicans* üzerine etkisi Disk Difüzyon Metoduna göre belirlenmiştir (EUCAST). Kullanılan Propolis etil alkolde çözelti halinde ticari bir firmaya ait numunedir. Chee (2002)'ye göre 6 mm çapındaki steril whatman filtre kâğıtları hazırlanan diskler farklı dozlardaki propolis, mikostatin ve %70'lik etil alkol ile steril su örneklerine yaklaşık 50 ve 100 µl olacak şekilde emdirilmiştir.

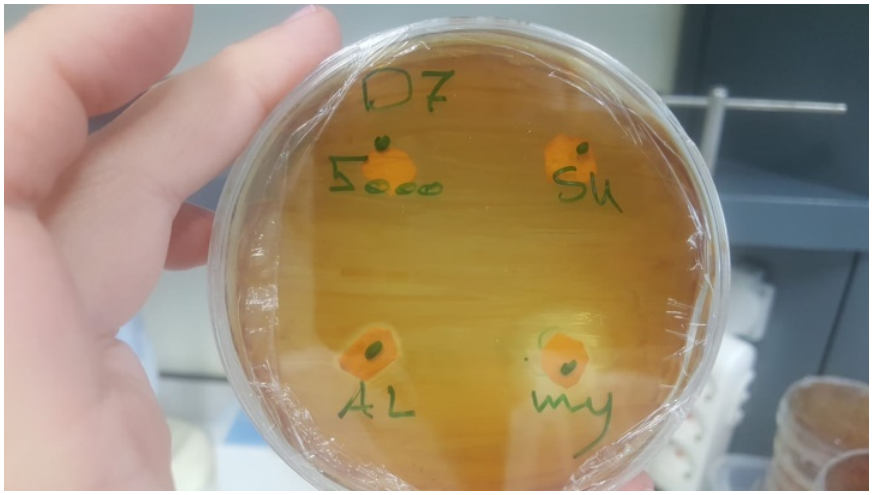
Daha sonra 9 cm'lik petrilerdeki SDA ortamlarına *C. albicans* bir yayıcı ile yayılmış ve inkulasyondan 5 dakika sonra solüsyon emdirilmiş diskler dikkatlice yerleştirilmiştir. *C. albicans* ekilmiş olan petri kapları dört eşit parça olacak şekilde işaretlenmiş birinci bölüme propolis, ikinci kısma alkol, üçüncü kısma mikostatin antibiyotiği, dördüncü kısma ise kontrol amaçlı steril saf suya emdirilmiş boş diskler yerleştirilmiştir. Mikostatin, propolisin antifungal etkisini değerlendirebilmede karşılaştırma ve kontrol amacı ile kullanılan antifungal ilaçtır. Her petri kabının etrafı streç film ile kaplanmıştır ve örnekler 37ºC'de 72 saat inkübe edilmiştir (Şekil 3.5). 72 saat sonra besi yerleri üzerinde oluşan inhibisyon zonları, bir cetvel yardımıyla mm olarak ölçülmüştür. Denemeler üç tekerrürlü olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.5 İnkübasyona bırakılan kültüre alınmış örnekler, Disk difüzyon yöntemi kullanılarak hazırlanan örnekler

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada kullanılan propolis çözeltisinin idrardan izole edilen *C. albicans* 'a antifungal etkisi çok düşük oranlarda saptanmıştır. Çalışmada *C.albicans'* a karşı inhibasyon zonu oluşturan 6 tane propolis (Ca-1, Ca-5, Ca-10, Ca13, Ca16, Ca-17) izolatı olmuştur (Tablo 4.1). Diğer 15 izolat propolise karşı inhibasyon oluşturmadığı saptanmıştır (Şekil 4.1). Kontrol amaçlı kullanılan antifungal *Mycostatin* süspansiyonu ise tüm izolatlara etki göstermiştir. Kontrol amaçlı kullanılan etil alkol de 21 izolata karşı inhibasyon zonu oluşturmuştur. Çalışmanın doğruluğunu kanıtlamak amaçlı kullanılan steril saf su ise hiçbir izolata karşı inhibasyon zonu oluşturmamıştır.



Şekil 4.1 *Candida albicans* 'a karşı *Mycostatin*'in oluşturduğu inhibasyon zonlarından (Alt sağ tarafta) birinden görünüm.

Tablo 4.1 İstenilen dozlarda Propolis ve kontrol çözeltilerin *C. albicans* ' a karşı inhibasyon ölçümleri

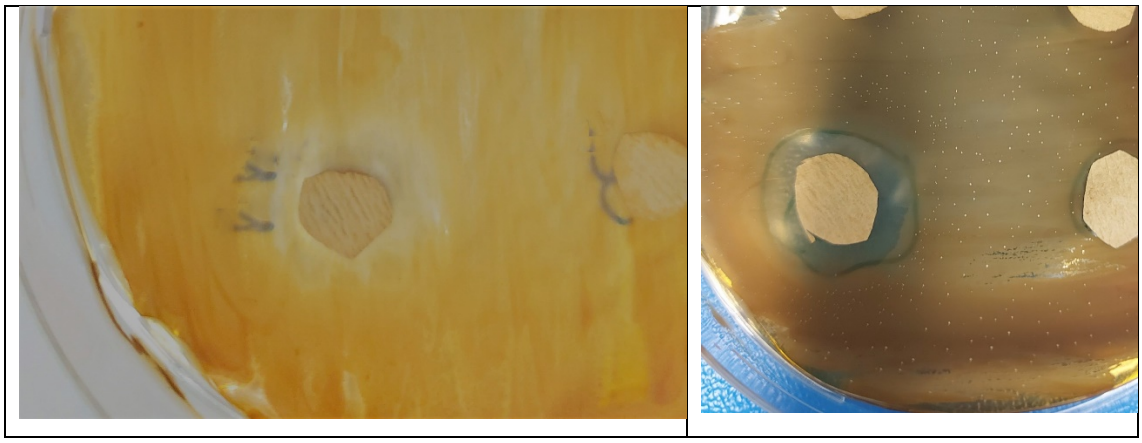
İzolat numarası-Ca-1						
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon 100.000 Ünite/ml)**		**Etil Alkol**	
	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0		2-2,5-2	2,17	1-1-1,5	1,16
10	0-0-0		2-3,2-2,3	2,50	1,2-1,5-1,5	1,40
50	0-0-0		2,4-2,8-2,5	2,6	1,5-2,0-1,8	1,77
100	0-0-0		2,6-2,8-2,8	2,73	1,0-1,0-1,2	1,06
500	0,3-0,6-0,4	0,43	3,0-2,8-3,0	2,93	1,2-1,2-1,5	1,3
1000	1,0-1,2-1,4	1,2	3,0-3,0-3,0	3,0	1,0-1,0-1,20	1,07
5000	1,5-1,8-1,2	1,5	3,1-3,5-2,8	3,13	1,0-1,0-1,4	1,13
İzolat numarası	**Ca-5**					
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon100.000 Ünite/ml)**		**Etil Alkol**	
	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0		2,2-2 - 2,4	2,2	1,5-1-1,5	1,33
10	0-0-0		2,1-2-2,3	2,13	1 -1,3-1,5	1,26

50	0-0-0		2,2-2,2-2,3	2,23	1,4-1-1,3	1,23
100	0-0-0		2,4-2-2	2,13	1,0-1,0-1,1	1,03
500	0-0,4-0	0,13	2,8-2,5-2,4	2,60	1,2-1,0-1,2	1,13
1000	1,0-0,8-1	0,93	2,6-3,1-2,5	2,80	1-1-1	1
5000	1,5-1,2-1,2	1,30	3,3-2,6-2,8	2,90	1,-1-1,4	1,13
İzolat numarası	**Ca-10**					
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon 100.000 Ünite/ml)**		**Etil Alkol**	
	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0		1-1,2 -1,2	1,13	1-1-1,1	1,03
10	0-0-0		1-1,4-1	1,13	1 -1,3-1,2	1,17
50	0-0-0		1,3-1,2-1,2	1,23	1,2-1-1,2	1,13
100	0-0-0		2-2,2-2	2,1	1,1-1,0-1,1	1,07
500	0-0,3-0,2	0,16	2,-2,4-2,4	2,27	1,4-1,0-1,2	1,20
1000	0,8-0,8-1	0,90	2,1-3,1-2,8	2,70	1-1,0-1,5	1,16
5000	1,0-1,6-1,7	1,43	3-2,8-2,6	2,8	1,-1,1-1,4	1,16
İzolat numarası	**Ca-13**					
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon 100.000 Ünite/ml)**		**Etil Alkol**	

	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0		1,6-1,2 -1,5	1,43	1 -1-1,5	1,16
10	0-0-0		1,6-1,4-1,5	1,50	1 -1,2 -1,5	1,23
50	0-0-0		1,4-2,0-1,1	1,50	1,5-1-1,3	1,26
100	0-0,4-0	0,13	2,5-2,2-2,8	2,5	1,3-1,0-1,1	1,13
500	0-0,8-0,5	0,43	2,6-2,8-2,4	2,6	1,2-1,1-1,2	1,16
1000	1-0,8-1,2	1,0	2,2-3,1-2,6	2,63	1-1,1-1,2	1,10
5000	1,5-1,8-2	1,80	3,3-3-3	3,1	1,2-1-1	1,07
İzolat numarası	**Ca-16**					
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon 100.000 Ünite/ml)**		**Etil Alkol**	
	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0	0	1-1,2 -1	1,1	1 -1-1	1,0
10	0-0-0	0	1,2-1,4-1	1,2	1 -1 -1,4	1,13
50	0-0-0	0	1,2-1,2-1,2	1,2	1,2-1-1,2	1,13
100	0-0-0	0	1,5-1,3-1,8	1,2	1,2-1,0-1	1,07

500	0,3-0,6-0,5	0,5	1,6-2,0-2,1	1,9	1-1,1-1,2	1,1
1000	0,6-0,8-1	0,8	2,0-2,1-2	2,03	1-1-1,4	1,13
5000	1,4-1,6-1,5	1,5	2,5-2,3-2,8	2,53	1,3-1,1-1	1,13
İzolat numarası	**Ca-17**					
Dozlar (mg/l veya µg/ml=ppm)	**İnhibasyon ölçümleri ortalaması (cm)**					
	Propolis (%20g)		**Mycostatin süspansiyon**		**Etil Alkol**	
	Ölçümler	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**	**Ölçümler**	**Ortalama**
5	0-0-0	0	1,5-1,6 - 2	1,7	1 -1-1,5	1,17
10	0-0-0	0	2,2-2,4-2	2,2	1 -1,2 - 1,5	1,23
50	0-0-0	0	2,4-2,8-2,6	2,6	1,5-1-1,3	1,26
100	0-0,2-0,4	0,2	3,1-2,5-2,8	2,8	1,3-1,0-1,1	1,13
500	1,1-1,4-1	1,2	3,6-2,8-3	3,1	1,2-1,1-1,2	1,16
1000	1,5-1,8-1,5	1,6	3,5-3,3-3,6	3,5	1,2-1,1-1,2	1,16

Propolisin 5, 10, 50 mg/ml konsantrasyonda tüm izolatlara karşı inhibisyon zonu oluşmamıştır, ancak 100 mg/ml de ise 2 izolata inhibisyon zonu görülmüştür. Mycostatin ise izolatların hepsine tüm denenen dozlarda etkinlik göstermiştir. İnhibasyon zonu sadece propolisin etkinlik gösterdiği izolatlar için ölçülmüştür (Şekil 4.2) (Tablo 4.2). Etkinlik gösteren izolat sayısı az olduğu için istatistiksel bir hesap yapılmamıştır.

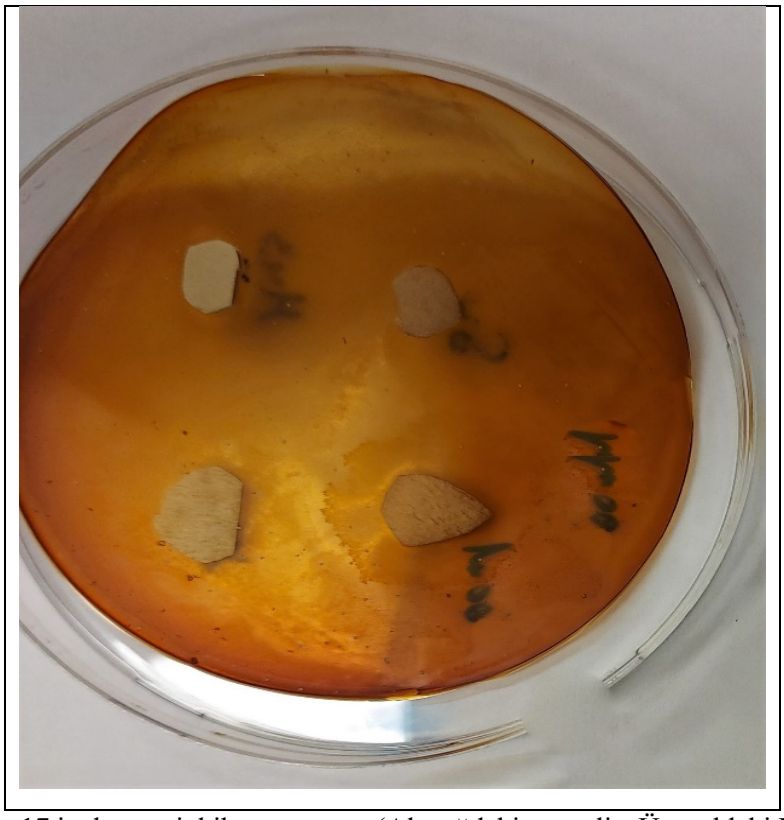


Şekil 4.2 Propolisin etkinlik gösterdiği bir izolattan görünüm (alt soldaki propolis)

Tablo 4.2 *Candida albicans* üzerine antifungal aktivite de kullanılan çözeltiler ve inhibasyon zon ölçümü

	Propolis (%20g)				**Mycostatin süspansiyon**				**Etil Alkol**			
	100	**500**	**1000**	**5000**	**100**	**500**	**1000**	**5000**	**100**	**500**	**1000**	**5000**
Ca-1	0	0,43	1,20	**1,30**	2,73	2,93	3,0	**3,13**	1,06	130	107	**1,13**
Ca-5	0	0,13	0,93	**1,30**	2,13	2,60	2,80	**2,90**	1,03	1,13	1,0	**1,13**
Ca-10	0	0,16	0,90	**1,43**	2,1	2,27	2,70	**2,8**	1,07	1,2	1,16	**1,16**
Ca-13	0,13	0,43	1,0	**1,08**	2,5	2,6	2,63	**3,10**	1,13	1,16	1,10	**1,07**
Ca-16	0	0,50	0,8	**1,50**	1,2	1,9	2,03	**2,53**	1,07	1,10	1,13	**1,13**
Ca-17	0,2	1,20	1,6	**2,0**	2,8	3,1	3,50	**3,70**	1,13	1,16	1,16	**1,13**

Tüm izolatlar arasında Ca-17 isimli propolis izolatı hem *Candida albicans* hem de Mycostatin için en büyük inhibasyon zonunu oluşturmuştur. Bu en büyük dozda görülmüş en büyük inhibasyon zonu olmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Ca-17 izolatının inhibasyon zonu (Alt sağdaki propolis, Üst soldaki Mycostatin)

Klinik çalışmalar propolisin solunum sistemi enfeksiyonları (bronşit, KOAH, Influenza), deri hastalıkları (herpes, deri mantarları, alerji, yanık, deri ülseri, apse), diş ve diş eti rahatsızlıkları (diş eti çekilmesi, ağız yaraları), kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları, sindirim sistemi hastalıkları (parazit, kolit, mide ülseri, reflü), kadın hastalıkları (vajinal ve servikal rahatsızlıklar) ve üriner sistem hastalıkları (idrar yolu iltihabı) üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Bankova 2005, Sforcin 2007, Jaganathan and Mandal 2010, Samarghandian vd. 2011). Çalışmalar bu şekilde bahsetmiş olsa da idrar yolu enfeksiyonuna neden olan *C. albicans'* a karşı yapılmış propolisin etkinlik çalışması bulunamamıştır.

Vajinal enfeksiyona neden olan *C. albicans'* a karşı prolisin antifungal aktiveye sahip olduğunu gösteren bir çalışmada ise vajinal enfeksiyonlara karşı %2 lik propolis sprey şeklinde uygulanmıştır. Bu uygulamalar sonucunda hastaların %75,9 unda iyileşme olduğu bildirmiştir (Imhof vd. 2005).

Bizim çalışmamızda 21 izolattan 6 tanesinde antifungal bir etki saptanmış olması aslında ilginç bir bulgu olmuştur. Bazı çalışmalar propolisinin idrar yolu enfeksiyonuna etkisi olduğunu, bazı çalışmalarda etkisi olmadığını bildirmektedir. Bu araştırmadaki sonuçlarla propolisin düşük bir antifungal etki gösterdiğini (%28) söylemek mümkündür. Ancak örnek sayısı artırılarak daha detaylı incelenmesinin daha doğru sonuç vereceği kanısındayız. Araştırma sonuncuna göre bir diğer düşüncede *C. albicans* 'ın her izolatının virülensliğinin etkisinin farklı olabileceği düşünülebilir.

5. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada propolisin *Candida albicans* üzerine antifungal etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda kullanılan propolisin idrardan izole edilen *Candida* türlerine karşı etkisinin düşük olduğu söylenebilir. Bu çalışmanın sonucunu daha önce birçok araştırıcı tarafından yapılmış çalışmada desteklenmektedir. Kutluca e Silici (2005) propolisin etanollü ekstresinin *C. albicans'*a karşı zayıf aktivite gösterdiğini, yine, Uzel vd. (2005), Anadolu'nun farklı bölgelerinden topladığı propolis örneklerinde, propolisin etanollü ekstresinin en düşük inhibisyon zonunu elde ettiği izolatların arasında *Candida albicans* olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamıza benzer diğer bir araştırmada ise Katırcıoğlu ve Mercan (2006) Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan propolisin etanollü ekstresinin *C. albicans*'a karşı antifungal aktivite sahip olduğu kaydetmişlerdir.

Yavuz (2011) yaptığı çalışmada Türkiye'nin çeşitli illerinden toplanan propolis ekstrelerinin *C. albicans* üzerindeki minimum inhibisyon konsantrasyonu değerlerini tespit etmişlerdir. Çalışma göstermektedir ki farklı yörelerden toplanan propolislerin aynı etmene antifungal etkisi de farklılık gösterebilmektedir. *C. albicans* ' ın propolisin toplandığı bölgelere göre etkinlik sırası Van≥50, Erzurum ≥50, Gümüşhane ≥50, Ordu ≥12.5, Rize ≥12.5, Muğla ≥25 µgr/mL olarak verilmiştir. Bu kısımda verilen örnek çalışmadan yorum yapılırsa çalışmamızda kullandığımız propolisin toplandığı yer veya içeriği de çalışma sonucunu etkileyebileceğidir.

Propolisin *Candida* üzerine etkinliğini ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur. Bunlardan Sosa vd. (1997) propolisin *C. albicans'* ın gelişimini engellediği tespit etmişlerdir. Millet-Clerc vd.(1987) yapmış oldukları çalışmada, propolis ile bazı antifungal ilaçların birlikte kombinasyonlarının, *C. albicans* mayasının etkilerini azalttığını bildirmişlerdir.

Araştırıcıların çalışmaları aslında ortak nokta propolisin genellikle Gram (+) bakterilere karşı, Gram (-) bakterilere kıyasla daha etkili olduğu (Mirzoeva 1997) ve mantarlara kıyasla bakterilerde daha etkili olduğu söylenebilir.

Propolisteki antimikrobiyal etkiyi meydana getiren kimyasal madde grupları ve bunların etki mekanizması tam manasıyla açıklanamamış ve ortaya konulamamıştır. Fakat antimikrobiyal etkiye sebep olan yapının temelde reçine veya tomurcuk içindeki flavonoidler, hoş kokulu asitler ve esterler olduğu bildirilmiştir (Ghisalberti 1979). Antimikrobiyal etki yapısının çok kompleks olduğu ve bunun fenolik maddelerle diğer maddelerin sinerjistik etki meydana getirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Park vd. 1998). Propolisin eldesinde toplandığı bölgenin bitki çeşitliliğine göre içeriği farklılık göstermektedir. Propolisin elde edilen yerin bitki örtüsü içeriğinde bulunan kalitatif ve kantitatif maddelerin oranları da değişiklik göstermektedir. Bazı bakteriler ve mayalar üzerindeki inhibisyon zonlarının farklılık görülmesinin sebebinin bu durum olduğu düşünülmektedir ve çalışmamızda düşük oranlarda antifungal etkinin saptanmasının nedeni bu da olabilir.

Bu çalışma bal arılarının ürettiği bal, polen, arı sütü vb. ürünlerden olan propolisin önemini vurgulamak onun antifungal özelliğini ortaya koymak için hazırlanmıştır. Çalışma sonuçlarımız idrar yolu enfeksiyonlarında propolisin etkinliğinin düşük oranlarda (%28) gösterse de farklı propolislerle de denmelerin yapılması ve etkinlik saptanan propolisin içerik olarak değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız. Bu nedenle hali hazırdaki yapılan bu çalışma ilerideki yapılacak olan çalışmalara öncülük edecektir. Özellikle son dönemlerde insanlar kimyasal ilaçlardan organik ürünlere eğilim göstermektedir bu nedenle propolisin önemini vurgulamak ve ülkemizde kullanım alanını genişletmek için önerilerde bulunmadan önce birçok kapsamlı çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Al-Daamy, A., Abd-Al Ameer, H., Zuher, H., Monather, H., Ahmmed, B., Kadhim, N. 2015. Antifungal activity of propolis against dermatophytes and *Candida albicans* isolated from human mouth. J Contemp Med Sci 1(3);4–8.

Anonim 1. 2019. Propolis. Türkiye Arı Yetiştiricileri Merkez Birliği. https://www.tab.org.tr/propolis . (Erişim Tarihi:09.06.2019).

Antunes, R.M.P., Catao, R.M.R. and Ceballos, B.S.O. 1996. Antimicrobial activity of Propolis. Rev. Bras. Farm, 77;15-18.

Bankova, V. 2005. Recent trends and important developments in propolis research. CAM, 2 (1);29-32.

Basim, E., Basim, H., Özcan, M. 2006. Antibacterial activities of Turkish polen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. Journal of Food Engineering, 77; 992-996.

Bezerra, F., Farias, M., Bezerra, K., Albuquerque, F., Filho, A. 2015. Red Propolis Antifungal Action on Species of Candida of the Oral Cavity. iMedPub Journals, 8-136.

Cafarchia, C., Laurentis, N., Milillo, M. A., Losacco, V., Puccini, V.1999. Antifungal activity of Apulia region propolis. Parasitologia, 41;587–590.

Capoci, I., Bonfim-Mendonça, P.S., Arita, G., Pereira, R., Consolaro, M.E., Bruschi, M.L., Negri, M., Svidzinski, T.I.2014. Propolis is an Efficient Fungicide and Inhibitor of Biofilm Production by Vaginal *Candida albicans* . Evid Based Complement Alternat Med, Epub, 2015(1).

Chen, Y.W., Lu, L.C. and Chou, C.C. 2005. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. International Journal of Food Microbiology, 102;213-220.

Cizmarik, J., Trupl, J. 1990. Propolis-Wirkung auf Hautpilze. Pharmnazie, 31, 55.

Çelik, K. ve Aşgun, H. F. 2020. Arilarla Gelen Sağlık "Apiterapi". Tudás Alapítvány,2020.

Doğan, N. ve Hayoğlu, İ. 2012. Propolis ve Kullanım Alanları. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 16(3);39-48.

Dota, K.F., Consolaro, M.E., Svidzinski, T.I., Bruschi, M.L.2011. Antifungal Activity of Brazilian Propolis Microparticles against Yeasts Isolated from Vulvovaginal Candidiasis. Evid Based Complement Alternat Med, 2011(9).

Erdem, F., Tuncer Erdem, G., Oral, B., Karakoç, E., Demiröz, A. P. Tülek, N. 2012. Candida türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul, 46(4), 637-48.

Fernandes, A. Sugizaki, Jr. M.F. Fogo, M.L., Funari, S.R.C., Lopes, C.A.M.1995. *In vitro* activity of propolis against bacterial and yeast pathogens isolated from human infections. J.Venomous Anim. Toxins, 1;63-69.

Fouilloux, B. (2003, December). Onychomycosis and quality of life. In Annales de dermatologie et de vénéréologie, 130;12(2) p.1275.

Ghisalberti, E. L. 1979. Propolis: A Review. Bee World, 60(2);59-84.

Güney, F. ve Yılmaz, M. 2013. Propolisin kimyasal içeriği ile anti bakteriyel, antiviral, antitümör, antifungal ve antioksidan aktivitesi. Arıcılık Araştırma Dergisi, 10, 25-28.

Hartwich, A., Legutko, J., Wszolek, J. 2000. Propolis: its properties and administration to patients treated for some surgical diseases. Przegl Lek, 57;191-194.

Hegazi, A.G., Abd, El Hady, F.K., Abd Allah, F.A.2000. Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. Z. Naturforsch. C, 55;70–75.

Hegazi, A.G., Abd El Hady, F. K. 2001. Egyptian propolis:1-antimicrobial activity and chemical composition of Upper Egypt propolis. Z. Naturforsch. C, 56;82–88.

Imhof M., Lipovac M. Kurz Ch., Barta J., Verhoeven H.C.Huber J.C. 2005. Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 89/2 127-132.

Jaganathan, S. K., Mandal, M. 2010. Involvement of nonprotein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p 53 in honey induced apoptosi. Invest New Drugs, 28;624-633.

Karaltı, İ. 2018. Bir Üniversite Hastanesinde İdrardan İzole Edilen Candida Türlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Mantar Dergisi/The Journal of Fungus, 9(1);76-79.

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;69-73.

Katiraee, F., Ahmadi Afshar, S., Rahimi Pirmahalleh, SF., Shokri, H. 2017. *In vitro* antifungal activity of essential oils extracted from plants against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* . Curr Med Mycol, 2017.

Katırcıoğlu, H., Mercan, N. 2006. Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different regions. African Journal of Biotechnology, 5(11), 1151-1153.

Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T. 2004. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. Food Chemistry, 84(3), 329-3.

Kumova, U. 2002. Önemli bir arı ürünü: Propolis. Uludağ Arıcılık Dergisi, 2(2);10-24.39.

Kutluca, S., Silici, S. 2005. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. J.Ethnopharmacol, 99;69–73.

Millet-Clerc, J., Michel, D., Simeray, J., Chaumont, J.P., 1987. Étude préliminaire des propriétes fongistatiques de la propolis comparées á celles de queiques produits commerciaux. Plant Med Phytother, 21;3-7.

Mirzoeva, O. K., Grishanin, R. N. Calder, P. C. 1997. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. Microbiological research, 152(3), 239-246.

Moreno, M. I. N., Isla, M.I., Sampietro, A.R., M. A. Vattuone, M.A. 2000. Comparison of the freeradicalscavenging activity of propolis from several regions of Argentina. J. Ethnopharmacol, 71;109-114.

Nagai, T., Inoue, R., and Suzuki, N.2003.Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. Food Chemistry,80;29-33.

Oliveira, A., Longhini, C., Franco, S., Svidzinski, T. 2006. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. Mem Inst Oswaldo Cruz, Vol.101.

Öztürk, A. İ. 2006. Propolis. Beekeper's World, 2(1);31-33.

Park, Y.K., Koo, M.H., Abreu, J.A.S., Ikegaki, M. and Cury, J.A., Rosalen, P.L. 1998. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms.Curr Microbiol, 36;24-28.

Samarghandian, S., J. T. Afshari, J. T. and Davoodi, S. 2011 .Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma .Pharmacogn Mag, 7 (25);46-52.

Scazzocchio, F., D'Auria F.D., Alessandrini, D. and Pantanella F. 2006. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. Microbiological Research 161,327-333.

Sforcin, J. M. 2007. Propolis and the immune system: a review. Journal of Ethnopharmacology, 113;1-14.

Silici, S., Koç, N., Mutlu Sarıgüzel, F., Sağdıç, O. 2005. Mould inhibition in different fruit juices by propolis. Archiv Für Lebensmittelhygiene, 56(4);87-90.

Sosa, S., Baricevic, D., Cinco, M., Padovan, D., Tubaro, A. and Della, D.R. 1997. Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis. Pharmaceut, Pharmacol. Lett., 7;168-171.

Uğur, A. and Aslan, T. 2004. An *In vitro* Study on Antimicrobial Activity of Propolis from Mugla Province of Turkey. Journal of Medicinal Food, 7(1);90-94.

Uzel, A., Sorkun, K., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö., Salih, B. 2005.Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. Microbiological Research, 160;189-195.

Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., Houcine, S., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A .2000. Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity. Z Naturforsch C, 55(9-10);790-793.

Yavuz, C. 2011. Türkiye'nin Bazı İllerinde Toplanan Propolislerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Biyoaktif Bileşenlerinin Tayini. Yüksek Lisans Tezi, Ordu-Fen Bilimleri Ensitüsü.

Yücel, B., Topal, E., Akçiçek, E., Kösoğlu, M. 2014. Propolisin İnsan Sağlığına Etkileri. Anadolu, J. of Aarı, 24(2);41-49.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Abdullah Ahmed Rashad AL-JUBOORI
Doğum Yeri : Bağdat -IRAK
Doğum Tarihi: 25-09-1987
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce-Arapça
Adres : Telsizler MAH. Balkon SOK. NO.19 D.2 Kâğıthane- İstanbul
Tel :0505 166 00 00
E-posta : needinfo24@gmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Al-Kazmia (2003-2005)
Lisans : Bağdat Üniversitesi - Ibn Al-Haitham Koleji (2005-2009)