KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROPOLİS HAM ETANOL EKSTRESİ İLE YÜKLÜ NİOZOMLARIN, 2 BOYUTLU ÇEŞİTLİ TÜMÖR, NORMAL HÜCRE KÜLTÜRLERİNDE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN DOZA VE ZAMANA BAĞLI OLARAK ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

İLKNUR ÖZDEN

KOCAELİ 2019

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROPOLİS HAM ETANOL EKSTRESİ İLE YÜKLÜ NİOZOMLARIN, 2 BOYUTLU ÇEŞİTLİ TÜMÖR, NORMAL HÜCRE KÜLTÜRLERİNDE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN DOZA VE ZAMANA BAĞLI OLARAK ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

İLKNUR ÖZDEN

Doç.Dr. Canan SEVİMLİ GÜR Danışman,	Kocaeli Üniv.	.....
Doç.Dr. Ahmet AYGÜN Jüri Üyesi,	Kocaeli Üniv.	.....
Doç.Dr. Meltem MARAŞ Jüri Üyesi,	Bülent Ecevit Üniv.	.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 24.05.2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının amacı, niozomlar ile enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin 2 boyutlu çeşitli tümör ve normal hücre kültürlerinde doza ve zamana bağlı sitotoksik aktivitelerinin araştırılmasıdır.

Tez çalışmamda her türlü desteğini esirgemeyen, çalışmalarıma ışık tutan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Canan SEVİMLİ GÜR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, Hücre kültürü Laboratuvarları alt yapı imkanları kullanılmıştır. Çalışmamızda bizden her türlü desteğini esirgemeyen labratuar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada kullanılan propolis ve niosomlar Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi sayın Doç. Dr. Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL'den temin edilmiştir. Doç. Dr. Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL'e destekleri için minnet duyar teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Kocaeli üniversitesi, BAP Birimi tarafından lisansüstü tez projelerini destekleme programı kapsamında KOU/BAP/2018/118 nolu proje ile desteklenmiştir. Kocaeli üniversitesi, BAP Birimine finansal desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü desteği veren sevgili annem İnci ÖZDEN, sevgili babam Özgür ÖZDEN ve sevgili kardeşim Özgenur ÖZDEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran-2019 İlknur ÖZDEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xii
ÖZET xiv
ABSTRACT xv
GİRİŞ 1
1. TEORİK BİLGİLER 3
1.1. Propolis Hakkında Genel Bilgi 3
1.2. Taşıyıcı Sistemler 4
1.3. Enkapsülasyon 5
1.3.1. Enkapsülasyon çeşitleri 6
1.4. Niosomlar 6
1.4.1. Niosomların özellikleri 8
1.4.2. Niosomların tarihçesi 9
1.4.3. Formülasyon:Bileşenler ve etkileri 10
1.4.4. Niosomun yapısını etkileyen faktörler 10
1.4.5. Niosomların avantajları 10
1.4.6. Niosomların dezavantajları 11
1.4.7. Niosomların uygulama alanları 12
1.5. Propolis 12
1.5.1. Propolisin bileşenleri 13
1.5.2. Propolisin coğrafik kökeni 14
1.5.3. Propolisin fiziksel yapısı 14
1.5.4. Farmakolojik özellikleri 14
1.5.4.1. Antibakteriyal aktivite 15
1.5.4.2. Antifungal aktivite 16
1.5.4.3. Antiviral aktivite 16
1.5.4.4. Antioksidan aktivite 17
1.5.4.5. Anti-inflamatuar etki 17
1.5.4.6. Propolisin antiprotozoal ve antihelmintik aktivitesi 17
1.5.4.7. Antitümör aktivitesi 18
2. MATERYAL VE METOT 25
2.1. Materyal 25
2.1.1. Propolis ekstresinin elde edilmesi 25
2.1.2. Kullanılan teknik aletler 25
2.1.3. Hücre kültürü ve sitotoksisite testi için kullanılan hücre hatları 25
2.2. Metotlar 27
2.2.1. Propolis ekstresinin hazırlanması 27
2.2.2. Niosomların hazırlanması 27
2.2.3. 2 boyutlu tümör ve normal hücre kültürler modellerinin hazırlanması 27

2.2.4. Niosom ve propolislerin konsatrasyonların hazırlanması 28
2.2.5. Hücre kültürleründe uygulanan metodlar 29
2.2.5.1. Hücrelerden yeni kültürlerin hazırlanması 29
2.2.5.2. Hücrelerin deneye hazırlanması 31
2.2.5.3. Hücre sayımı 31
2.2.5.4. Hücrelerin pleytlere eklenmesi 32
2.2.5.5. MTT testi için niosom ve propolislerin hazırlanması 32
2.2.6. MTT testi 33
2.2.6.1. MTT çalışma solüsyonunun hazırlanması 33
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 37
3.1. Sitotoksisite Bulguları 37
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 96
4.1. Sitotoksisite Sonuç ve Önerileri 96
KAYNAKLAR 104
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 110
ÖZGEÇMİŞ 111

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Propolis arı kovanı 3
Şekil 1.2. Vesiküler ilaç taşıyıcı sistemler 7
Şekil 1.3. Niosomun yapısı 10
Şekil 1.4. Propolis 13
Şekil 2.1. Kullanılan hücre hatlarının mikroskop görüntüleri 26
Şekil 2.2. Hazırlanan niosom ve propolislerin 96 kuyucuklu playtlere konulması 28
Şekil 2.3. Deneyde kullanılan propolis ve niosomlar 29
Şekil 2.4. Niosom ve propolislerin konsantrasyonlara ayırımı 30
Şekil 2.5. 96 kuyucuklu pleytlere dağıtımı 31
Şekil 2.6. 96 kuyucuklu pleytte deneyin kurulumu 32
Şekil 2.7. MTT testi için hazır hale getirilmiş hücreler 33
Şekil 2.8. Niosom ve propolislere 72 saatlik MTT sonucu playte görüntüleri 34
Şekil 2.9. MTT yapımının görüntüsü 35
Şekil 2.10. Micropleyte okuyucu 35
Şekil 2.11. MTT yapılan hücrelerin etüve kaldırılması 35
Şekil 3.1. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 37
Şekil 3.2. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 38
Şekil 3.3. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SKMEL tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 39
Şekil 3.4. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 41
Şekil 3.5. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 42
Şekil 3.6. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 43
Şekil 3.7. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 45
Şekil 3.8. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 46

Şekil 3.9. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 47
Şekil 3.10. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 49
Şekil 3.11. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 50
Şekil 3.12. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 51
Şekil 3.13. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 52
Şekil 3.14. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 53
Şekil 3.15. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 54
Şekil 3.16. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 56
Şekil 3.17. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 57
Şekil 3.18. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 58
Şekil 3.19. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, L-929 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 59
Şekil 3.20. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, L-929 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 60
Şekil 3.21. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle L-929 tümör edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 61
Şekil 3.22. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, doza bağlı, farklı tümör hücre hatlarının (A549,MCF7,MDA-MB-231, SK-MEL,SK-BR-3,DU-145) ve L-929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 63

Şekil 3.23. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin doza bağlı olarak, çeşitli tümör hücre hatlarının (NEP), (A549, MDA-MB-231, DU-145, MCF7, SK-MEL, SK-BR-3) ve L-929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 67
Şekil 3.25. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 72
Şekil 3.26. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 74
Şekil 3.27. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 75
Şekil 3.28. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 77
Şekil 3.29. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 79
Şekil 3.30. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 80
Şekil 3.31. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 82
Şekil 3.32. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 84
Şekil 3.33. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 86
Şekil 3.34. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 87

Şekil 3.35. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 89
Şekil 3.36. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 91
Şekil 3.37. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 92
Şekil 3.38. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 94

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Farklı coğrafi kaynaklı ve kimyasal bileşenlerden propolis'in antitümör aktivitesi 19
Tablo 3.1. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 37
Tablo 3.2. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 38
Tablo 3.3. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SKMEL tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 39
Tablo 3.4. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 41
Tablo 3.5. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 42
Tablo 3.6. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 43
Tablo 3.7. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 45
Tablo 3.8. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 46
Tablo 3.9. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 47
Tablo 3.10. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 49
Tablo 3.11. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 49
Tablo 3.12. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 50

Tablo 3.13. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 52
Tablo 3.14. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 53
Tablo 3.15. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 54
Tablo 3.16. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 56
Tablo 3.17. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 56
Tablo 3.18. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 57
Tablo 3.19. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, L-929 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 59
Tablo 3.20. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin (NEP), doza bağlı olarak, L-929 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi 60
Tablo 3.21. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, L-929 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 61
Tablo 3.22. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, doza bağlı, farklı tümör hücre hatlarının (A549,MCF7,MDA-MB-231, SK-MEL,SK-BR-3,DU-145) ve L-929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 63
Tablo 3.23. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), doza bağlı olarak, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MDA-MB-231, DU-145,MCF7,SK-MEL,SK-BR-3) ve L-929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 66
Tablo 3.24. Propolis ham etanol ekstresi ve propolis ham etanol ekstresi yüklü niosom'un IC_{50} değerleri 69
Tablo 3.25. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 71

Tablo 3.26. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 73
Tablo 3.27. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 75
Tablo 3.28. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 77
Tablo 3.29. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 78
Tablo 3.30. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 80
Tablo 3.31. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması..... 82
Tablo 3.32. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 83
Tablo 3.33. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 85
Tablo 3.34. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 87
Tablo 3.35. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 89
Tablo 3.36. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 90
Tablo 3.37. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 92

Tablo 3.38. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, zamana bağlı olarak, 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549,MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması 94
Tablo 4.1. Propolis etanol ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışmalar 100
Tablo 4.2. Propolis yüklü ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışma..... 102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μL	: Mikro litre
μg	: Mikro gram
H2O2	: Hidrojen peroksit
Ml	: Mililitre
Nm	: Nanometre

Kısaltmalar

A549	: İnsan Akciğer Karsinomu
Artepillin C	: Propolis'in İçerisinde Bulunan Başlıca Bileşik
B16-B6	: Murin Melanomu
BCE	: Bovin Kılcal Endotelyal Hücresi
Bcl-2	: Apoptoz Düzenleyici
BT474	: İnsan Meme Hücresi
B16F1	: Murin Melanom
C6	: Gikoma Hücresi
CD44	: Hücre Bağlanma Molekülü
CAPE	: Kafeik Asit Fenetil Ester
Caco-2	: İnsan Epitelyal Kolorektal Adenokarsinomu
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CHAGO	: İnsan Akciğer Hücresi
CH-Karaciğer	: Kronik Karaciğer Hastalığı
CHOP	: C/EBP Homolog Proteini
COPD	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DMEM-F12	: Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 (Dulbecco'nun Modifiye Kartal Orta: Besin Karışımı F-12)
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DU145	: İnsan Prostat Karsimonu
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic Acid (Etilendiamin Tetra Asetik Asit)
EEP	: Propolis Etanolik Ekstresi
EEBP	: Yeşil Brezilyalı Propolis Etanolik Ekstresi
FBS	: Fetal Bovine Serum (Fetal Sığır Serumu)
HCT 116	: İnsan Kolerektal Kanser Hücre Hattı
Hek-83	: İnsan Normal Epitelyal Embriyonik Böbrek
Hek-293	: İnsan Normal Epitelyal Embriyonik Böbrek
HELA	: İnsan Servikal Adenokarsinom
Hep-2	: İnsan Laringeal Epidermoid Karsinom Hücresi
HEP-3B	: İnsan Hepatoma Hücre Hattı
HepG2	: Human Liver Cancer Cell Line (İnsan Karaciğer Kanser Hücre Hattı)
HL-60	: İnsan Lösemi Hücre Hattı

HS-27	: İnsan Fibroblast Hücresi
HSV-1	: Herpes Simpleks Tip 1
HSV-2	: Herpes Simpleks Tip 2
HT-29	: İnsan Kolon Adenokarsinomu
HT-1080	: İnsan Fibrosarkomu
IC50	: The Half Maximal Inhibitory Concentration (Yarı Maksimal İnhibisyon Konsantrasyonu)
KATO-III	: İnsan Mide Kanseri Hücresi
L929	: Mus musculus, Fibroblast
LLC	: Lewis Akciğer Karsinoması
LNCaP	: İnsan Prostat Karsinomu
MCF7	: İnsan Meme Adenokarsinomu
MCF-10A	: İnsan Meme Hücre Hattı
MCF-12A	: İnsan Meme Hücre Hattı
MDA-MB-231	: İnsan Meme Adenokarsinomu
MDR-1	: Çoklu İlaç Direnç Geni
Me45	: İnsan Malign Melanom Hücre Hattı
MNNG-	: N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin-
MTT	: 3-4,5-dimetil-tiyazolil-. 2,5- difeniltetrazolyum bromid
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kabba B
NIM	: Nano Mikropartikül
PANC-1	: İnsan Pankreas Kanseri Hücresi
PBS	: Phosphate-Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Tuz)
PC-3	: İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı
PCNA	: Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni
PEE	: Propolis Etanol Ekstresi
PrEC	: Primer İnsan Prostat Epitel Hücreleri
PWE	: Propolis Su Özü
(RC-58T/h/SA # 4)	: Primer İnsan Prostat Kanser Türevli Hücre
RES	: Retikülo Endotelyal Sistem
RNA	: Ribonükleik Asit
RPMI	: Roswell Park Memorial Enstitü
SKMEL	: İnsan Melanoma Karsinomu
SK-BR-3	: İnsan Meme Adenokarsinomu
SW480	: İnsan Kolon Kanseri Hücre Çizgisi
SW620	: İnsan Kolon Adenokarsinom Epiteli
U937	: İnsan Histiyositik Lenfoma
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VSV	: Veziküler Stomatit Virüsü

PROPOLİS HAM ETANOL EKSTRESİ İLE YÜKLÜ NİOSOMLARIN, 2 BOYUTLU ÇEŞİTLİ TÜMÖR, NORMAL HÜCRE KÜLTÜRLERİNDE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN DOZA VE ZAMANA BAĞLI OLARAK ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Propolis içeriğindeki bileşenlerinin çeşitliliği nedeniyle oldukça geniş spektrumlu biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahiptir.Bu çalışmada, propolisin farmakolojik alanındaki uygulama ve zorluklarının üstesinden gelmek, biyoyararlanımını arttırmak amacıyla, çözeltinin hidratlanarak kapsüllenmesi veya emdirilmesiyle ortaya çıkan non iyonik yüzey aktif madde, kurutulmuş filmin hidrasyonu ile meydana getirilen ham propolis etanol ekstreler ile yüklü niosomların antitümörojenik aktiviteleri, MCF7 (insan meme adenokarsinoma), A549 (insan küçük hücreli akciğer karsinomu), MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinoma), SK-MEL (insan melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), DU145 (insan prostat karsinomu) tümör hücre hatları ve L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattı üzerinde doza bağlı olarak MTT testi ile analiz edildi. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların, 62,5µG/mL'lik konsantrasyonda, 72 saatlik uygulama sonrasında, A549, DU145 ve MCF7 hücre hatlarında hücre canlılığı sırasıyla %18,2, %39,8 ve %40,8 oranında elde edilirken, sağlıklı bir hücre hattı olan L929'da %88 oranında hücre canlılığı elde edildi. Ham etanol propolis ekstresinde ise, 62,5µG/mL'lik konsantrasyonda, 72 saatlik uygulama sonrasında, A549, DU145 ve MCF7 hücre hatlarında hücre canlılığı sırasıyla %99,6, %182,6 ve %123,7 oranında elde edilirken, sağlıklı bir hücre hattı olan L929'da %104,8 oranında hücre canlılığı elde edildi.

Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların, en yüksek sitotoksik aktivite A549 kanser hücre hattına karşı 30,8µG/mL'lik IC_{50} değerleri ile sergilediği belirlendi. Ham etanol propolis ekstresinin ise A549 kanser hücre hattına karşı IC_{50} değerleri 882,68µG/mL olarak belirlendi. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların A549 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 28,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın sonunda, kanser türlerinin sağaltımında kullanılabilecek biyoteknolojik yenilikler içeren enkapsüle kontrollü salınan kemoterapötiklerin hazırlanması yönünde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antitümörojenik Aktivite, Enkapsülasyon, Etanol Ekstresi, Niosome, Propolis.

INVESTIGATION AND COMPARISON OF THE ANTISCENT ACTIVITIES IN THE 2-DIMENSIONAL TUMOR AND NORMAL CELL CULTURES OF THE PROPOLIS HAM ETHANOL EXTRACT WITH THE PROBLEM OF HEM ETHANOL EXTRACT

ABSTRACT

Propolis has a wide spectrum of biological and pharmacological activites due to the diversity of its components. In this study, niosomes loaded with crude propolis ethanol extracts were formed by the hydration of the dried film and the non-ionic surfactant resulting from the encapsulation of the solution, in order to overcome the application difficulties in the pharmacological field of propolis and increase the bioavailability of the solution. Crude propolis ethanol extract and niosomes loaded with this extract's antitumorogenic activities were analyzed on MCF7 (human breast adenocarcinoma), A549 (human small cell lung carcinoma), MDA-MB-231 (human breast adenocarcinoma), SK-MEL (human melanoma carcinoma), SK-BR-3 (human breast adenocarcinoma), DU145 (human prostate carcinoma), tumor cell lines and L-929 (*Mus musculus*, connective tissue, fibroblast) a normal cell line using MTT assay. For niosomes loaded with crude ethanol propolis extract, at 62.5 μG/mL concentration and 72 hours application, cell viability was obtained in A549, DU145 and MCF7 cell lines, 18.2%, 39.8% and 40.8%, respectively. However, at the same concentration, L929, a healthy cell line, achieved cell viability of 88%. However, at a concentration of 62.5μG / mL, after 72 hours of administration, cell viability in crude ethanol propolis extract, A549, DU145 and MCF7 cell lines was 99.6%, 182.6% and 123.7%, respectively, whereas the cell viability of L929, a healthy cell line, was 104.8%. The niosomes loaded with crude ethanol propolis extract showed the highest cytotoxic activity against the A549 cancer cell line with IC_{50} values of 30.8μG/mL. The IC50 value of the crude ethanol propolis extract against the A549 cancer cell line was determined as 882.65μG/mL. The antitumogenic activity of crude niosomes loaded with crude ethanol propolis against the A549 cell line was found to be 28.7 times higher compared to the crude propolis extract.

At the end of a study, a significant progress has been made towards the preparation of encapsulated, controlled release chemotherapeutics, which may be used in the treatment of cancer types, including innovations in biotechnology.

Keywords: Antitumogenic Activity, Encapsulation, Ethanol Extract, Niosome, Propolis.

GİRİŞ

Bal, tıbbi tedavilerde son derece önemli bir yere sahiptir (Siheri ve diğ., 2017). Önemli arı ürünlerinden olan hem ham hem de rafine propolis, birçok biyolojik özellikleri nedeniyle çok sayıda bilimsel araştırmaya katkı sağlamıştır. Propolis'in M.Ö. 300'lere dayanan bir geçmişi vardır. (Burdock, 1998).

Propolisin oluşumunun sağlandığı temel bitkiler; kavak, çam, köknar, akçaağaç, huş, kestane, ökaliptus, meşe, erik, kızılağaç, dişbudak, söğüt ve ıhlamurdur (Yücel ve diğ., 2014). Propolis; reçineler (%50), mumlar (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik maddeler (%5) içermektedir (Escriche ve Juan-Borrás, 2018).

Son yıllarda, propolisin, tıpta kullanımına rastlanmaktadır (Salatino ve diğ., 2011). Kullanım alanlarındaki bu geniş spektrum, propolisin gıda ürünlerinde kullanımının dışında günlük bakım ürünlerinde de ticari kullanımına olanak vermiştir (Salatino ve diğ., 2011).

Propolisin, antibakteriyel, antiinflamatuar, antifungal, antiviral ve antioksidan özellikleri nedeniyle birçok farmakolojik uygulama alanlarına sahiptir (Burdock, 1998).

Kontrollü ve hedefe yönelik ilaç salınımını oluşturma amacıyla çeşitli uygulama yöntemlerini içeren yeni ilaç verme sistemini ortaya çıkmıştır. Vesiküler yapılarda ilacın kapsüllenmesi, dolaşım sisteminde ilacın varlık süresini uzatılması ve seçici alım sağlayabilmesi için toksisiteyi düşürmek üzere oluşturulmuş bir sistemdir.

Niosom; non iyonik yüzey aktif madde bazlı kesecikler, sulu ortamdaki iyonik olmayan amfifiliklerin (hem hidrofilik hem de hidrofobik) hiçbir etki olmadan birleşerek, kapalı çift katmanlı yapılara sebep olarak meydana gelirler (Uchegbu ve Vyas, 1998). Niosomlar, lipozomlar, transferomlar ve farmakozomlar gibi vesiküler ilaç verme sistemleri geliştirilmektedir (Biju ve ark., 2006).

Niozomla kaplanmış ilaçların enkapsülasyonu ilacın toksitesini azaltabilmekte, ilaçların absorbsiyonunu fazlalaştırmakta ve ilacın kontrollü salınımı nedeniyle ilacın vücuttan dışarı atılma zamanını uzatmaktadır (Çınkır ve diğ., 2018).

Asırlardır iki boyutlu (2D) hücre kültürleri, biyokimyasal ve biyofiziksel uyarılarla hücrelerin tepkilerini incelemek için in vitro modeller olarak kullanılmaktadır. Hücrelerin 2D şeklini özelleştirmek ve hücre şeklinin biyoaktivite tesirlerini inceleme amacıyla oluşturulmuştur (Duval ve diğ., 2017).

Bu tez çalışmasının amacı, niozomlar ile enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin 2 boyutlu çeşitli tümör ve normal hücre kültürlerinde doza ve zamana bağlı sitotoksik aktivitelerinin araştırılmasıdır.

1. TEORİK BİLGİLER

1.1. Propolis Hakkında Genel Bilgi

Arılar faydalı bal mumu, arı sütü gibi birçok farklı ürün üretir, bunlardan Bal, tıbbi tedavilerde son derece önemli bir yere sahiptir (Siheri ve diğ., 2017). İnsanların arıyı evcilleştirmelerindeki uzun süreci, arı ürünlerinin kullanılmasını sağlamıştır. Önemli arı ürünlerinden olan hem ham hem de rafine propolis, birçok biyolojik özellikleri nedeniyle çok sayıda bilimsel araştırmaya katkı sağlamıştır. Propolis'in M.Ö. 300'lere dayanan bir geçmişi vardır. Günümüzde genellikle ilaçlar ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılmaktadır (Burdock, 1998).

Propolis geçmişte Eski Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar tarafından yaraları ve ülserleri tedavi etmek için kullanılmıştır. Mısır'da kadavraları mumyalamak için kullanılan bileşim propolis içerir (Salatino ve diğ., 2011). Ayrıca, yaraların iyileştirilmesinde Aristoteles, Dioscorides, Pliny, Galeno ve Arap hekimler tarafından antiseptik olarak kullanılmıştır. Propolis, on yedinci yüzyılda Londra farmakopelerinde resmi bir ilaç olarak yer almıştır. Doğu Avrupa'da son yıllarda, propolisin tıpta kullanımına yönelim artmıştır. Propolis'in bilimsel olarak ilk antibakteriyel aktivitesi üzerine çalışılmıştır (Salatino ve diğ., 2011).



Şekil 1.1. Propolis arı kovanı (URL-1)

Propolisin, antibakteriyel, antiinflamatuar, antifungal, antiviral ve antioksidan özellikleri nedeniyle birçok farmakolojik uygulama alanlarına sahiptir. Bu uygulamalar, yara iyileşmesinde, doku rejenerasyonunda, yanıkların tedavisinde, nörodermatitte, bacak ülserlerinde, herpes simplex ve genitalis, dermatofitlerine karşı etkili olduğu düşünülen dermatolojik uygulamalarını içerir (Burdock, 1998). Romatizma ve burkulma tedavisinde de kullanılmaktadır. Propolis'in, diş tedavisinde de, anestezik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Burdock, 1998). Yine propolis, diş eti iltihabı, cheilitis ve stomatit tedavilerinde kullanılmaktadır (Burdock, 1998). Dahası, yüz kremleri, merhemler, losyonlar gibi farmakolojik ve kişisel bakım ürünlerinde de kullanım alanlarına sahiptir. Gıda teknolojisinde, et ürünlerinde bir kimyasal koruyucu olarak kullanılması biyolojik özelliklerinden dolayı uygun bulunmuştur. Az miktarda etki etmesine karşın, bir arı sineği olan büyük balmumu güvesi (*Galleria mellonella* L.) larvalarına karşı biyolojik aktivite deneyleri yapılmıştır (Burdock, 1998).

Son yıllarda, propolisin, tıpta kullanımına rastlanmaktadır (Salatino ve diğ., 2011). Kullanım alanlarındaki bu geniş spektrum, propolisin gıda ürünlerinde kullanımının dışında günlük bakım ürünlerinde de ticari kullanımına olanak vermiştir (Salatino ve diğ., 2011). Birçok ülkede propolise olan yoğun ilgi, propolis kimyasında ve biyolojik aktivitelerinde çok sayıda araştırma ve uygulama yapılmasına neden olmuştur (Salatino ve diğ., 2011).

İstenilmeyen aroma ve tadından uzaklaşmak, biyolojik aktiviteyi korumak ve doz aralığını bir kapsülleme matrisi ile genişletmek için propolisin enkapsülasyonu son yıllarda alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Busch ve diğ., 2016). Enkapsülasyon; etken bileşiklerin kararlılığının sağlanması, korunması ve yavaş salınması için diğer uygulamalara oranla yeni kullanılan bir teknolojidir (Gökmen ve Sarıçoban, 2012).

1.2. Taşıyıcı Sistemler

Vücutta aktif maddenin, amaçlanan bölgeye iletilmesinde, taşıyıcı sistemler kullanılır (Canefe ve Duman, 1994). Biyoteknolojik alanlarda ve eczacılıkta temel problemlerden biri ilacın etki edeceği yapıya iletilmesidir. Bundan dolayı ilaç taşıyıcı sistemler araştırmacıların merak konusu olmuştur. Patolojik hücre, doku veya

organlara ilaçları spesifik bir şekilde taşıyabilen yöntemlerin geliştirilmesi sayesinde ilaç taşıma sistemleri önemli bir araştırma konusu olmuştur (Tüylek, 2017). İmmünoglobulin, serum proteinleri, sentetik polimerler, lipozom, mikroküreler, eritrositler ve niosomlar gibi çeşitli ilaçların hedeflenmesi amacıyla taşıyıcılar kullanılır (Karim ve diğ., 2010).

İlaç taşıyıcı sistemleri yönlendirmede gerekli olanlar;

- ❖ İstenen bölgede toplanması (seçicilik),
- ❖ İlacın yükü,
- ❖ Etki bölgesinde uygun hızda ilacın salıverilmesi,
- ❖ İn-vitro stabilite ve in vivo olarak istenen bölgeye geçiş,
- ❖ Minimum toksisite, immünojenite
- ❖ Biyolojik olarak aşabilirlik, resorpsiyon,
- ❖ Farmasötik teknolojik olarak geniş ölçüde hazırlama kolaylığı

İlaç istenilen hedefe taşınmasındaki ana problemler;

1. Zayıf affinite,
2. Zayıf geçiş (hedefe),
3. Sınırlı etki şeklindedir (Canefe ve Duman, 1994).

1.3. Enkapsülasyon

Katı, sıvı veya gaz halindeki ilaç etken bileşiklerinin, enzimlerin, mikroorganizmaların protein veya karbohidrat temelli bir malzeme ile kaplanması şekline enkapsülasyon ismi verilmektedir (Gökmen ve Sarıçoban, 2012).

Kaplanan malzemeye "aktif" madde, kaplamada kullanılan malzeme ise "taşıyıcı" ya da "enkapsülant" olarak adlandırılmaktadır. Enkapsülasyon yöntemlerini kullanırken; enkapsüle edilecek maddenin çevresinde sızma meydana getirmeyecek biçimde zar tabakası oluşmasına özen gösterilmelidir (Feyzioğlu, 2016).

Enkapsülasyonun birçok uygulama alanı vardır. Bunlar; gıda endüstrisi, kimya, ziraat, yem, tıp, eczacılık, veterinerlik, biyoteknoloji vb. dir (Feyzioğlu, 2016).

1.3.1. Enkapsülasyon çeşitleri

1. Nanoenkapsülasyon (200 nm=0,2 μm'den küçük)
2. Mikroenkapsülasyon (0,2-5,000 μm)
3. Makroenkapsülasyon (5,000 μm'den büyük) (Gökmen ve Sarıçoban, 2012).

Aktif bileşenlerin kapsüllenmesinde kullanılan metotları temelde üç başlık altında toplanabilir. Bunlar;
1-Fiziksel metotlar: püskürtmeli kurutma, dondurarak kurutma, hava süspansiyon kaplama ve ekstrüzyon.
2-Fizikokimyasal metotlar: lipozom içine hapsetme ve koaservasyon (basit veya karmaşık)
3-Kimyasal metotlar: faz ayrımı ve ara yüz polimerizasyonu (Feyzioğlu, 2016).

Enkapsülasyon uygulamalarında sıkça kapsüllenen aktif maddelere örnek olarak;

- Esansiyel yağlar,
- Probiyotikler ve prebiyotikler,
- Antioksidanlar ve yağ asitleri,
- Mineral ve vitaminler,
- Proteinler ve organik asitler,
- Enzimler, tatlandırıcılar, aromaları verebiliriz (Feyzioğlu, 2016).

1.4.Niosomlar

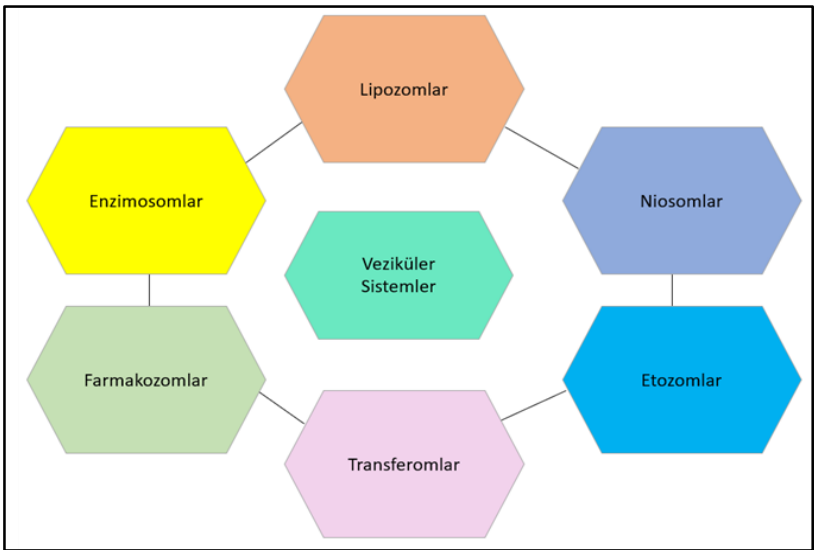
Niosom; non iyonik yüzey aktif madde bazlı kesecikler, sulu ortamdaki iyonik olmayan amfifiliklerin (hem hidrofilik hem de hidrofobik) hiçbir etki olmadan birleşerek, kapalı çift katmanlı yapılara sebep olarak meydana gelirler (Uchegbu ve Vyas, 1998). Niosomlar, ilacın devamlı salımını, ilacın dağılımı, değişikliği ve vücutta belirli bir bölgeye hedeflenmesini kontrol etmek amacıyla geliştirilmiştir (Rajera ve diğ., 2011).

İlk kez, tek alkil zinciri ve kolesterol non iyonik yüzey aktif madde karışımının hidrasyonunda vesiküler sistemin meydana gelişi, Handjani-Vila ve diğ. (1979) tarafından açıklanmışlardır (Azeem ve diğ., 2009). Hidratlanmış yüzey aktif madde monomerlerinin spontan bir araya gelmesiyle meydana gelen çift katmanlı, non

iyonik veziküllere niosom denilmektedir. Niosomlar, çözeltinin hidratlanarak kapsüllenmesi veya emdirilmesiyle ortaya çıkan non iyonik yüzey aktif madde, kurutulmuş filmin hidrasyonu ile meydana getirilir (Sankhyan ve Pawar, 2012).

Hidrasyon yöntemi ile elde edilen niosomlar (non iyonik yüzey aktif madde veziküller), alkil veya dialkil poligliserol eter sınıfının non iyonik yüzey aktif maddesine kolestorolün katılımı ile meydana gelen mikroskobik katmanlı oluşumlardır. Non iyonik yüzey aktif maddelerin, bu oluşumu meydana getirmek için ısı, fiziksel çalkalama gibi enerji kullanarak, hem hidrofilik hem de hidrofobik özelliğe dayanarak, sulu ortamda kapalı çift katmanlı, bir vezikül meydana getirmesi olayıdır. Bu çift katmanlı yapıda hidrofilik kısımlar su ile etkileşime girerken hidrofobik başlıklar ise suyu kendinden uzaklaştırır (Karim ve diğ., 2010).

Vesiküllerin özellikleri, veziküllerin yapısını, büyüklüğünü, hacmi, yüzey yükünü ve konsantrasyonda değişiklik yaparak değiştirilebilir. Kesecik içerisinde birçok kuvvet devinim halindedir. Örneğin; sürfaktan molekülleri arasında van der waals kuvveti, sürfaktan moleküllerinin yüklü gruplar arasındaki elektrostatik etkileşimlerden meydana gelen itme kuvvetleri, sürfaktanların entropik itici kuvvetleri, kısa etkili itme kuvvetleri, vb. Ortaya çıkan bu kuvvetler niosomlardaki vesiküler yapıyı korumakla görevlidir (Karim ve diğ., 2010).



Şekil 1.2. Vesiküler ilaç taşıyıcı sistemler (Vıyek, 2016)

Niosomlar in vivo ortamda lipozomlara benzer özellik gösterir. Niosomların özellikleri de lipozomlardaki gibi iki katmanın bütünlüğüne ve bunlar üretim metoduna göre değişir. Kolesterolün, çift katmanlılarda interkalasyonunun, formüle edilmesi esnasında kapasitesini azalttığı ve bundan dolayı verimlilikte artış olduğu görülmüştür (Karim ve diğ., 2010).

Lipozomlar ve niosomlar arasında, özellikle de niosomlar yüksüz tek zincirli yüzey aktif madde ve kolesterolden oluştuğu için yapılarında değişiklikler olabilmektedir. Lipozomlar, çift zincirli fosfolipidlerden (nötr veya yüklü) meydana gelir. Lipozomlardaki kolesterol derişimi, niosomlardakine göre daha çoktur. Bu nedenle lipozomların ilaç tutma faaliyeti niosomlardan daha az olmaktadır. Ayrıca lipozomlar maliyetlidir ve fosfolipitler gibi öğeleri, oksidatif bozulmaya eğilimlerinden ötürü kararlı bir yapıya sahip değildir. Bunların özel saklama koşullarına gereksinimi vardır ve doğal fosfolipitlerin saflık oranı değişebilir (Karim ve diğ., 2010).

1.4.1. Niosomların özellikleri

Niosomlar ilacın bir kesecik içinde kapsüllendiği yeni bir ilaç verme sistemidir (Shreedevi ve diğ., 2016).

Devamlı ve amaca uygun ilaç taşınımı için niozomların sahip olduğu nitelikler:

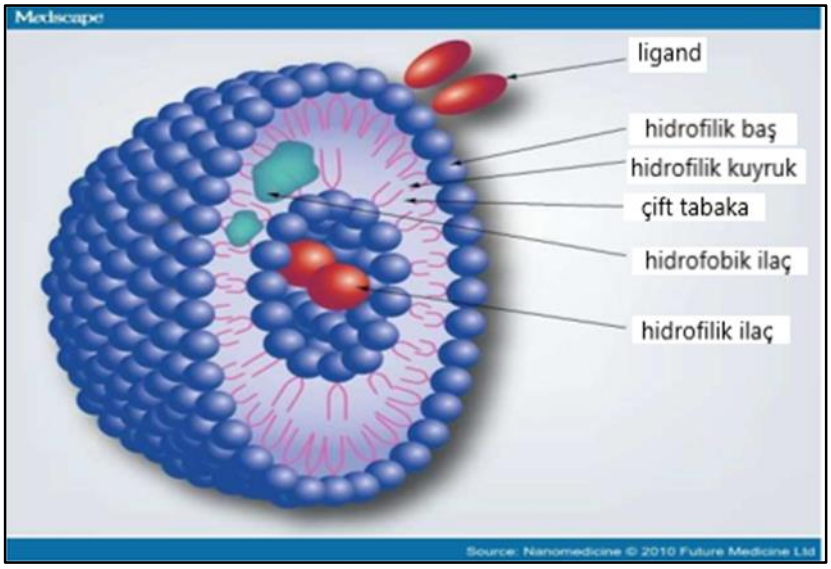
- Ozmotik olarak etkindirler ve kendi başına durağandırlar bununla beraber sıkışmış ilaçların stabilitesinde artış gösterirler
- Niosomların hidrofilik ve hidrofobik kısımları mevcuttur. Farklı çözünme oranına sahip ilaç bileşenlerini içerebilir.
- Niosomlar, bütünlük, akışkanlık, boyut, hacim, yüzey yükü vb. gibi niteliklerde esneklik gösterir ve istenilen amaca uygun olarak tasarımı sağlanabilir.
- Niosomlar, çözünürlülüğü az olan bir ilacın biyolojik olarak yararlanımını arttırır, aynı zamanda ilaçların deriye etki etmesini fazlalaştırabilir (Azeem ve diğ., 2009).
- İlaçları enzimlerden ve asitlerden koruyabilir bu sayede ilaçların kararlılığını arttırabilir (K T ve diğ., 2015).
- Oral, parenteral (intramuscular, subcutaneous) ve topikal yollarla hedefe ulaşmada niosomlar kullanılabilir.

- Niosomlar, çift tabakalı hidrofilik kısımların yüzeylerine, *in vivo* davranışlarında farklılık göstermesi için izin verir. Bu parçalar yüzeyinde pozitif, nötr veya negatif yük biçiminde yüzey aktif madde monomerinin gruplara bağlanabilir veya tutturulabilir (yüzey ligandları, örneğin karbohidratlar, glikoproteinler, vb.). Niosomların yükü ve yoğunluğu, retikülo endotelyal sistem (RES) ile denge, geçirgenlik ve etkileşimleri etkiler.
- Sulu safhadaki niosomal saçılma, ilacın verilme düzenini ayarlamak ve susuz safhada normal veziküllere uygulamak için emülsifiye edilebilir.
- Niosomal sürfaktanlar biyolojik olarak ayrıştırılabilir, biyolojik olarak uyumsuzdur ve immünojenik özellik göstermez. İyonik olmadıkları için kısmen antitoksiklerdir.
- Çeşitli moleküler ağırlıktaki bileşikler, niosomlara, basit iyonlardan karmaşık DNA molekülleriyle etkileşime girebilir.
- İntravenöz olarak enjeksiyonu yapıldığında RES'ye gönderilir. Bu uygulamanın RES'le ilişkili durumlarda, örneğin leishmaniasis, karaciğerde metal zehirlenmesi, enflamatuar durumlar, hepatotoksisite vb. durumlarda kullanımı mevcuttur (Azeem ve diğ., 2009).
- Yok denilebilecek kadar toksik özellikleri azdır (URL-2).

1.4.2. Niosomların tarihçesi

Niosomların tanıtımı ilk olarak kozmetik alanında oldu (Mahale ve diğ., 2012). L'Oreal, non iyonik yüzey aktif madde veziküllerinin ilk kez bildirmiştir (Uchegbu, 2000).

İyonik olmayan surfaktanlar, katyonik > anyonik > amfolitik > iyonik olmayan sırasına göre azalış göstererek daha az zarar verici olması sebebiyle seçilir. İyonik olmayan sürfaktanlar, Şekil 1'de gösterildiği gibi, çift tabakalı ve dolayısıyla hidrofilik ve hidrofobik ilaçları tutan polar ve apolar kısımlardan meydana gelir (Mahale ve diğ., 2012).



Şekil 1.3. Niosomun Yapısı (Chandu ve diğ., 2012)

1.4.3. Formülasyon: Bileşenler ve etkileri

En iyi dozu ayarlamayı formüle etmek için, formülasyon anında ve biten dozların dengesi üzerinde formülasyondan sonra temel bileşenlerin ve bunların tesirlerinin kullanımı önem taşımaktadır. Niosomların temel bileşenleri, iyonik olmayan yüzey aktif maddeler, hidrasyon ortamı ve kolesterol gibi yağ türevlerini bünyesinde barındırmaktadır (Mahale ve diğ., 2012).

1.4.4.Niosomun yapısını etkileyen faktörler

- Kolesterol
- Non iyonik yüzey aktif madde yapısı
- Yüzey aktif madde ve lipit miktarı
- Kapsüllenmiş ilaç
- Sıcaklık
- Hidrasyon ortamının pH değeri (Kumar ve Rajeshwarrao, 2011)

1.4.5. Niosomların avantajları

- Sulu bir safhada niosomal saçılma, su içermeyen bir safhada emülsifiye olabilir.
- İlacın verilme hızını belirlemek ve normal susuzluğu dış sulu olmayan safhada uygulamak için vezikül süspansiyonu su içeren bir araçtır. Bu yağlı doz formlarına göre daha fazla hasta uyumu gösterir.

- Niosomlar, hidrofilik, amfifilik ve lipofilik kısımlardan meydana gelir ve bundan dolayı çözünürlük oranı yüksek ilaç moleküllerini içerebilir.
- Keseciklerin formüle edilmesinde ortaya çıkan nitelikleri farklılık gösterebilir ve kontrolü yapılabilir. Vezikül karışımı, boyutu, hacim, yüzey yükü ve derişiminde değişiklik yaparak vezikül niteliklerine bakabiliriz.
- Veziküller, ilacın uygun bir biçimde bırakılmasıyla bir depo gibi davranış gösterebilir.
- Ozmotik olarak etkin ve durağandırlar, aynı anda tutulma gösteren ilacın dengesini fazlalaştırırlar (Yadav ve diğ., 2011).
- İyi emilmeyen ilaçların cilde nüfus etmesini fazlalaştırır ve ilaçların oral biyolojik yararlanımını arttırır (Pranshu ve Shaffi, 2011).
- Oral, parenteral ve topikal yollardan aksiyon bölgesine varmak için uygulanabilir.
- Yüzey aktif maddeler biyolojik olarak yıkılabilir, biyolojik açıdan uyumlu değildir ve immünojenik (reaksiyona neden olmazlar) etki göstermez. Niosomların hazırlanmasında güvenli bir biçimde kullanılabilirler.
- İlaç moleküllerinin tedavideki başarısını; ilacın biyolojik ortamdan korunumu sağlayarak ve amaçlanan hücrelerin etkilerini sınırlayarak iyileştirme sağlarlar.
- Yüzey aktif maddelerin iletilmesi ve depolanması için ayrıca şart gerekmez (Yadav ve diğ., 2011).
- Niosomlar farklı ilaç, aşı, gen, protein ve türlerini tutabilirler (Moghassemi ve Hadjizadeh, 2014).
- Biyolojik olarak yıkılabilirler ve immünojenik özellik göstermezler (Moghassemi ve Hadjizadeh, 2014).

1.4.6. Niosomların dezavantajları

- Fiziksel kararsızlık
- Toplama
- Füzyon
- Tutulan ilacın sızdırılması

- Dispersiyonun raf ömrünü kısıtlayan kapsüllenen ilaçların hidrolizi (Chandu ve diğ., 2012).
- Hazırlanması zaman alıcıdır, özel ekipman gerektirir (Biju ve diğ., 2006).

1.4.7. Niosomların uygulama alanları

- Gen teslimatı
- Aşı teslimi
- Leishmeniasis tedavisi
- Antikanser ilaç dağıtımı
- Peptit ilaçların verilmesi (insülin, oligonükleotid)
- Oftalmik ilaç teslimatları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) ilaç dağıtımı
- Beyine yönelik ilaç dağıtım sistemi (Mahale ve diğ., 2012)
- Hemoglobin için taşıyıcı
- Antibiyotikler dağıtımı
- Neoplazik ilaç teslimatları (Gandhi ve diğ., 2014)

1.5. Propolis

Propolis; iki Yunanca kelimeden, pro (savunma) veya polis (şehir) kelimelerinden meydana gelir. Genel olarak propolis, şehrin veya kovanın korunması anlamını taşır (Siheri ve diğ., 2017). Propolis (arı tutkalı), bal arılarının bitkilerden toplayarak, balmumu ile karıştırdığı ve yuvalarının yapımında ve uyumunda kullanılan yapışkan koyu renkli bir maddedir (Bankova ve diğ., 2000).

Propolisin oluşumunun sağlandığı temel bitkiler; kavak, çam, köknar, akçaağaç, huş, kestane, ökaliptus, meşe, erik, kızılağaç, dişbudak, söğüt ve ıhlamurdur (Yücel ve diğ., 2014).



Şekil 1.4. Propolis (URL-2)

Propolis, yapı malzemesi ve korunma maddesi olarak kullanılır. Arılar, bu reçinenin fiziksel niteliklerini, delik ve çatlakların oluşumuna engellemek, tarakların onarımını sağlamak ve de tarakların ince kenarlarını sağlamlaştırmak için kullanmaktadırlar. Diğer yandan propolisin biyolojik aktivitelerinden de faydalanırlar: arı tutkalı kovanda öldürülen ve taşınımı sağlanamayacak büyüklükte olan "embalmed" saldırganların çürüyen yapılarını da bulundurur. Propolisin iltihaplara karşı sergilediği biyolojik aktivitesi uzun zamanlardan beri insanlar tarafından kabul edilen ve uygulanan en temel niteliğidir. Bununla birlikte, çağdaş bilimde, 1960'lardan sonra bir doğal ürün olan propolis'e ve onun biyolojik aktivitelerine yönelmiştir (Bankova ve diğ., 2014).

1.5.1. Propolisin bileşenleri

Propolis, bitkilerin tomurcuklarından ve akıntılarından toplanarak elde edilen reçine içeren doğal bir maddedir. Propolis arılar tarafından kovanlarında mühürleyici olarak kullanılmaktadır ve en önemlisi, arılar tarafından kovanın işgalinden sonra öldürdüğü canlıların çürümesini önlemek için kullanılmaktadır. Propolis, bir lipofilik malzemedir, yumuşak, bükülebilir ve fazla yapışkan olduğundan adı bee glue (arı tutkalı) dir. Hoş bir aromatik kokuya sahiptir ve kaynağına ve yaşına bağlı olarak rengine göre farklılık gösterir (Marcucci, 1995).

Propolis; reçineler (%50), mumlar (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik maddeler (%5) içermektedir (Escriche ve Juan-Borrás, 2018). Propolis reçinesinin barındırdığı bileşikler 3 kaynaktan meydana gelmektedir: bitki

eksüdatları, arıların salgıladığı maddeler ve propolis'in detaylandırılması esnasında tanıtılan malzemeler (Marcucci, 1995).

Yapılan bir araştırmada propolis örneklerinde fenolik bileşiklerin görünüşü çözümlenmiş; dokuz adet flavonoid, on bir adet sinnamik asit, iki adet kafeik asit türevi, üçer adet klorojenik asit türevi ve fenolik asit olduğu gösterilmiştir (Yücel ve diğ., 2014). Propolisin biyolojik aktiviteleri çoğunlukla flavonoidlerin varlığıyla ilişkilendirilmiştir (Moreno ve diğ., 2000).

Bal arılarının gezdiği bitki türüne, coğrafyaya ve mevsime göre propolisin kimyasal özelliklerinde farklılıklar görülmektedir (Yücel ve diğ., 2014).

1.5.2. Propolisin coğrafik kökeni

Propolis; Çin, Kore, Hırvatistan, Tayvan'ın farklı bölgeleri, Yeni Zelanda ve Afrika'da yaygındır. Birçok ülkeden toplanan propolis kavak ağacına benzer özellikler göstermiştir. Kavak ağacı (Populus nigra L. ve P. alba L) Avrupa'da yaygındır ve flavonoidler ve fenilpropanoidler yönünden zengin olan yaygın propolis türünü isimlendirme de kullanılmaktadır (Ping Zhang ve diğ., 2014).

1.5.3. Propolisin fiziksel yapısı

Propolisin rengi, reçinenin kaynağına bağlantılı bulunarak açık sarıdan koyu kahverengiye göre değişiklik gösterebilir. Propolis, 25-45ºC sıcaklıklarda, yumuşak, esnek ve yapışkan bir özellikler gösterir. 15ºC'den az sıcaklıklarda kısmen donmuş veya donmaya yakın halde bulunup, sert ve kırılgan bir maddedir. 45ºC'nin üzerinde yapışkan özelliği fazlalaşır. 60-70ºC'de sıvı hale gelir. Bununla birlikte, bazen erime noktası 100ºC'yi bulabilmektedir (Doğan ve Hayoğlu, 2012).

1.5.4. Farmakolojik özellikleri

Propolisteki farmakolojik olarak etken moleküller, flavonoidler ve fenolik asitler ve bunların esterleridir. Bu bileşenler bakteriler, mantarlar ve virüsler üzerinde fazla tesirlidir. Aynı zamanda, propolis ve bileşenleri anti-inflamatuar ve immünomodülatör etki göstermektedir. Propolis kan basıncını ve kolesterol seviyelerini düşürücü aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu farmakolojik

özelliklerin kanıtlanması için laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır Castaldo ve Capasso, 2012).

"Doğal antibiyotik" olarak bilinen propolisin 21 bakteri, 9 mantar, 3 protozoa ve virüs türü üzerinde inhibitör etkisi belirlenmiştir (Yücel ve diğ., 2014). Kuvvetli antioksidan, antiseptik, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antikanser ve anti-inflamatuvar etkisinden dolayı birden fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Russo ve diğ., 2002).

1.5.4.1. Antibakteriyel aktivite

Propolis, antimikrobiyal aktiviteleri maya, bakteri, virüs ve parazitlere karşı raporlanmıştır. Propolis mikroorganizmalar üzerinde etkindir (Sforcin ve Bankova, 2011).

Propolis diğer antimikrobiyal ilaçlar ile birlikte kullanıldığında sinerjik etkiler meydana getirir. Ticari olarak bir seferlik kullanılan ilaçlara olan ilgisi, ilaç endüstrisi için yeni ürünlerin oluşması yönünden oldukça önemlidir .Öksüz ve ark. (2005) deneysel Staphylococcus aureus adı verilen gram (+) bakterinin keratitin tedavisinde (kornea yangısı) siprofloksasin ve propolis arasındaki sinerjik bir etki olduğunu göstermiştir. Orsi ve diğ. (2006b) propolisin bakteri duvarının antibiyotiklere (amoksisilin, ampisilin ve sefaleksin) direncini düşürdüğü ve ribozom (kloramfenikol, tetrasiklin ve neomisin) üzerinde etkin olan antibiyotiklerle sinerjik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca propolis, DNA (siprofloksasin ve norfloksasin) ve folik asit (kotrimoksazol) üzerinde etkili olan antibiyotiklerle etkileşime girmemektedir. Sonuç olarak, tüm bu araştırmalar, propolisin etkisini antimikrobiyal ilaçlar ile birlikte değerlendirmemize ve karşılaştırmamıza imkan vermektedir. (Sforcin ve Bankova, 2011).

Propolis'in Streptococcus mutans grubu üzerindeki etkileri ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır (Sforcin ve Bankova, 2011). Bu çalışmalarda propolisin veya bileşiklerinin karyostatik maddeler olarak çürük ve diğer bulaşıcı hastalıkları takip etmek için yeni biyoteknolojik ürünlerin gelişimini için aktif bileşik olabileceği öngörülmüştür. Protez stomatiti teşhisi konan hastalarda yeni bir Brezilyalı propolisin jel formu formüle edilerek aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu jel

formülasyonun, palatal ödem ve eritemin klinik remisyonunu doğrulanarak, jelin verimli olduğunu ve protezin somatiti tedavisi için iyi seçenek ve topikal seçim olabileceğini akla getirmektedir (Sforcin ve Bankova, 2011).

1.5.4.2. Antifungal aktivite

Birden fazla çalışma, farklı coğrafik kökenli propolisin, özellikle tedavi ilgi alanlarından farklı mantarlara karşın etkili olduğunu göstermektedir (Silva-Cavalho ve diğ., 2015).

Millet-Clerc ve arkadaşları (1987) propolisin propilen glikol varlığında Trichophyton ve Mycrosporum'a karşı önemli bir antifungal aktivite sergilediklerini, sinerjistik olarak %5 derişimde etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bazı antimikotik (mantar öldürücü) ilaçların propolis ile birleştirilmesi (%10) Candida albicans mayaları üzerindeki aktivitelerini yükseltmiştir. En büyük sinerjik etki, çoğu suşa karşı antifungal ilaçlara propolis katıldığında ortaya çıkmıştır (Marcucci, 1995).

1.5.4.3. Antiviral aktivite

Çalışmalar, propolisin önemli antiviral aktivite etkisi olduğunu raporlamıştır. Herpes simplex, Zoster, Genitalis influenza ve çiçek hastalığı (De Castro 2001; Bogdanov 2012; Silva-Carvalho ve ark. 2015) da dâhil olmak üzere insan hastalıklarına sebep olan bazı farklı virüslerin replikasyonuna (DNA eşlenmesi) etki etmektedir (Siheri ve diğ., 2017).

Son yirmi yılda yapılan çalışmalar propolisin antiviral nitelikleri ile ilgili daha çok bilgi açığa çıkarmıştır. Propolis'in Herpes simpleks Tip 1 (HSV-1), asiklovire dirençli bir mutant, Herpes simpleks Tip 2 (HSV-2), adenovirüs tip 2, VSV ve poliovirüs tip 2 de dahil olmak üzere birden fazla DNA ve RNA virüsleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Propolisin, HSV'ye karşı galangin, kaempferol, chrysin, apigenin, luteolin ve quercetin gibi flavonoidler ile birlikte antiviral aktivitesi en az etkisi olandan en çok olana doğru galangin, kaempferol ve quercetin olarak etkin oldukları tespit edilmiştir (Siheri ve diğ., 2017).

1.5.4.4. Antidoksidan aktivite

Propolis, genellikle antioksidatif niteliklere sahip olan flavonoidler ve fenolik bileşikler içermektedir. Antioksidatif etkisinden dolayı propolis, insanları yararlı olmayan oksidatif proseslerden koruyabilir (Banskota ve diğ., 2001).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma da Türk propolisinin kültürlenmiş fibroblastlardaki H_2O_2'nin etkilerini azaltarak DNA hasarını en azına düşüren fenolik bileşenlerden oluştuğu görülmüştür. Propolis gibi etkin, doğal antioksidan madde, oksidatif stresle alakalı hastalıklar için yeni bir tedavi oluşturmaktadır. Özellikle doğada kompleks olma yatkınlığı olan ve yaşlılardaki yaşlanmaya benzeyen nörodejenerasyon vakalarını içermektedir (Siheri ve diğ., 2017).

1.5.4.5. Anti-inflamatuar etki

Propolis prostaglandinlerin sentezini engelleyerek, timüs bezini aktif hale getirerek, fagositik aktiviteyi teşvik ederek ve hücresel immüniteyi uyarıp bağışıklık sistemine yardımcı olmak için anti-inflamatuar özellik göstermektedir (Lustaso ve diğ., 2008).

Propolisin etanol ekstresinin akut inflamasyon sırasında murin peritoneal makrofajlar tarafından prostaglandin ve lökotrien üretilmesini baskıladığı görülmüştür. Aynı zamanda, propolis, inflamasyon sırasında araşidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz yolunu önemli oranda baskılamaktadır ve çalışma yapılan propolis bileşenleri arasında araşidonik asit kaskadının en güçlü modülatörüdür. Menezes ve diğ. (1999), araşidonik asit tarafından indüklenen bir fare kulak iltihabı modeli kullanarak propolisin 14 etanol ekstrelerinin anti-inflamatuar etkisini ve değişik derecelerde anti-inflamatuar aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir (Bankova, 2005). Propoliste bulunan bir flavonoid olan Chrysin (Krisin) de anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir (Martos ve diğ., 2008).

1.4.5.6. Propolisin antiprotozoal ve antihelmintik aktivitesi

Son dönemde, propolisin antiparazitik etkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Çünkü değişik protozoaların sebep olduğu çeşitli tropikal hastalıklara karşı mevcut ilaçlar üzerinde de bilimsel gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Propolis ve bileşenlerinin, Tripanosoma brucei (uyku hastalığı) ve Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı) da

dâhil olmak üzere ve farklı insan hastalıklarına neden olan protozoa parazitlere karşı etkisini gösteren çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Viceral leishmaniasis'e sebep olan Leishmania donovani'ye ve diğer Leishmania suşlarına karşı çeşitli propolis örneklerinin antiprotozoal aktivite sergiledikleri belirlenmiştir (Siheri ve diğ., 2017).

1.4.5.7. Antitümör aktivitesi

Propolis (arı tutkalı), arıların ve arıların salgı bezlerinden (enzimler açısından oldukça elverişlidir) dahası bazı polenlerden meydana gelen balmumu ve salgılarıyla karıştırılan ağaçlar ve çalılardan toplanan reçineler arılar tarafından üretilmektedir. Propolis, polifenoller, fenolik asitler, flavonoid aglikonlar, bunların esterleri ve fenolik aldehitler ve ketonların karışımıdır. Polifenolik bileşiklerin, murin tümör modellerinde antikarsinojenik etkisi olduğu görülmektedir. Kafeik asit, CAPE ve kuarsetin, kanser hücresi büyümesini engellemektedir (Pongsathon ve Champen, 2014).

Son zamanlarda, propolisin antitümöral anti-inflamatuar aktivitesi üzerindeki çalışmalar, kafeik asit fenetil esterleri üzerinde durulmaktadır (Burdock, 1998). Propoliste geçmişten günümüze kadar bulunan etkin bileşiklerden CAPE ve chrysin önemlidir (Pongsathon ve Champen, 2014).

CAPE'nin tümöre ve viral olarak dönüştürülmüş hücrelere sitotoksik olduğunu, fakat normal hücrelere toksik olmadığı bildirilmiştir (Burdock, 1998). CAPE, boyun, dil ve ağız kanseri hücrelerinde antitümör aktivite gösterir ve apoptotik prosese çoğu protein CAPE'den etkilenmektedir (Pongsathon ve Champen, 2014).

İn vitro (hücre kültürü) ve hayvan modellerinde propolis'in antikanser aktivitesi üzerine fazlaca çalışma yapılmıştır. Dişi Sprague Dawley sıçanlarında, propolisin, uyarılmış deneysel meme kanserine karşın paklitaksel ile beraber aktivitesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Paklitaksel ve propolis uygulaması meme kanserini önemli bir biçimde bastırarak, lipid peroksidasyonunun düşmesine sebep olan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde fazlalaşma ve glutatyon düzeylerini, tek başına paklitaksel veya propolis ile tedavi edilen hayvanlarla karşılaştırıldığında C ve E vitamini meme kanserini aktif bir biçimde bastırdığı

saptanmıştır. Bundan dolayı, paklitakselin yan tesirlerini azaltmış olabileceği için tavsiye edilmiştir (Siheri ve diğ., 2017).

İn vivo çalışmalar, memelilerde (örneğin, sıçan) propolis uygulaması yan tesirlere yol açmamaktadır, çünkü yeni tümör inhibe edici maddelerin gelişimini uyarmaktadır. Sonuç olarak bu doğal ürün, kanser oluşturan uyarı yollarını durdurabilir. Hücre proliferasyonu ve büyümede bir azalış gösteren ve aynı zamanda, kanser kök hücre popülasyonunun düşmesine sebep olan apoptoz, artan damar gelişimine karşı etkilerini uygulayan ve tümör mikro modüle edici olarak hareket etmektedir (Silva ve diğ., 2015).

Tablo 1.1. Farklı coğrafi kaynaklı ve kimyasal bileşenlerden propolis'in antitümör aktivitesi (Silva ve diğ., 2015).

Menşei	**Propolis tipi / bitki kaynağı**	**Ekstrakt / izole bileşik (ler) tipi**	**Türler / Hücreler**	**Efekt**	**Referanslar**
Tayland	*İneksiz arı Trigona laeviceps gelen Propolis*	Heksan özü	Kolon (SW620), meme (BT474), hepatik (Hep-G2), akciğer (Chago) ve mide (Kato-III) hücreleri	Beş hücre hücre hattına karşı yüksek antiproliferatif aktivite ve normal hücre hatlarında düşük sitotoksik aktivite	(Umthong et al.,2011)
			Normal hücre hatları: karaciğer (CH-karaciğer) ve fibroblast (HS-27)		
Polonya	Avrupa propolis / *Populus nigra* ve bazı *Betula alba* türleri , *Alnus glutinosa, Aesculus hippocastanum* ve *Fagus sylvatica*	Propolis etanol özü	İnsan malign melanom hücre hattı Me45; kolorektal kanser hücre hattı HCT 116	Hücre büyümesinin inhibisyonu ve test edilen kanser hücrelerinin hücre büyüklüğünün azaltılması	(Kubina et al.,2015)

Tablo 1.1.(Devam) Propolisin ve onun kimyasal bileşenlerinin antitümöral aktivitesi

Sentezlenen	Pasifik bölgesinden, Tayland,Afrika, Avustralya ve Brezilya'dan propolis karakteristiği	Prenile edilmiş flavanonlar	Prostat kanseri hücre hatları PC-3 ve DU-145 İnsan hepatoma hücre hattı Hep-3B	PC-3 hücre hattına karşı 5-flurourasilden daha güçlü bir sitotoksisite indüksiyonu; apoptoz indüksiyonu	Chen et al.,2012)
	Avrupa propolisinin karakteristiği	CA PE	Erkek Wistar sıçanlarının N-nitrosometilüre BALB / c-nu farelerine intravenöz maruz kalmasıyla oluşturulan bir gliomadan oluşturulan C6 hücre çizgisi	C6 glioma hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu; G0 / G1 fazındaki hücrelerin yüzdesinde artış ve hiperfosforile pRb'nin protein seviyesinde azalma; sikline bağımlı kinaz inhibitörleri p21, p27 ve p16'da artış; ksenogreftler de tümör büyümesinde azalma, mitotik hücrelerin sayısının azaltılması ve C6 gliomada çoğalan hücre nükleer antijen- (PCNA-) pozitif hücreler	(Kuo et al.,2006)
Brezilya	Brezilya propolisinin karakteristiği	Drupanin, bacarin ((E) -3-prenil-4-(2,3-dihidrocinnamoiloksi) sinnamik asit) ve artepilin C (propolis PEE'lerinden izole edilmiştir)	İnsan lösemi hücre hattı HL-60, kolon kanseri hücre çizgisi SW480	Hücre büyümesinin inhibisyonu; morfolojik değişimlerin ve nükleosomal DNA fragmantasyonunun teşvik edilmesi (artepillin C> baccharin> drupanin)	(Akao et al.,2003)

Tablo 1.1. (Devam) Propolisin ve onun kimyasal bileşenlerinin antitümöral aktivitesi

Brezilya	Kırmızı propolis / *D. ecastaphyllum*	Metanolik ekstrakt	İnsan pankreas kanseri hücreleri (PANC-1)	Besin-yoksun durumda PANC-1 hücrelerinin % 100 öldürme	(Awale et al.,2008)
	Yeşil propolis / *B. dracunculifolia*	Propolis etanol özü	DU145 ve PC-3 hücre hattı, telomeraz-immortalize primer insan prostat kanser türevli hücre (RC-58T /h /SA # 4) ve primer insan prostat epitel hücreleri (PrEC)	İnsan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunun, siklin D1, B1 ve sikline Bağımlı kinaz (CDK) p21'in protein ekspresyonunu düzenleyerek inhibe edilmesi	(Ohta et al.,2011)
Brezilya	Kırmızı propolis / *D. ecastaphyllum*	Propolis etanol özü	MCF-7 hücre hattı	Mitokondriyal disfonksiyon, kaspaz-3 aktivitesi ve DNA fragmantasyonunun indüksiyonu ve CCAAT / enhancer bağlayıcı protein homolog proteininin (CHOP)ekspresyonunda artış ile hücre canlılığını azaltma	(Kamiya et al.,2012)
Satın alındı: Api Co. Ltd., Gifu, Japonya	Avrupa propolisinin karakteristiği	CAPE			
Satın alındı: Sigma Aldrich Co.	Avrupa propolisinin karakteristiği	CAPE	LNCaP 104-S, DU-145 PC-3 hücre çizgileri	LNCaP, DU-145 ve PC-3'ün büyümesini baskılamak ve LNCaP ksenogreftlerinin tümör büyümesini inhibe etmek, p70S6K ve bazı Akt sinyal ağlarının olası inhibisyonu	(Chuu et al.,2012)
			Meme hücre çizgileri MDA-MB-231, MCF-7 MCF-10A ve MCF-12A Bovin kılcal endotelyal (BCE) hücreler	Normal meme hücreleri üzerinde çok etkisi olmadan in vitro ve in vivo MCF-7 ve MDA-MB-231 tümör büyümesinin inhibisyonu ; Bcl-2 proteinlerinin downregülasyonu ile hücre döngüsü durdurma ve apoptozun indüksiyonu; MDA-231 hücreleri tarafından NF- κ B ve MDR-1 gen ekspresyonunun ve VEGF üretiminin bastırılmasının ve endotel hücreler tarafından kılcal damarların oluşturulmasının azaltılması	(Wu et al.,2011)

Tablo 1.1. (Devam) Propolisin ve onun kimyasal bileşenlerinin antitümöral aktivitesi

Satın alındı: Sigma Aldrich Co.	Avrupa propolisinin karakteristiği	CAPE	Meme kanseri hücre çizgileri MDA-MB-231, MCF-7 ve SKBR3	Asetillenmiş histon proteinlerinin MCF-7 (ER +) ve MDA-MB-231 (ERp / PR− / Her2y) birikimine dair destek; MCF-7 hücrelerinde ER ve PR ve MDA-MB-231 hücrelerinde ER'nin artması ve EGFR'nin azalması; SKBR3 (Her2 +) hücrelerinde Her2 proteininin azalması	(Omene et al.,2013)
			MDA-MB-231 hücre hattı	Kanser kök hücrelerinin kendini yenilemesi, progenitör oluşumu ve klonal büyümenin inhibisyonu ve CD44 düzeylerinin azalması	(Kuo et al.,2013)
Türkiye	Akdeniz propolisi/Populus spp.,Ocaliptüs spp. ve Cestanea sativa	Propolis etanol özü	MCF-7 hücre hattı	Kaspaz yolunda apoptoz artışı	Vatanseve r H. et al.,2010)

Yeşil Brezilyalı propolisin (EEBP) etanolik bir ekstresi, in vivo anjiyogenez testinde yeni meydana gelen damarların sayısını yüksek oranda düşürmektedir. Propolisin etanolik ekstraktı da in vitro tüp oluşturma uygulamasında antianjiyojenik etkisi sergilediği tespit edilmiştir (Siheri ve diğ., 2017).

Propolis ekstraktının ana bileşeni olan artepilin C'nin in vivo anjiyogenez çözümlenmesinde yeni oluşan damarların sayısını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle, en azından kısmen artepilin C, EEBP'nin in vivo anjiyogenik olmayan etkisinde rol oynamaktadır ve kanser anjiyogenezi ile savaşmasında etkin olabilmektedir (Siheri ve diğ., 2017). Artepilin C'nin MTT analizi, DNA sentezi analizi ve in vitro morfolojik gözlem ile katı tümör ve lösemili hücrelerde büyük boyutta dejenerasyona sebep olduğu bilinmektedir. İnsan tümör hücrelerinin ksenogreftleri çıplak farelere transplante edildiğinde, artepilin C'nin sitotoksik etkileri en fazla karsinom ve malign melanomda görülmektedir (Lofty, 2006).

Tayvanlı propolisten izole edilen prenile edilmiş flavanoid propolin G, iki hücre hattına karşı, sırasıyla 5 ve 7,5μG/mL'lik IC50 değerleri ile beyin kanseri hücre çizgileri, glioma ve glioblastomadaki apoptosisi aktif biçimde uyarabilmiştir (Siheri ve diğ., 2017).

Propolis ekstresinin, apoptosisi indükleyerek ve G2/M safhada hücre siklusu ilerlemesini yok ederek doza bağımlı bir şekilde U937 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Western blot analizi propolisin p21 ve p27 proteinleri ekspresyonunu fazlalaştırdığını ve siklin B1, siklin A, Cdk2 ve Cdc2 düzeylerini düşürerek hücre döngüsünü bloke ettiği belirlenmiştir. Sonuçlar propolisin sebep olduğu apoptozun kaspaz-3'ün seçici etkinleştirmesini ve Bcl-2'nin indüksiyonu ile ilgili olduğunu akıllara getirmektedir (Siheri ve diğ., 2017).

Kırmızı Brezilyalı propolisin bir metanol ekstresinin, 10μG/mL'lik bir derişimi ile, maruz bırakılan insan pankreatik kanser hücrelerinin %100'ünü öldürdüğü saptanmıştır. Hücrenin ölüm nedeninin nekroz olduğu düşünülmektedir (Siheri ve diğ., 2017).

Çin ve Brezilya propolisinin ekstraktları, hücrelerin 4–41μG/mL aralığında IC50 değerleri ile doza bağlı büyümeyi azalttığı görülmüştür (Siheri ve diğ., 2017).

Polonya'dan alınan bir propolis etanol özü örneği, insan malign melanomunu (Me45) ve kolorektal kanser (HCT 116) hücrelerini durdurmuştur ve insan prostat kanseri hücrelerinde p21 gibi siklin D1, B1 ve siklin bağımlı kinaz (CDK) protein ekspresyonunu düzenleyen ve proliferasyonu büyük ölçüde aktif kılan Brezilya PEE'nin antitümör aktivitesi belirlenmiştir (Silva ve diğ., 2015).

CAPE içeren propolisin, artepilin C'den farkı olmasına rağmen, ortak olarak ikisinde de durdurucu bir tesir görülmektedir. Bazı kanser hücre çizgilerine CAPE'nin aktivitesi çözümlenmiştir. Aktiviteleri çoğunlukla NF-κ B'nin inhibisyonu vasıtasıyla aracı olduğu belirlenmiştir. CAPE, cat-katenin, c-myc ve siklin D1 protein ekspresyonunu azaltarak kolorektal hücre çizgisi SW480'in proliferasyonunu durdurabilmektedir. Chuu ve diğ., CAPE'nin doza bağlı bir şekilde LNCaP, DU-145 ve PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını ve çıplak

farelerde LNCaP ksenogreftlerinin tümör gelişimini baskıladığı bulunmuştur (Silva ve diğ., 2015).

Wu ve diğ., CAPE'nin, normal meme hücreleri üzerine, NF-κ B dahil, büyüme ve transkripsiyon etmenlerinin ekspresyonunu azaltarak, in vitro ve in vivo MCF-7 ve MDA-MB-231 tümör gelişimini durdurduğu gözlenmiştir. Tümör hücre büyümesi ve sağ kalımı ile ilgili olan genler üzerindeki CAPE etkinliğinin, belirli bir ölçüde histon deasetilaz inhibitörü olarak rolüyle ilgili olduğunu belirtmektedir (Silva ve diğ., 2015) Propolis aynı zamanda kanser kök hücre popülasyonunu düşürerek de etkinlik gösterebilir. Tek hücrelerden mammosfer niteliği sergileyebilen CD44 (+) / CD24 (-/ düşük) meme kanseri kök hücreleri kullanılarak, Omene ve ark., CAPE'nin, kanser kök hücrelerinin kendi kendine rejeneresi, progenitör oluşumu ve klonal gelişmeye doza bağlı bir inhibisyona neden olduğu belirtilmektedir (Silva ve diğ., 2015). Hücre ölümü ile ilgili birkaç *in vitro* çalışma, propolis özütleri tümör hücrelerinin çeşitli hassasiyetlerini göstermektedir. Irak'taki PWE, HL-60 hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek, Bcl-2'nin down regülasyonuna ve Bax'ın aktivitesine neden olduğu saptanmıştır (Silva ve diğ., 2015).

Alizadeh ve diğ., İran PEE'nin sıçanlarda N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin- (MNNG-) ile başlatılan mide kanserine karşı koruyucu tesirini bulmuştur. Sonuç olarak PEE ile tedavisi yapılan hayvanların tümör insidansı, lezyon sayısı, yapısal anormallikleri ve beta-katenininin kontrol ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalttığı görülmektedir (Silva ve diğ., 2015).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

2.1.1. Propolis ekstresinin elde edilmesi

Araştırmada kullanılacak olan ham propolisler Sivas, Yıldızeli'nden Mayıs 2018'de toplanmıştır. Bu çalışmada kullanılan propolis ve niozomlar Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Doç. Dr. Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL'den temin edilmiştir.

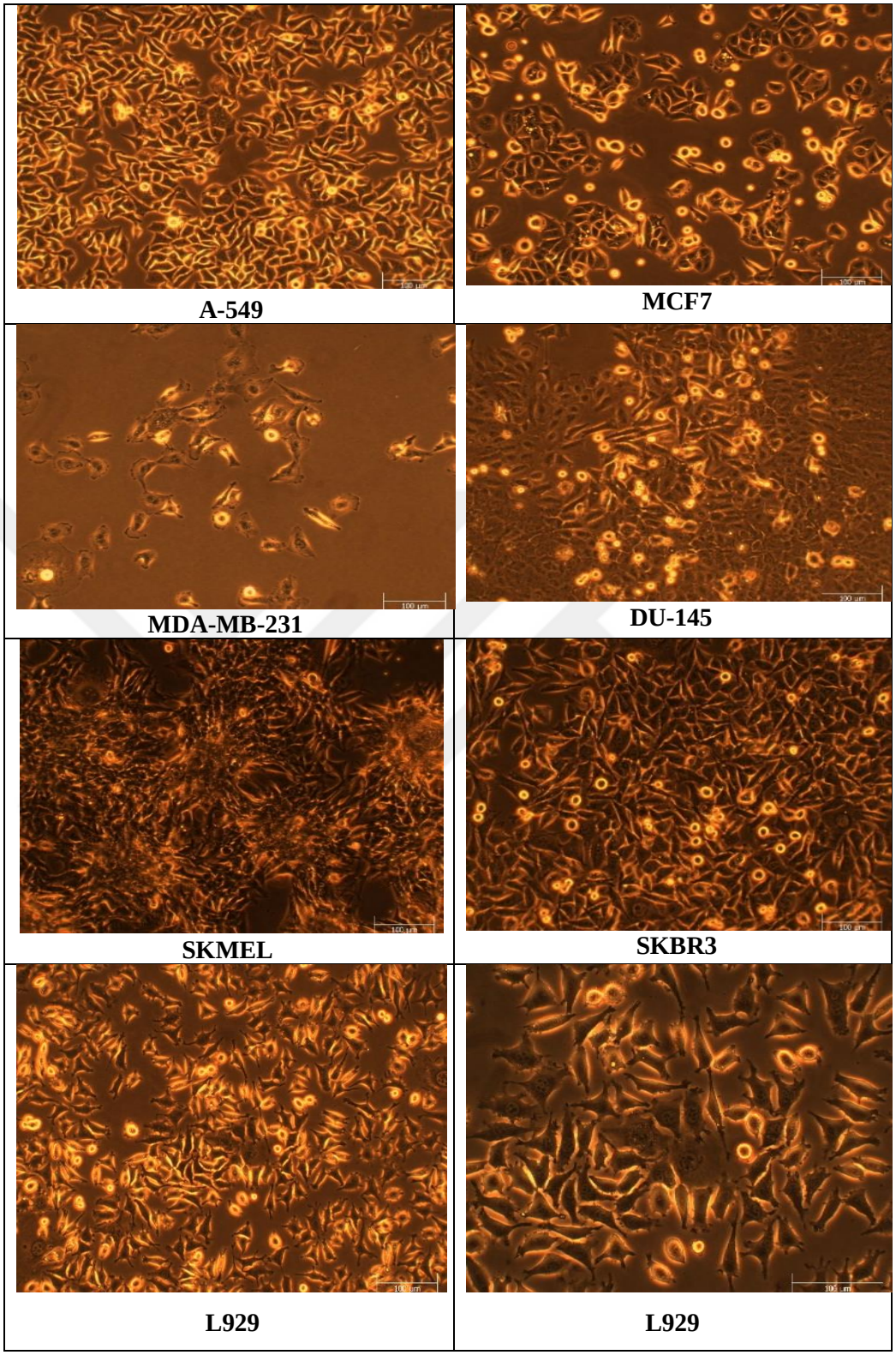
2.1.2. Kullanılan teknik aletler

- Laminar-hava akışlı kabin
- CO_2'li inkübatör
- Inverted mikroskop
- Soğutmalı santrifüj
- Su banyosu
- Otomatik pipet tabancası
- Mikroplaka okuyucu

2.1.3. Hücre kültürü ve sitotoksisite testi için kullanılan hücre hatları

❖ Tümör Hücre Hatları

A-549	(İnsan akciğer karsinomu)
MCF7	(İnsan meme adenokarsinomu)
MDA-MB-231	(İnsan meme adenokarsinomu)
SK-MEL	(İnsan melanoma karsinomu)
SK-BR-3	(İnsan meme adenokarsinomu)
DU-145	(İnsan prostat karsinomu)
L929	(*Mus musculus*, fibroblast)



Şekil 2.1. Kullanılan hücre hatlarının mikroskop görüntüleri

2.2. Metotlar

2.2.1. Propolis ekstresinin hazırlanması

Toz haline getirilen propolis, geleneksel maserasyon yöntemi ile çözgen olarak %96 saflıkta etanol kullanılmıştır (Arslan vd., 2010). Ekstraksiyon %96 saflıkta etanol ile 1:10 (m/v) propolis: solvent oranı kullanılarak hazırlanmıştır (Trusheva vd., 2007).

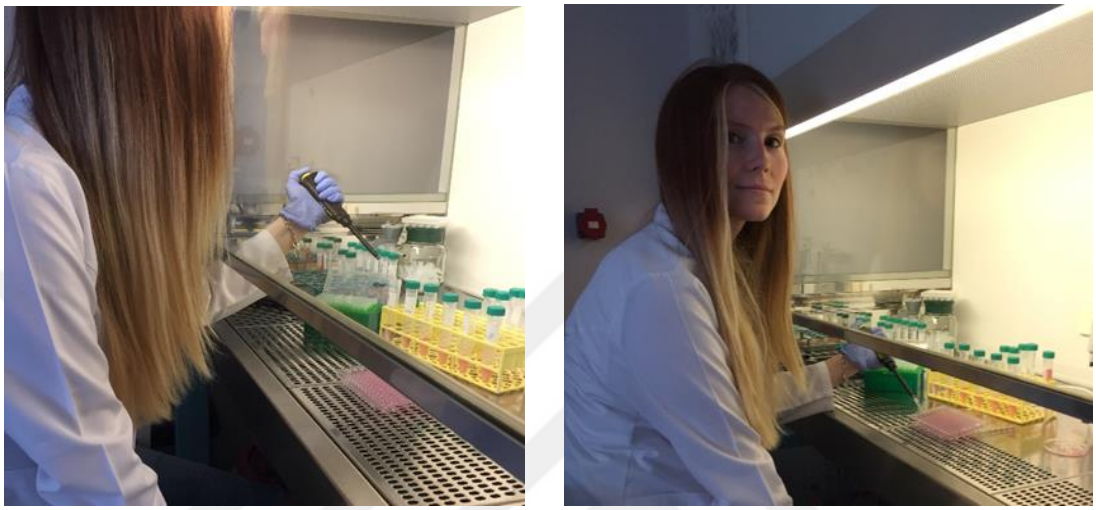
2.2.2.Niosomların hazırlaması

Niosom hazırlama yöntemlerinin temel prensibi surfaktan-lipid karışımının yüksek sıcaklıkta sulu faz ile hidrasyonu sonucu vezikül oluşturmasıdır. Niosomların hazırlanmasında film hidratasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde surfaktan/kolesterol karışımı organik bir solvanda yuvarlak tabanlı balon içinde çözülmüştür. Organik solvan rotavaporda vakum uygulanarak uçurulmuştur. Balonun çepherinde oluşan ince surfaktan film tabakası 50-60°C'de sulu faz ile hidrasyona bırakılmıştır. Bu yöntem ile çok tabakalı veziküller (MLV) elde edildi. Farklı non-iyonik surfaktan içeriğine sahip niosomlar film hidratasyon yöntemi ile hazırlanmıştır ve farklı kolesterol/surfaktan oranları denenerek en uygun niosom formulasyonu belirlenmiştir. Hazırlanan niosom formulasyonlarının *in vitro* karakterizasyonu, partikül boyutu küçültme ve dissolüsyon çalışmaları yapılmıştır.

2.2.3. 2 boyutlu tümör ve normal hücre kültürler modellerinin hazırlanması

Çeşitli kültür koleksiyonlarından sağlanacak 6 adet tümörojenik, MCF7 (insan, meme adenokarsinomu), A-549 (insan, akciğer karsinomu), MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinomu), SKMEL(insan melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), DU-145 (insan prostat karsinomu) ve 1 adet normal L-929 (*Mus musculus*, fibroblast) hücre hatları; % 10 fötal dana serumu (Sigma, A.B.D), 100 IU/ml penisilin ve 1 µg/ml streptomisin içeren RPMI-1640 (Invitrogen, ABD) ve/veya DMEM (Invitrogen, A.B.D) besi ortamları ile 37^0C' de % 5 CO_2' li nemli ortamlarda çoğaltılmıştır. %80 dolgunluğa erişen hücreler pasajlanmıştır. Kültür kabından 3 dk süre ile 37 ^{o}C'de %0,25 tripsin/EDTA ile kaldırılmıştır. 1500 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek çöktürülen hücreler taze besiyerinde tekrar seyreltilmiştir.

Üretilen hücre hatları testlerde kullanılıncaya kadar %5 dimetilsülfoksit (DMSO) içeren üretme ortamı veya %10 DMSO içeren fötal dana serumu (Sigma, ABD) ile hazırlanan dondurma vasatlarıyla -86^{0}C derin dondurucuda ve/veya -196^{0}C sıvı azot içerisinde dondurularak saklanmıştır (Sevimli-Gur et. al. 2010 ve Sevimli-Gur et.al. 2011).



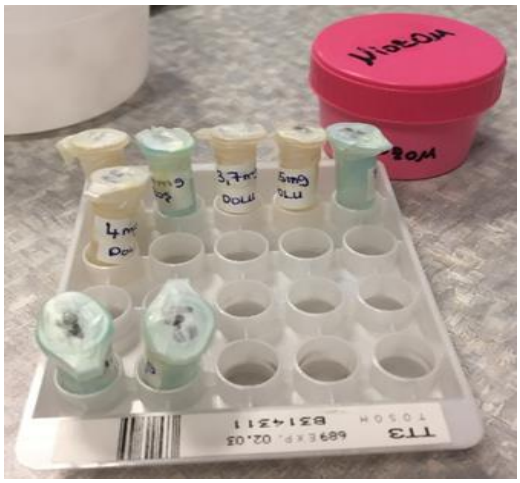
Şekil 2.2. Hazırlanan niosom ve propolislerin 96 kuyucuklu playtlere konulması

2.2.4. Niosom ve propolislerin konsantrasyonlarının hazırlanması

Kullanılacak konsantrasyonlar niosom ve propolis için 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 olacak şekilde hazırlanmıştır. Konsantrasyon aralığı doza bağlı olarak 1000-3,9µg/mL aralığında sitotoksisite testleri yapılmıştır. Konsantrasyonlar 1/100'lük konsantrasyon üzerinden seyreltme yapılarak hazırlanmıştır. Hesaplama yapılırken Formül (2.1) kullanılmıştır.

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad (2.1)$$

C1: Stok solüsyon konsantrasyonu
V1: Stok solüsyondan alınacak hacim
C2: Hazırlanacak solüsyon konsantrasyonu
V2: Hazırlanacak solüsyonun son hacmi



Şekil 2.3. Deneyde kullanılan propolis ve niosomlar

2.2.5. Hücre kültüründe uygulanan metotlar

2.2.5.1. Hücrelerden yeni kültürlerin hazırlanması

Hücre hatları 37°C su banyosuna konuldu ve sıvıların çözülmeye başlamasına kadar beklenilmiştir. Çözülme başlayınca, dış kısmı alkolle silinerek dezenfekte edilmiştir ve kabine alınmıştır. Etüvden çıkarılan flask içerisindeki hücre hatları da kabine alınmıştır. Çözülen vasatlar santrifüj tüpüne aktarıldıktan sonra üzerine 10 ml besi ortamı damla damla olacak şekilde ilave edilmiştir. Daha sonra santrifügasyonla hücreler çöktürülmüştür ve taze hazırlanmış 37°C'ye ısıtılmış besi ortamı ile kültür kabına geçirilerek inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra besi ortamı değiştirilmiştir.

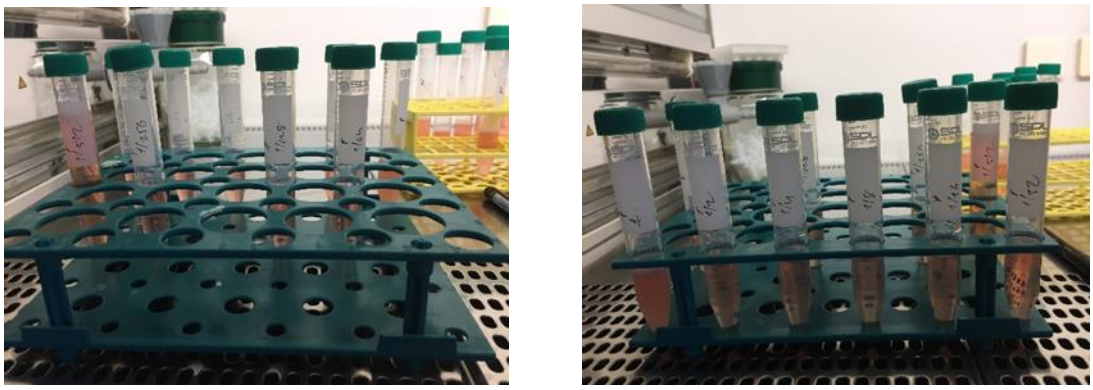
Hücrelerin pasajlanması:

Kullanılan materyaller :

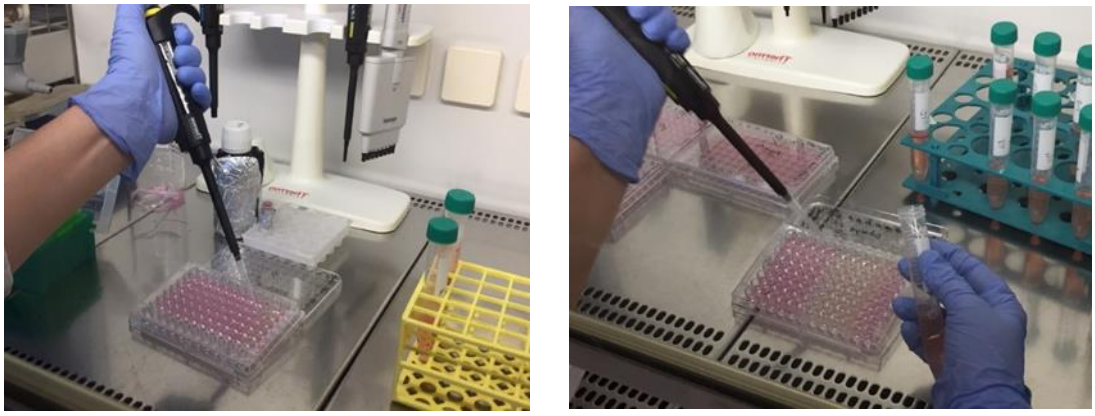
- Steril pipetler
- Besi ortamı (DMEM-F12 %10 FBS içerir.)
- Steril PBS
- Steril 37°C'ye ısıtılmış enzim solüsyonu (tripsin EDTA)
- Kültür kapları
- Üremiş monolayer hücre kültürü
- Santrifüj tüpleri

Monolayer olarak üretilen flask içerisindeki hücreler, kullanılmış besi ortamı atık beher kabına konulup ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra, serumlu vasattan hücre yüzeyini kurtarmak için PBS ile bir kez yıkanmıştır. Bu işlem sırasında, hücrelerin olmadığı yüzeyden PBS ilave edilmiş ve hücrelerin üzerinde PBS yavaşça 2-3 kez dolaştırılıp yıkanmıştır ve tekrar boşaltılmıştır. Boşaltılırken flaskların içerisindeki son damlayı düşürmememiz gerekir. Son damla flaskın ağzının kenarında kalması gerekmektedir. Hücrelerin bulunmadığı yüzeyden, 2ml tripsin+EDTA solüsyonu eklenmiştir. Pipet yardımıyla yukarıdan aşağıya doğru çalkalama yapılmıştır ve hücrelerin üzerinde tamamen yayılımı sağlanmıştır. Tripsin+EDTA solüsyonu ekledikten sonra, 15-30 sn kadar bekletilmiştir. Daha sonra flaskların içerisindeki hücreler kalkıncaya kadar 1-2 dakika 37°C de inkübasyon yapılmıştır. İnkübatörden çıkarılan kültürler mikroskopta incelenmiştir.

İnkübatörde inkübe edildikten sonra hücre hatlarının hücre canlılığını tespit edebilmek için inverted mikroskobunda gözlemlenmiştir. Daha sonra flaskların içerisindeki hücre hatlarına besi ortamı ilave edilip hücreler homojenize edilmiştir. Bunun için flasklar hafif yan tutularak pipetin ucu köşede biriken hücre süspansiyonuna daldırılarak, süspansiyon pipetle çekilip boşaltılmış ve hücre paketlerinin parçalanarak homojen bir hücre süspansiyonunun oluşması sağlanmıştır. Hücre süspansiyonu üzerine 10-20 ml taze besi ortamı ilave edilip, pipet yardımıyla tekrar homojenize edilmiştir. Hücre süspansiyonu pipet yardımıyla flaskların içine aktarılmış ve kültür kabının üzerine hücre adı, pasaj numarası, tarihi yazılmıştır. Bu işlemlerden sonra kültür kapları üretme yüzeyleri alta gelecek şekilde inkübatöre konulmuştur.



Şekil 2.4. Niosom ve propolislerin konstrasyonlara ayırımı



Şekil 2.5. 96 kuyucuklu pleytlere dağıtımı

2.2.5.2 Hücrelerin deneye hazırlanması

Hücreler besi ortamı içerisinde flasklarda 37°C inkübatörde üretilmiştir. Kültür kabı, besi ortamını uzaklaştırmak amacıyla PBS (+4°C) ile yıkandıktan sonra, 1000 µl tripsin-EDTA eklenerek, 5 dakika etüvde bekletilmiştir. Etüvden çıkarılan hücreler, 10 ml besi ortamı ile süspanse edilip, 15 ml'lik santrifüj tüplerine aktarıldıktan sonra, 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra hücrelerden 100 µl ependorfa her bir hücre hattından alınarak hücre sayımına geçilmiştir.

2.2.5.3 Hücre sayımı

Hücre canlılığı Bürker hemositometri yöntemi kullanılarak tripan blue ile belirlenmiştir. (900 µl hücre + 100 µl tripan mavisi). 12 ml hücre meydana gelecek şekilde sayım yapılmıştır. Hücreler $6x10^4$ hücre/ml olacak şekilde besi ortamı ile dilüe edilmiştir.

M1xV1 = M2xV2 formülü ile hesaplanmıştır.

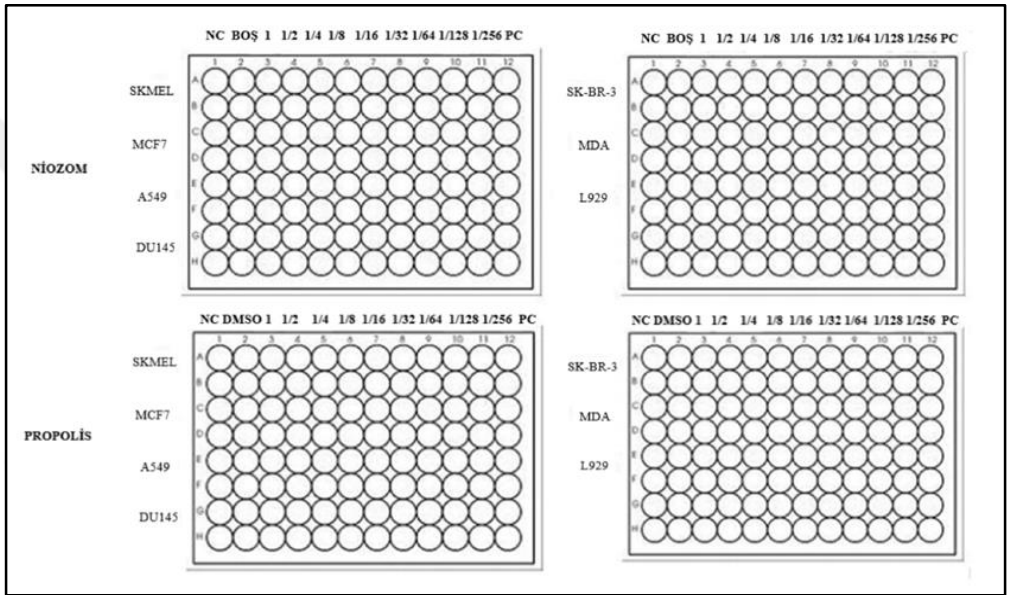
M1: Çözeltinin ilk konsatrasyonu
V1: Çözeltinin başlangıç hacmi
M2: Çözeltinin son konsatrasyonu
V2: Çözeltinin son hacmi

Saf propolis ve niosom ile paralel çalışılmıştır. Her birinde triplike çalışılmıştır. Her pleytte için her bir hücrede 3 ml, 3 tekrar için 6 ml olarak hesaplanmıştır. Paralel çalışılacağı için toplamda 12 ml hücre konulmuştur. Hücre sayımında elde edilen

verilerle 50 ml'lik santrifüj tüplerine hücre hatları eklenmiştir. 14 ml vasat eklenmiştir.

2.2.5.4. Hücrelerin pleytlere eklenmesi

Hazır olan hücrelerimizden A549, MCF7, MDA-MB-231, DU-145, SK-MEL, SK-BR-3, L-929 96 kuyucuklu pleytlere her kuyucuğa 100µl/kuyucuk olacak şekilde dağıtılmış ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Şekil 2.6'da deneyin kurulumu gösterilmiştir.



Şekil 2.6. 96 kuyucuklu pleytte deneyin kurulumu

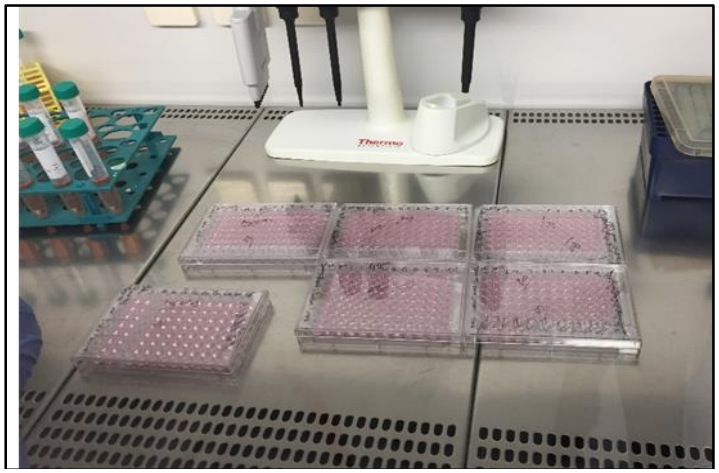
NC: Negatif kontrol

BOŞ: Boş Niosom

PC: Pozitif kontrol (Doxorubisin)

2.2.5.5. MTT testi için niosom ve propolislerin hazırlanması

Niosoma yüklenmiş propolis ve serbest ham etanol propolis ekstresi için madde konsantrasyonları tek tek santrifüj tüplerinin üzerine yazılmıştır. 12ml DMSO da propolis çözülmüş ve karıştırılmıştır. Niosomlar (vasat ile çözüldü) içinde aynı işlem yapılmıştır. Böylece 10 konsantrasyon aşağıya inmiştir. (1/2 seri halinde 10 konsantrasyon hazırlanmıştır) 1000-3,9µG/mL konsantrasyon aralığında çalışılmıştır.



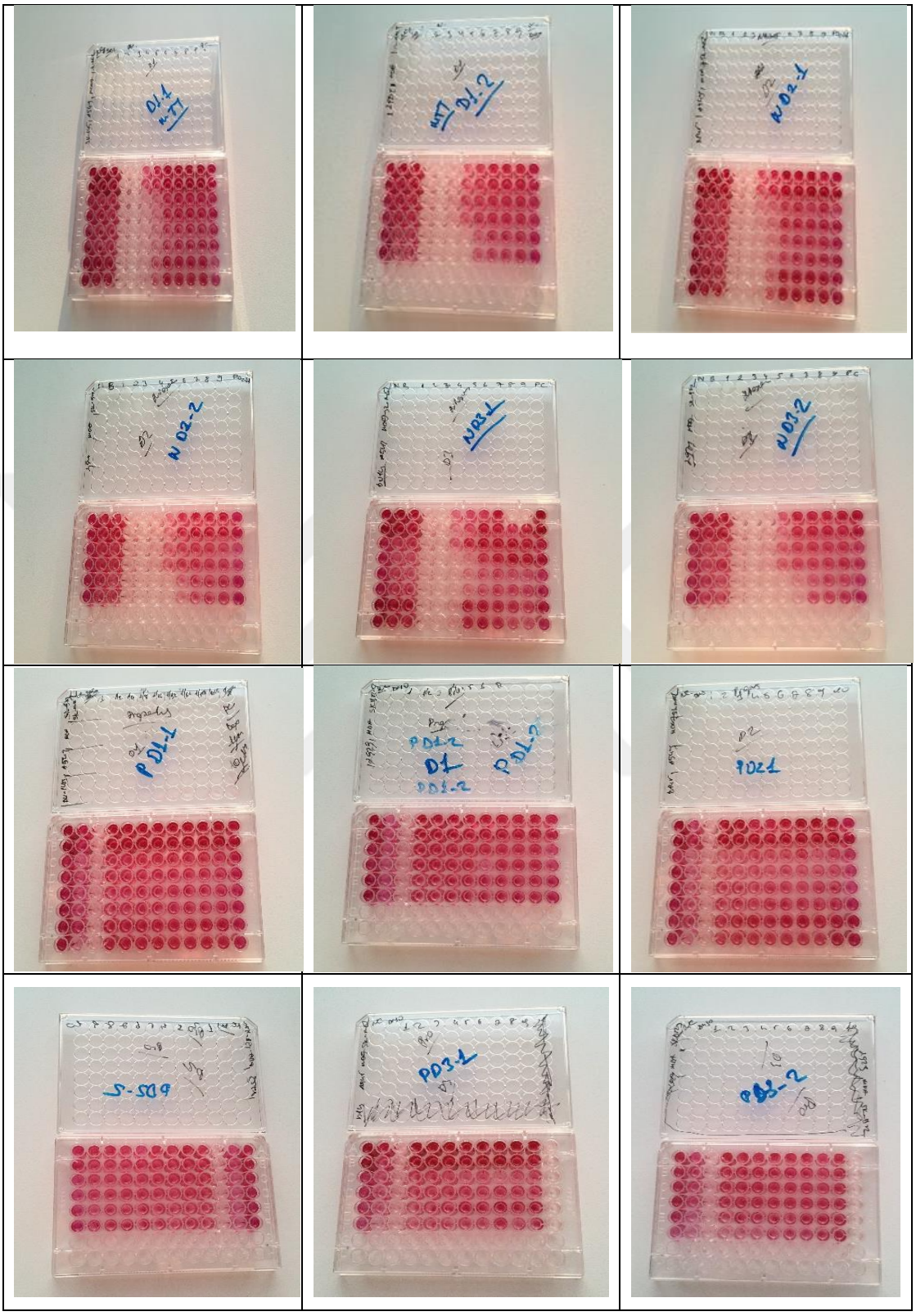
Şekil 2.7. MTT testi için hazır hale getirilmiş hücreler

2.2.6. MTT Testi

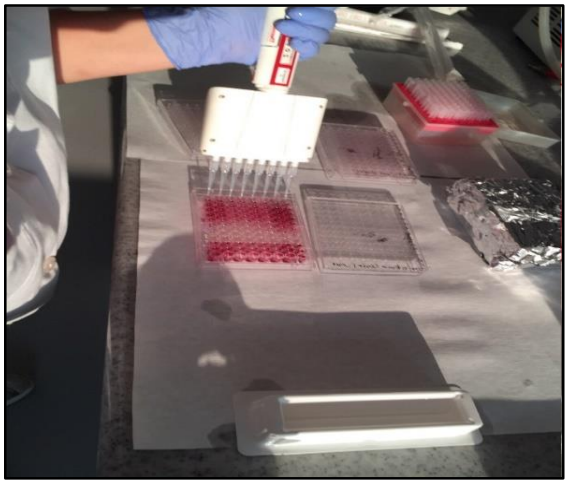
2.2.6.1. MTT çalışma solüsyonunun hazırlanması

1ml MTT stok solüsyonu 9 ml besi ortamı ile dilüe edildikten sonra her kuyucuğa 100µl olacak şekilde mikropleytlere dağıtılmıştır.

MTT testi yapılırken, işlemlerin tümü olabildiğince az ışıklı ortamda yapılmıştır. +4°C'den çıkarılan ependorftaki MTT'ler pipet yardımıyla vasatlı tüplerin içerisine konularak karıştırılmıştır. Etüvden çıkarılan pleytlerin vasatları dökülerek üzerine 100µl/kuyucuk MTT solüsyonu eklenmiştir. Her pleyt için bu işlemler uygulanmıştır. Pleytler alüminyum folyoya sarılarak 37°C'de 4 saat süre ile inkübasyona kaldırılmıştır. İnkübasyondan çıkarıldıktan sonra solüsyonlar boşaltılıp, 200µl DMSO küvete konularak pleytlere eklenmiştir. Pleyte micropleyt okuyucu (spektrofotometrede 570-690nm dalga boyunda) kullanılıp ölçümleri yapılmıştır. Hücre canlılığı % hücre canlılığı olarak değerlendirilmiştir. Şekil 2.9. Micropleyt okuyucu bioTek(spektrofotometre) ve şekil 2.10. MTT testi gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Niosom ve propolislere 72 saatlik MTT sonucu playte görüntüleri



Şekil 2.9. MTT yapımının görüntüsü



Şekil 2.10. Micropleyte okuyucu (Spektrofotometre)



Şekil 2.11. MTT yapılan hücrelerin etüve kaldırılması

Zamana bağlı sitotosisite denemelerinde A-549, MCF7 ve L-929 hücre hatlarıyla çalışılmıştır. Üç hücre hattı ile pasajlama işlemi yapılmıştır. İlk aşama da olduğu gibi PBS ile yıkama işlemleri ve tripsinizasyon uygulaması yapılmıştır. Hücre hatları sayılmıştır. 1000µl'ye besi ortamıyla tamamlanmıştır. 500-31,3µl konsantrasyon aralığında çalışılmıştır. Propolisin NC2'sine 1µl DMSO eklenmiştir. Pozitif kontrol olarak doxorubisin (10µG/mL) kullanılmıştır. 0. 24., 48., 72., 96., 120., 144. ve 168. saatlerde MTT testi ile sitotoksisite değerlendirilmiştir.

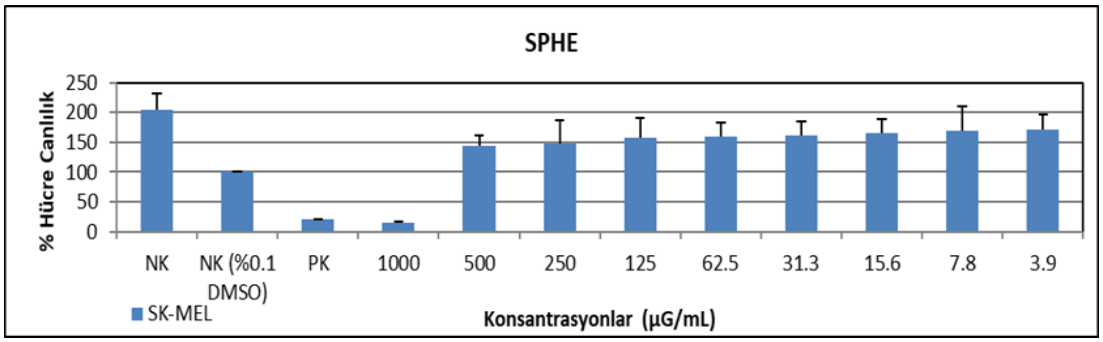
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Sitotoksisite Bulguları

Propolis ham etanol serbest ekstresi ve niosom ile enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin A549 (insan, küçük hücreli akciğer karsinomu), MCF7 *(*insan, meme adenokarsinom), MDA-MB-231 (insan, meme adenokarsinomu), SK-MEL (insan, melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan, meme adenokarsinomu), DU-145 (insan, prostat karsinomu) tümör hücre hatlarına ve L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattına karşı doza bağlı hücre canlılığının etkileri aşağıdaki tablolar ve şekiller olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK 2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-MEL (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	205 (±27,7)	100 (±0)	20 (±1,4)	14 (±2,3)	144 (±17,3)	148 (±39,1)	158 (±31,9)	159 (±23,9)	162 (±22,7)	165 (±22,7)	170 (±40,0)	170 (±25,6)

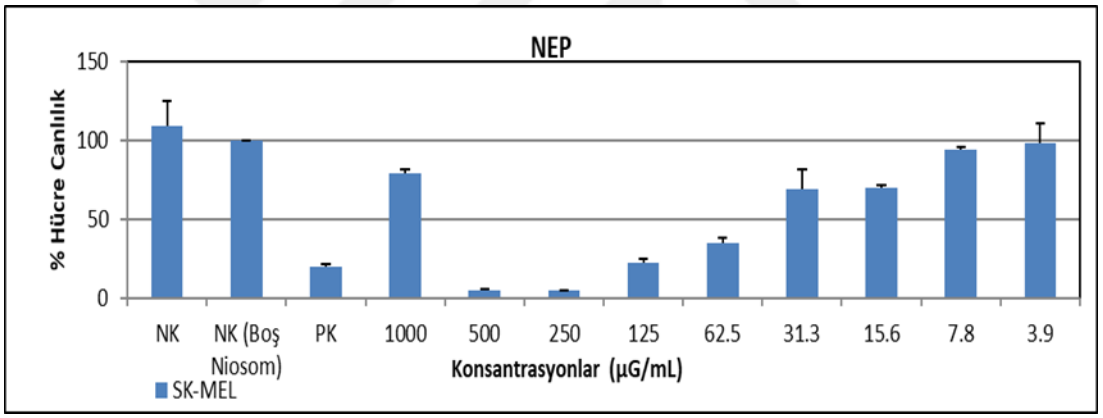


Şekil 3.1. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol(hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

İnsan melanoma karsinomu (SK-MEL) hücrelerine propolis ham serbest ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %14, 144, 148, 158, 159, 162, 165, 170, 170'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.2. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK 2 (Boş Niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-MEL	109 (±15,6)	100 (±0)	20 (±1,4)	79,5 (±2,2)	5 (±0,48)	4 (±0,42)	22 (±2,40)	35 (±3,5)	69 (±12,4)	69 (±1,48)	94 (±1,73)	98 (±12,6)

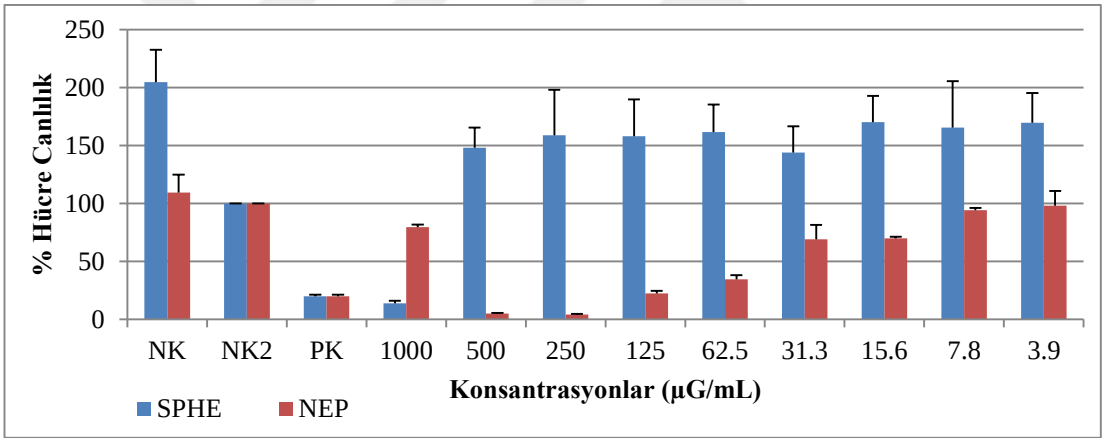


Şekil 3.2. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

SK-MEL hücre hattına niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %79,5, 5,4, 22, 35, 69, 69, 98'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.3. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

SK-MEL				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK 2 (%0,1DMSO) ve (Boş Niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	205 (±27,7)	100 (±0)	20 (±1,4)	14 (±2,34)	148 (±17,5)	159 (±39,1)	158 (±31,9)	162 (±23,9)	144 (±22,7)	170 (±22,7)	165 (±40,0)	170 (±25,6)
NEP	109 (±15,6)	100 (±0)	20 (±1,4)	79.5 (±2,22)	5 (±0,4)	4 (±0,4)	22 (±2,4)	35 (±3,5)	69 (±12,4)	70 (±1,4)	94 (±1,7)	98 (±12,6)



Şekil 3.3. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

SK-MEL hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresinin ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında, 1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %14'lük hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %79,5 lik hücre canlılığı elde edilmiştir.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %5'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %148'lik hücre canlılığı belirlenmiştir.

250 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %4'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %159'luk hücre canlılığı belirlenmiştir.

125 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %22'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %158'lik hücre canlılığı saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %35'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %162'lik hücre canlılığı belirlenmiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %69'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %144'lük hücre canlılığı saptanmıştır.

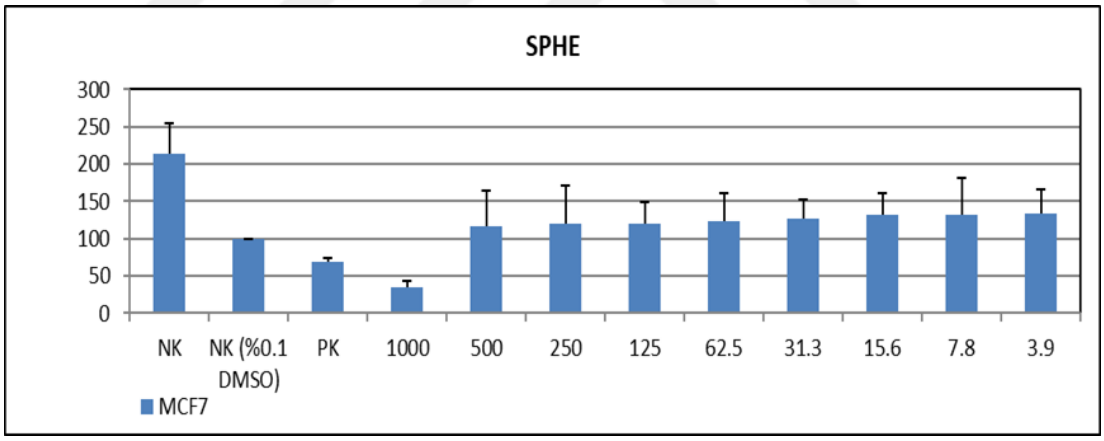
15,6 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %70'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %170'lik hücre canlılığı saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamalarında %94'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %165 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk sitotoksisite denemelerinde niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamalarında %98'lik hücre canlılığı ile elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %170 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.4. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
MCF7 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	213 (±42,0)	100 (±0)	69 (±4,6)	34 (±9,2)	117 (±47,3)	120 (±51,3)	120 (±29,3)	124 (±37,9)	126.5 (±25,3)	131 (±29,6)	132 (±48,3)	133,0 (±33,2)

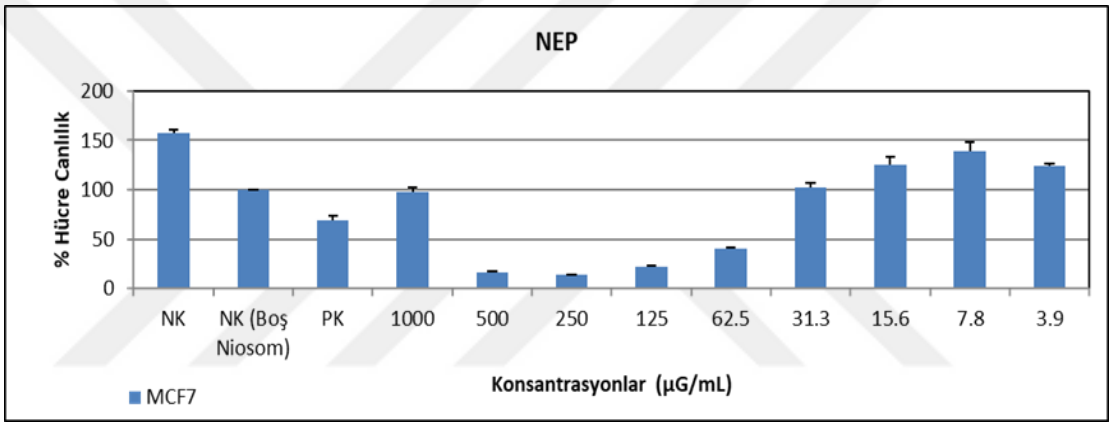


Şekil 3.4. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

İnsan meme adenokarsinom (MCF7) hücrelerine propolis ham ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %34, 117, 120, 120, 124, 126,5 ,131 ,132, 133,0'lık hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.5. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
MCF7	157 (±3,0)	100 (±0)	69 (±4,6)	98 (±4,8)	16 (±1,2)	14 (±0,6)	22 (±1,1)	41 (±1,1)	102,5 (±3,7)	125 (±7,7)	139,0 (±8,9)	123 (±2,9)

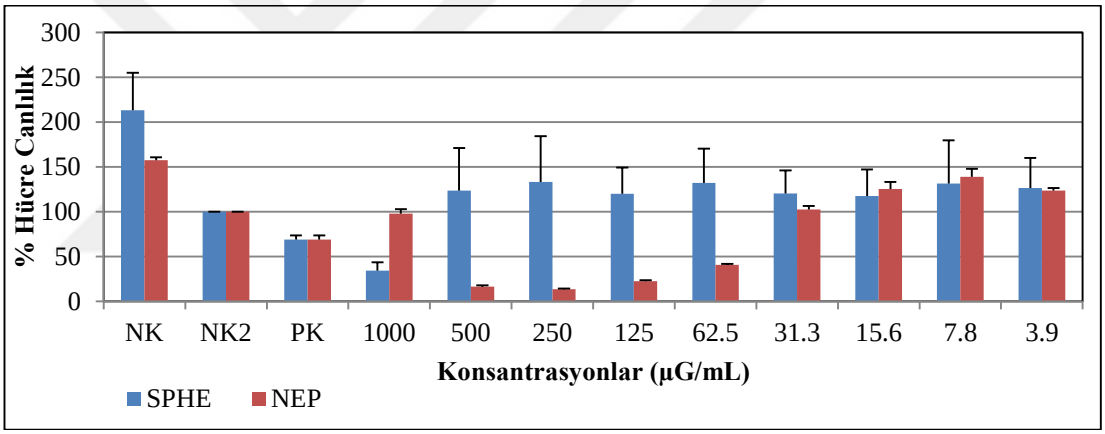


Şekil 3.5. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

MCF7 hücre hattının niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %98, 16, 14, 22, 41, 102,5, 125, 139,0, 123'lük hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.6. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

MCF7				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 ((%0,1 DMSO) ve (Boş Niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	213 (±42,0)	100 (±0)	69 (±4,6)	34 (±9,2)	124 (±47,3)	133,0 (±51,3)	120 (±29,3)	132 (±37,9)	120 (±25,3)	117 (±29,6)	131 (±48,3)	126,5 (±33,2)
NEP	157 (±3,0)	100 (±0)	69 (±4,6)	98 (±4,8)	16 (±1,20)	14 (±0,69)	22 (±1,16)	41 (±1,11)	102,5 (±3,7)	125 (±7,7)	139,0 (±8,9)	123 (±2,9)



Şekil 3.6. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MCF7 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

MCF7 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresi ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında, 1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %34'lük hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %98 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %16'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu

konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %124'lük hücre canlılığı elde edilmiştir.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %14'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %133,0 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %22'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %120 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %41'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %132 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %102,5'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %120 olarak saptanmıştır.

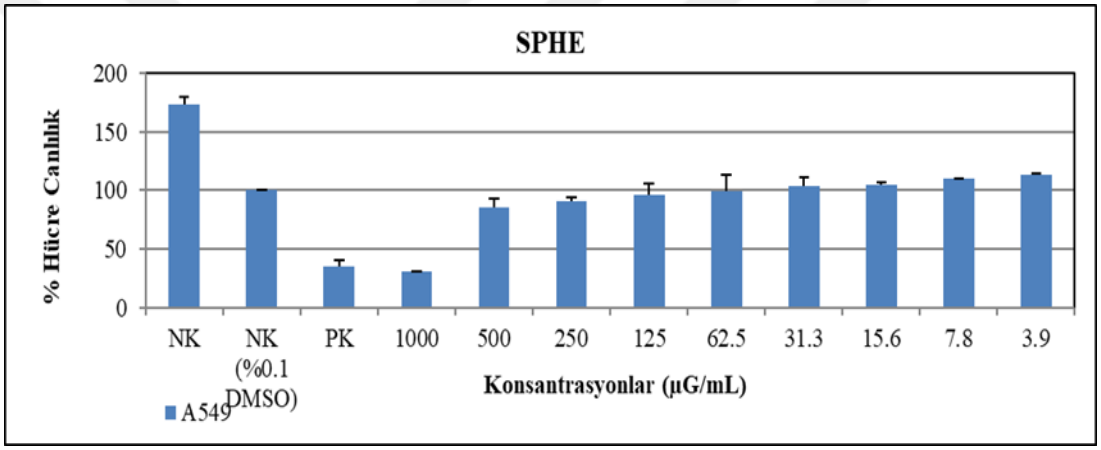
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda serbest ham propolis ekstresinde %117'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %125 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda serbest ham propolis ekstresinde %131'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %139,0 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %123'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %126,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.7. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK2 (%1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
A549 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	173 (±6, 3)	100 (±0)	35 (±5 4)	30 (±0, 5)	85 (±7, 8)	91 (±3, 2)	96 (±9, 2)	100 (±13, 3)	104 (±7, 3)	104 (±2, 2)	110 (±0, 5)	113 (±1, 4)

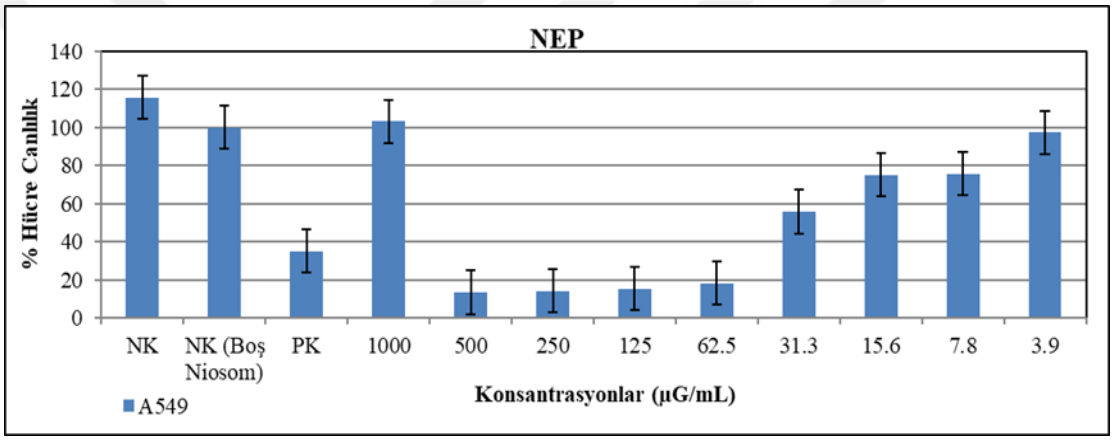


Şekil 3.7. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstrelerinin, doza bağlı, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

İnsan küçük hücreli akciğer karsinomu (A549) hücrelerine propolis ham ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %30, 85, 91, 96, 100, 104 ,104 ,110, 113'lük hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.8. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
A549	115 (±27,3)	100 (±0)	35 (±5,4)	103 (±8,5)	13 (±0,8)	14 (±0,8)	15 (±0,7)	18 (±2,2)	56 (±6,1)	75 (±3,9)	76 (±6,8)	97 (±4,5)

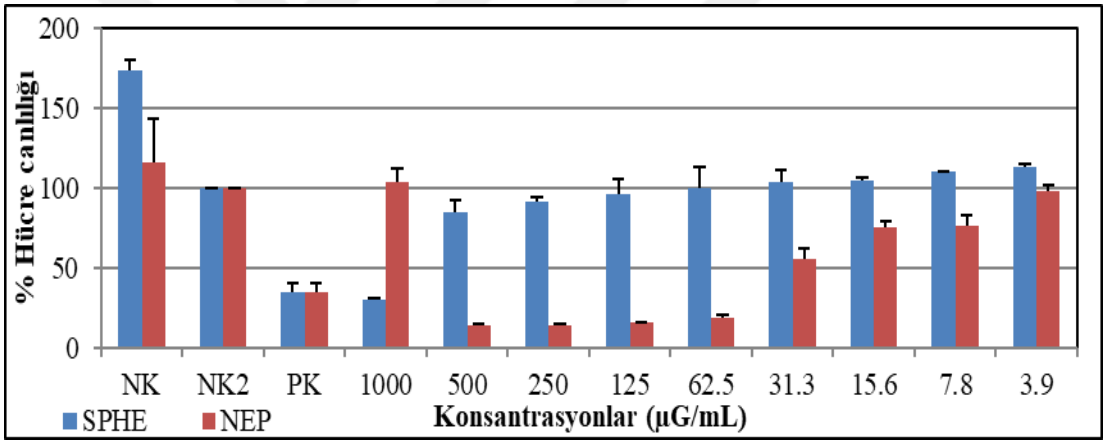


Şekil 3.8. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

A549 hücre hattının niosomlar ile enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %103, 13, 14, 15, 18, 56, 75, 76, 97'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.9. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosome), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

A549				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (%0,1DMSO) ve (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	173 (±6,3)	100 (±0)	35 (±5,4)	30 (±0,5)	85 (±7,8)	91 (±3,2)	96 (±9,2)	100 (±13,3)	104 (±7,3)	104 (±2,2)	110 (±0,5)	113 (±1,4)
NEP	116 (±27,3)	100 (±0)	35 (±5,4)	103 (±8,5)	13 (±0,8)	14 (±0,8)	15 (±0,7)	18 (±2,2)	56 (±6,1)	75 (±3,9)	76 (±6,8)	97 (±4,5)



Şekil 3.9. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, A549 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

A549 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresi ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında, 1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %30'luk hücre canlılığı gözlenirlen aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %103 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %13'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %85 olarak saptanmıştır.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %14'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %91 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %15'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %96 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %18'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %100 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %56'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %104 olarak saptanmıştır.

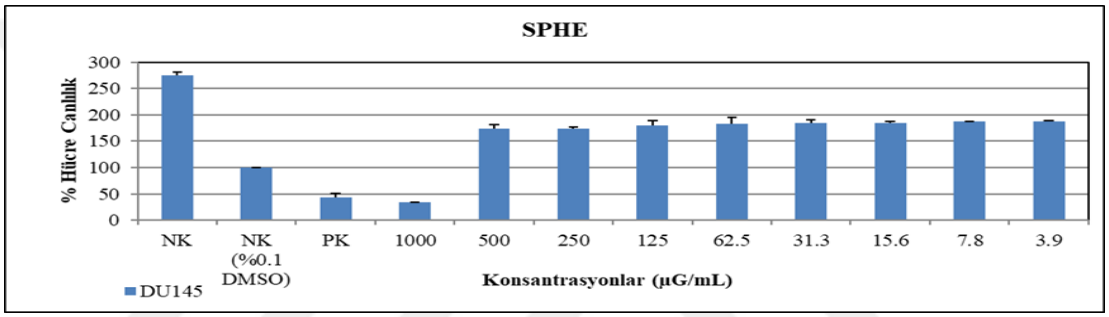
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %75'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %104 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda serbest ham propolis ekstresinde %76'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %110 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %97'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %113 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.10. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
DU-145 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	274,5 (±6,3)	100 (±0)	44 (±7,5)	33,5 (±0,5)	173 (±7,8)	174 (±3,2)	180 (±9,2)	182,5 (±13,3)	184 (±7,3)	185 (±2,2)	187 (±0,5)	187 (±1,4)

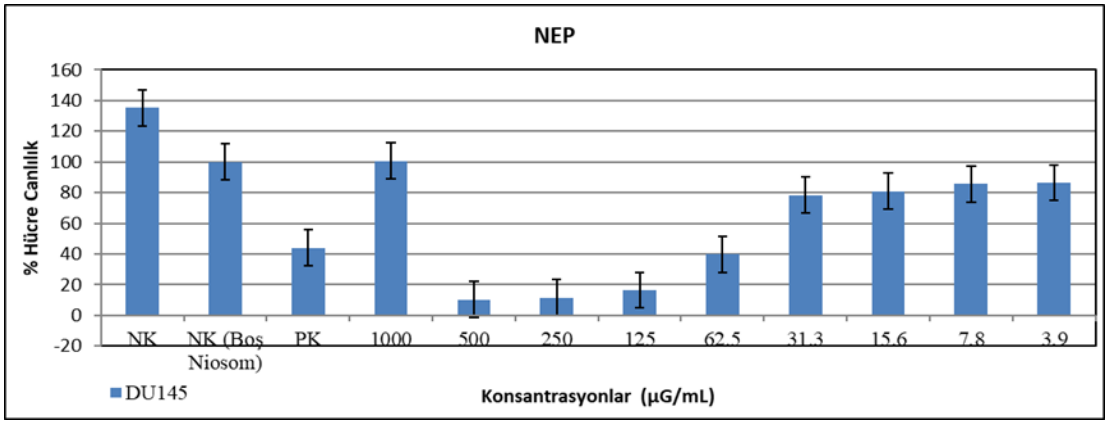


Şekil 3.10. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstrelerin, doza bağlı, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

İnsan prostat karsinomu (DU145) hücrelerine propolis ham serbest ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %33,5, 173, 174, 180, 182,5, 184 ,185 ,187, 187'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.11. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
DU-145	135 (±17,7)	100 (±0)	44 (±7,5)	101 (±12.4)	10 (±1,5)	11.5 (±1,7)	16.5 (±3,6)	40 (±2,4)	78 (±7,6)	81 (±3,0)	86 (±3,8)	86 (±6,5)

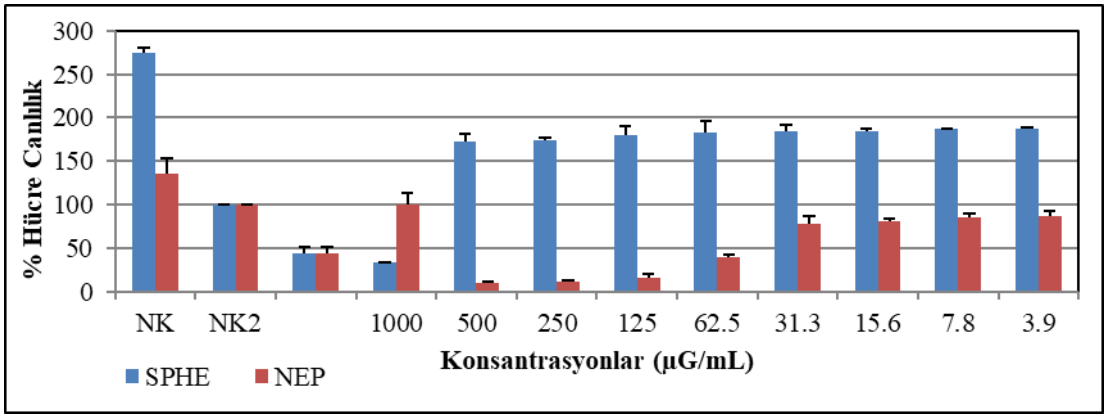


Şekil 3.11. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

DU145 hücre hattının niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %101, 10, 11,5, 16,5, 40, 78, 81, 86, 86'lık hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.12. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, DU145 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

DU145				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK 2(%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	274,5 (±6,3)	100 (±0)	44 (±7,5)	33,5 (±0,5)	173 (±7,8)	174 (±3,2)	180 (±9,2)	182,5 (±13,3)	184 (±7,3)	185 (±2,2)	187 (±0,5)	187 (±1,4)
NEP	135 (±17,7)	100 (±0)	44 (±7,5)	101 (±12,4)	10 (±1.5)	11,5 (±1,7)	16,5 (±3,6)	40 (±2,2)	78 (±7,6)	81 (±3,0)	85 (±3,8)	86 (±6,5)



Şekil 3.12. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, DU-145 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

DU-145 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresinin ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında, 1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %33,5'lik hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %101 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %10'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %173 olarak saptanmıştır.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %11,5'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %174 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %16,5'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %180 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %40'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %182,5 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %78'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %184 olarak saptanmıştır.

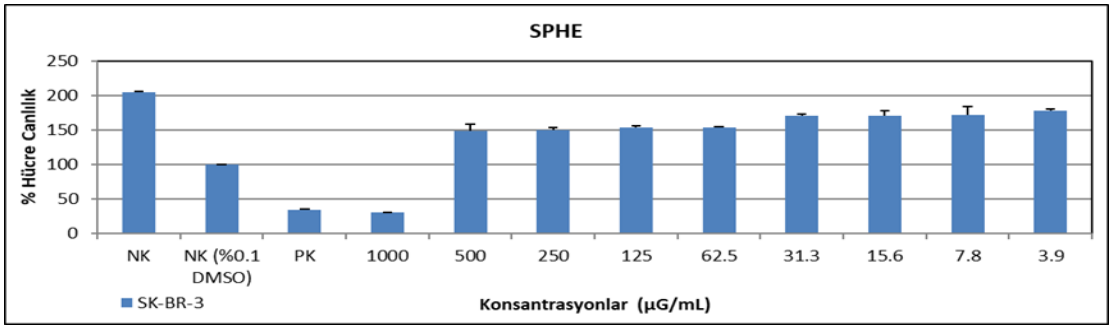
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %81'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %185 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %85'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %187 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %86'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %187 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.13. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK 2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-BR-3 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	205 (±0,9)	100 (±0)	34 (±17)	30 (±0,3)	149 (±9,6)	150 (±2,9)	153 (±3,1)	153 (±0,6)	170 (±2,8)	171 (±6,7)	171 (±11,8)	178 (±2,3)

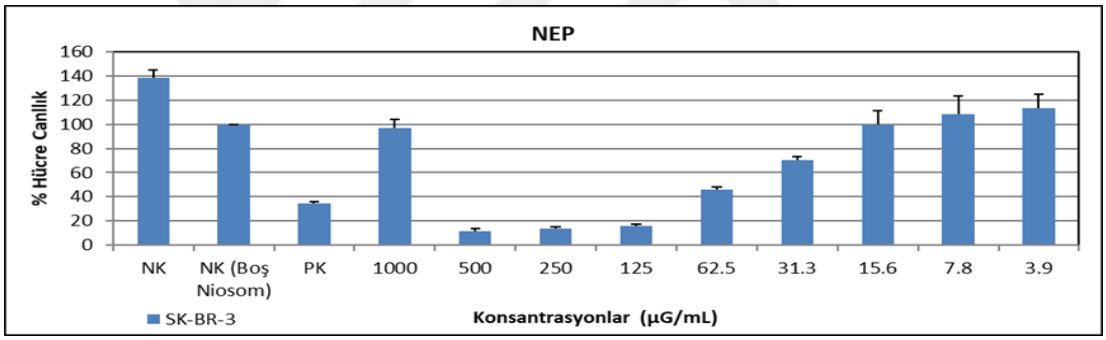


Şekil 3.13. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

İnsan meme adenokarsinomu (SK-BR-3) hücrelerine propolis ham ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %30, 149, 150, 153, 153, 170 ,171 ,171, 178'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.14. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-BR-3	139 (±6,3)	100 (±0)	34 (±1,7)	97 (±7,1)	11 (±1,8)	13 (±1,7)	16.0 (±1,3)	46 (±1,6)	70.5 (±2,9)	99.5 (±11,7)	108 (±15,0)	113 (±11,7)

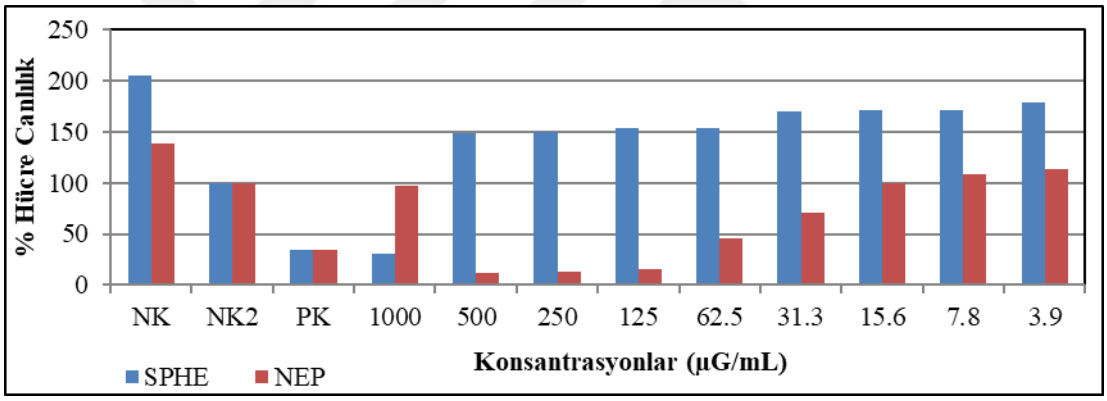


Şekil 3.14. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL).

SK-BR-3 hücre hattının niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %97, 11, 13, 16,0, 46, 70,5, 99,5, 108, 113'lük hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.15. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

SK-BR-3				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (%0,1DMSO) ve (Boş Niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	205 (±0,9)	100 (±0)	34 (±1,7)	30 (±0,3)	149 (±9,6)	150 (±2,9)	153 (±3,1)	153 (±0,6)	170 (±2,8)	171 (±6,7)	171 (±11,8)	178 (±2,3)
NEP	139 (±6,3)	100 (±0)	34 (±1,7)	97 (±7,1)	11 (±1,8)	13 (±1,7)	16,0 (±1,3)	46 (±1,6)	70,5 (±2,9)	99.5 (±11,7)	108 (±15,0)	113 (±11,7)



Şekil 3.15. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-BR-3 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

SK-BR-3 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresinin ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında, 1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %30'luk hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %97 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %11'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %149 olarak saptanmıştır.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %13'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %150 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %16,0'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %153 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %46'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %153 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %70,5'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %170 olarak saptanmıştır.

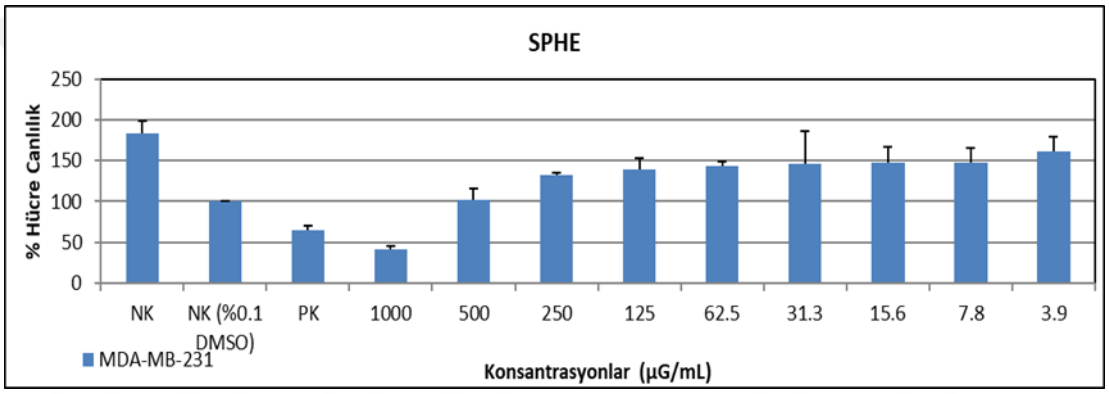
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %99,5'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %171 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %108'lik hücre canlılığı ile niosomdan elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %171 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %113'lük hücre canlılığı ile niozomdan elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %178 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.16. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
MDA-MB-231 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	183 (±15,7)	100 (±0)	65 (±5,9)	42 (±3,6)	102 (±13,8)	133 (±2,4)	139 (±14,7)	144 (±5,7)	146 (±40,6)	147 (±19,7)	147 (±18,9)	162 (±17,0)

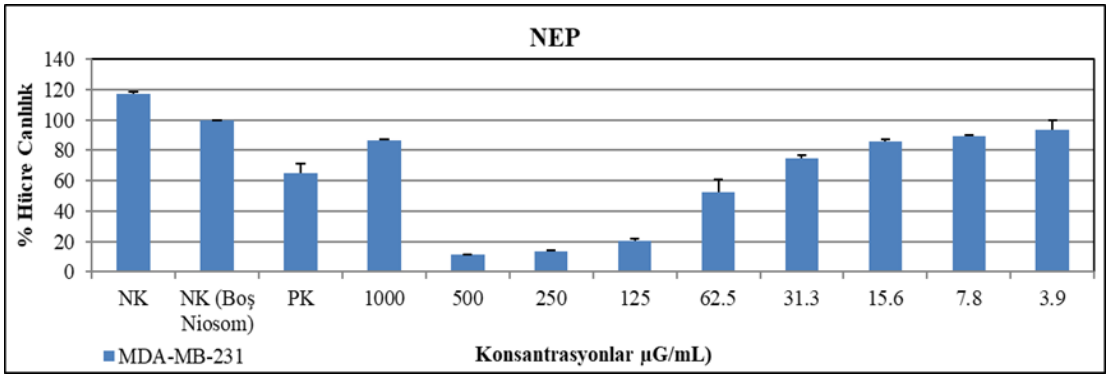


Şekil 3.16. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL).

İnsan meme adenokarsinoma (MDA-MB-231) hücrelerine propolis ham ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %42, 102, 133, 139, 144, 146, 147, 147, 162'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.17. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom (NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
MDA-MB-231	117,0 (±1,1)	100 (±0)	65 (±5,9)	86.5 (±0,4)	12 (±0,03)	14 (±0,3)	20 (±1,2)	52 (±8,9)	74 (±2,1)	86 (±1,3)	89 (±0,6)	94 (±5,9)

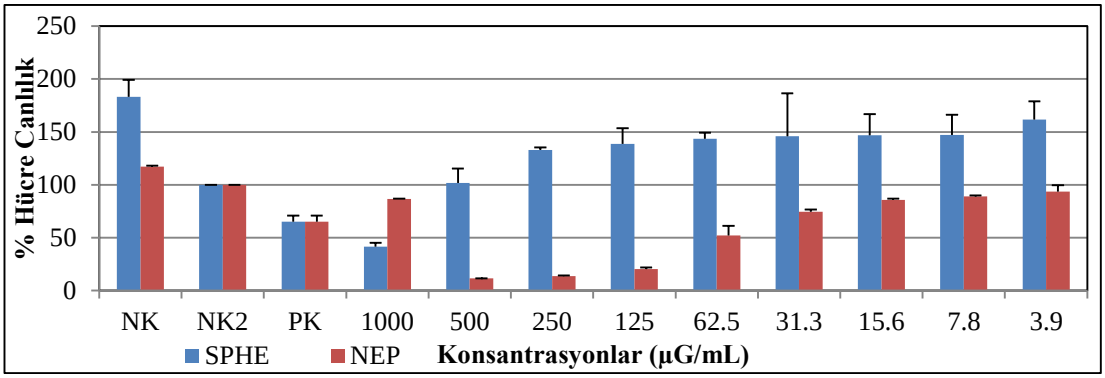


Şekil 3.17. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

MDA-MB-231 hücre hattının niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %86,5, 12, 14, 20, 52, 74, 86, 89, 94'lük hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.18. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, MDA-MB-231 tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

MDA-MB-231				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (%0,1DMSO) ve (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	183 (±15,7)	100 (±0)	65 (±5,9)	42 (±3,6)	102 (±13,8)	133 (±2,4)	139 (±14,7)	144 (±5,7)	146 (±40,6)	147 (±19,7)	147 (±18,9)	162 (±17,0)
NEP	117,0 (±1,1)	100 (±0)	65 (±5,9)	86,5 (±0,4)	12 (±0,03)	14 (±0,3)	20 (±1,2)	52 (±8,9)	74 (±2,1)	86 (±1,3)	89 (±0,6)	94 (±5,9)



Şekil 3.18. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle propolis edilmiş ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, SK-MEL tümör hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresinin ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında,1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %42'lik hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %86,5 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %12'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %102 olarak saptanmıştır.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %14'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %133 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %20'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %139 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %52'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %144 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %74'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %146 olarak saptanmıştır.

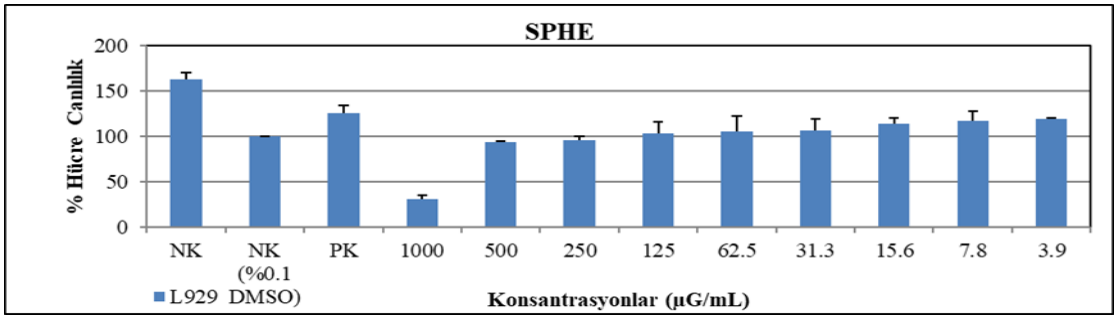
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %86'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %147 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %89'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %147 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %94'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %162 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.19. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstrelerinin (SPHE), doza bağlı, L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/ml)

Propolis ham ekstre (SPHE)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK	**NK2 (%1 DMSO)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
L929 (%Hücre Canlılık)(±Standart Sapma)	163 (±7,1)	100 (±0)	126 (±7,8)	31 (±3,4)	93 (±1,5)	95 (±5,0)	103 (±12,5)	105 (±17,2)	107 (±12,1)	114 (±6,1)	116 (±11,0)	119 (±0,9)



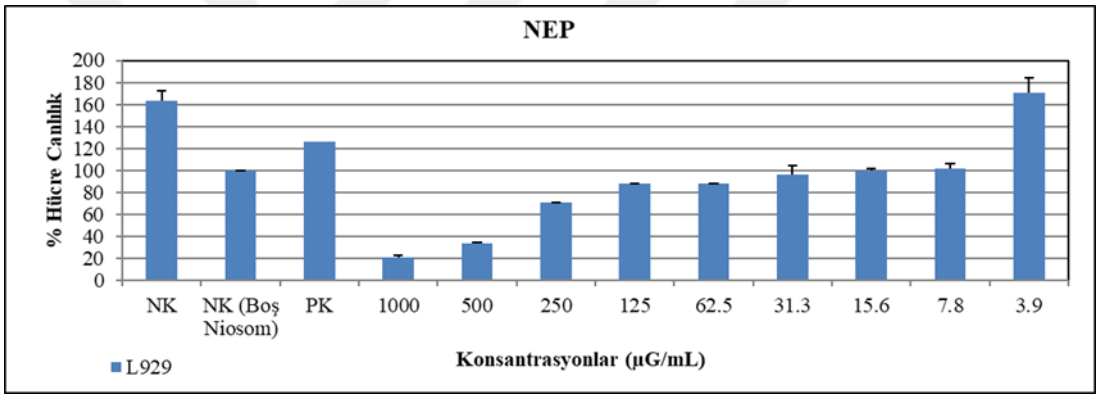
Şekil 3.19. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı, L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Mus musculus, bağ dokusu, fibroblastı (L-929) normal hücre hattına propolis ham etanol ekstresinin, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL

konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %31, 93, 95, 103, 105, 107, 114, 116, 119'luk hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.20. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom(NEP)				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (Boş Niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
L929	163 (±9,1)	100 (±0)	126 (±7,8)	21 (±1,7)	34 (±0,5)	71,0 (±0,08)	88 (±0,09)	88,0 (±0,07)	96 (±8,7)	100 (±1,4)	102 (±4,3)	171 (±13,1)

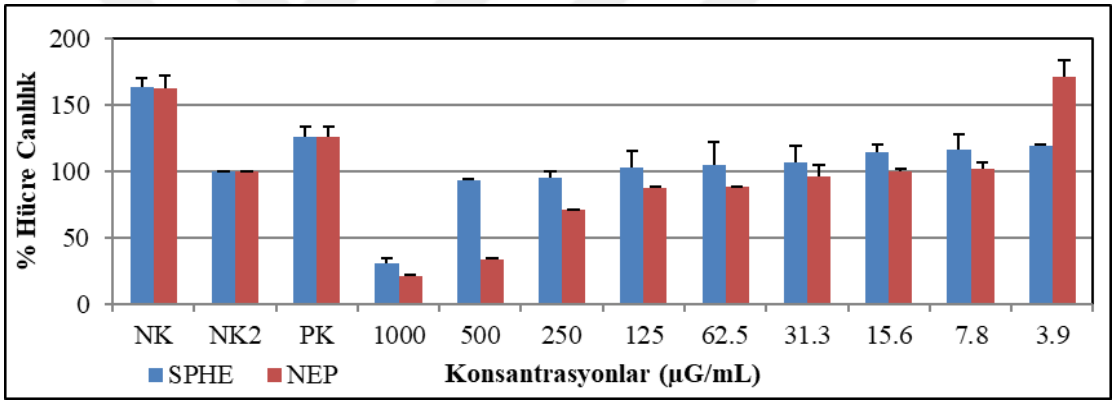


Şekil 3.20. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisi. NK1, negatif kontrol, NK2, (boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

L-929 normal hücre hattının niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstresinin doza bağlı olarak, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlardaki uygulamaları sonunda sırasıyla, %21, 34, 71,0, 88, 88,0, 96, 100, 102, 171'lik hücre canlılıkları elde edilmiştir.

Tablo 3.21. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

L-929				**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**PK**	**1000**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SPHE	163 (±7,1)	100 (±0)	126 (±7,8)	31 (±3,4)	93 (±1,5)	95 (±5,0)	103 (±12,7)	104 (±17,2)	107 (±12,1)	114 (±6,1)	116 (±11,0)	119 (±0,9)
NEP	163 (±9,1)	100 (±0)	126 (±7,8)	21 (±1,7)	34 (±0,5)	71,0 (±0,08)	88 (±0,09)	88,0 (±0,07)	96 (±8,7)	100 (±1,4)	102 (±4,3)	171 (±13,1)



Şekil 3.21. Serbest ham propolis etanol ekstresi ve niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattının % hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosome), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

L-929 hücre hattı üzerinde serbest ham propolis ekstresinin ile niosomlara enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinin doza bağlı sitotoksik aktivitesi karşılaştırıldığında,1000 µG/mL konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %31'lik hücre canlılığı gözlenirken aynı konsantrasyonda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde %21 olarak saptanmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %34'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %93 olarak saptanmıştır.

250 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %71,0'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %95 olarak saptanmıştır.

125 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %88'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %103 olarak saptanmıştır.

62,5 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %88,0'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %104 olarak saptanmıştır.

31,3 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %96'lık hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %107 olarak saptanmıştır.

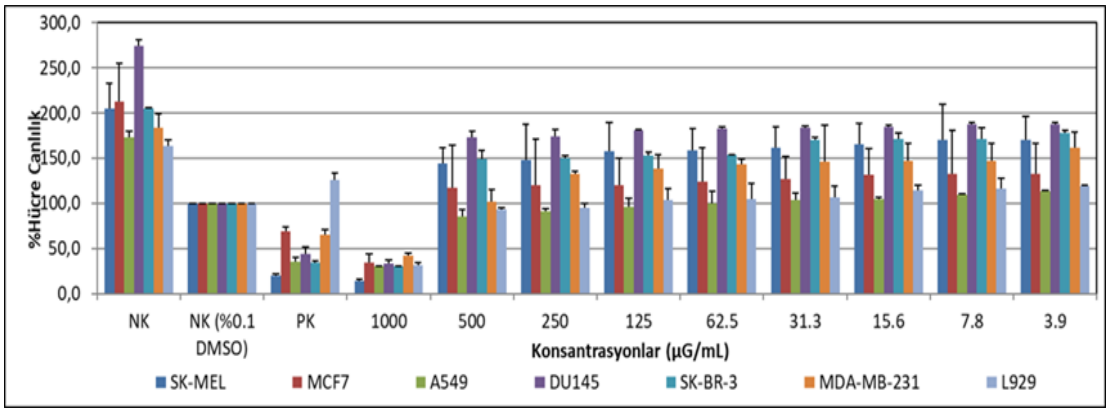
15,6 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %100'lük hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %114 olarak saptanmıştır.

7,8 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %102'lik hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %116 olarak saptanmıştır.

3,9 µG/mL konsantrasyonluk uygulamalarda niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresi uygulamasında %171'luk hücre canlılığı elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda serbest ham propolis ekstresinde %119 olarak saptanmıştır.

Tablo 3.22. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ektresinin, doza bağlı, farklı tümör hücre hatlarının (A549, MCF7, MDA-MB-231, SK-MEL, SK-BR-3, DU145) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisi. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**PK**	**Konsantrasyonlar (µG/mL)**								
				1000	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-MEL	205 (±27, 8)	100 (±0)	20 (±1, 4)	14 (±2, 3)	144 (±17, 5)	148 (±39, 1)	158 (±32)	159 (±23, 9)	162 (±22, 8)	165 (±22, 7)	170 (±40, 1)	170 (±25, 7)
MCF 7	213 (±42, 0)	100 (±0)	69 (±4, 6)	34 (±9, 3)	117 (±47, 4)	120 (±51, 3)	120,5 (±29, 3)	124 (±38)	127 (±25, 4)	131 (±29, 7)	132 (±48, 3)	133 (±33, 3)
A549	173 (±6,3)	100 (±0)	35 (±5, 4)	30 (±0, 6)	85 (±7,8)	91 (±3,3)	96 (±9,2)	100 (±13, 3)	104 (±7,4)	104 (±2,3)	110 (±0,5)	113 (±1,5)
DU-145	275 (±6,8)	100 (±0)	44 (±7, 5)	33,5 (±3, 4)	173 (±7,3)	174 (±7,4)	180 (±1,8)	183 (±1,8)	184 (±1,8)	185 (±1,8)	187 (±1,9)	187 (±1,9)
SK-BR-3	205 (±1,0)	100 (±0)	34 (±1, 7)	30 (±0, 4)	149 (±9,6)	150 (±2,9)	153 (±3,1)	153 (±0,6)	170 (±2,8)	171 (±6,7)	171,5 (±11, 8)	178 (±2,4)
MDA-MB-231	183 (±15, 8)	100 (±0)	65 (±5, 9)	42 (±3, 7)	102 (±13, 8)	133 (±2,5)	139 (±14, 8)	144 (±5,7)	146 (±40, 6)	147 (±19, 8)	147 (±18, 9)	162 (±17)
L929	163 (±7,1)	100 (±0)	126 (±7, 8)	31 (±3, 4)	93 (±1,5)	95 (±5,0)	103 (±12, 6)	105 (±17, 2)	107 (±12, 2)	114 (±6,2)	116,5 (±11, 1)	119 (±0,9)



Şekil 3.22**.** Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin, doza bağlı, farklı tümör hücre hatlarının (A549, MCF7, MDA-MB-231, SK-MEL, SK-BR-3, DU-145) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Propolis ham etanol ektresinin 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 μG/mL konsantrasyonlarının sitotoksik aktivitesi, A549 (insan akciğer karsinomu), MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom), MCF7 (insan meme adenokarsinom), SK-MEL (insan melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), DU-145 (insan prostat karsinomu) ve L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Negatif kontrol %0,1 DMSO kullanılmıştır.

Genel olarak serbest ham propolisin ekstresi tüm hücre hatlarının konsantrasyona bağlı olarak hücre canlılığı üzerine etkisi benzerlik göstermektedir. Artan ekstre konsantrasyonu ile hücre canlılığı düşmektedir. Başka bir deyişle, ekstre konsantrasyonu ile hücre canlılığı ters orantılı bir durum sergilemektedir.

Serbest ham propolisin etanol ekstresinin 1000 μG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %14'lük hücre canlılığı ile SK-MEL (insan melanoma karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 1000 μG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu), SK-BR3 (insan meme adenokarsinomu) %30'luk hücre canlılığı göstermiştir. DU-145 (insan prostat karsinomu) %33,5'luk hücre canlılığı göstermiştir. Aynı konsantrasyonda 1000 μG/mL'de MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom)'de hücre canlılığı %42 olarak saptanmıştır. Normal hücre hattı L929 hücre hattında ise %31 oranında gibi düşük hücre canlılığı belirlenmiştir.

500 μG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %85'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 μG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %93'lük hücre canlılığı gözlenmiştir.

250 μG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %91'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 μG/mL) MCF7 (insan meme adenokarsinom)'de hücre canlılığı %120 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %95'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

125 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %96'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %103'lük hücre canlılığı gözlenmiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %100'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %105'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %104'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %107'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

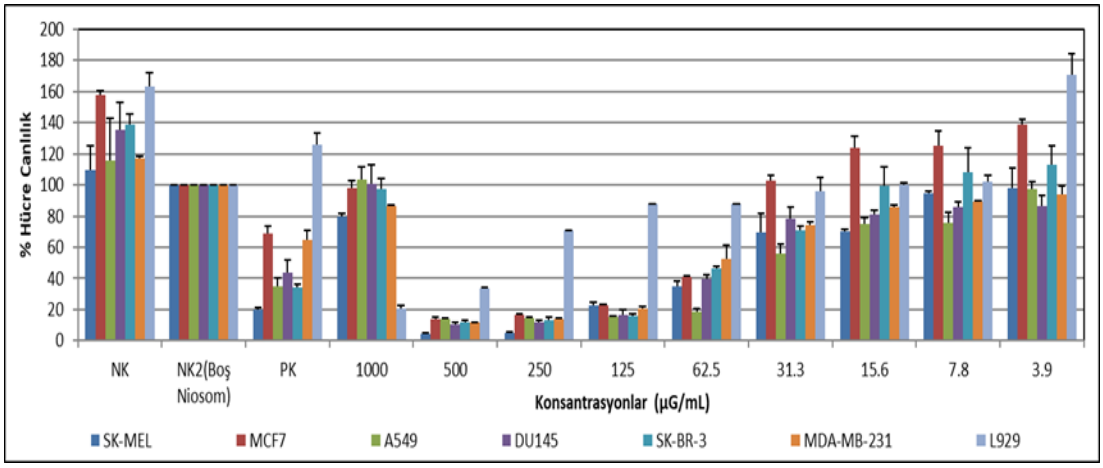
15,6 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %104'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu), hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 15,6 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus,* bağ dokusu, fibroblast), normal hücre hattında %114'lük hücre canlılığı gözlenmiştir.

7,8 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı aktivite %110'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %116,5'luk hücre canlılığı gözlenmiştir.

3,9 µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı) %113'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 3,9 µG/mL L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %119'luk hücre canlılığı gözlenmiştir.

Tablo 3.23. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), doza bağlı olarak, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MDA-MB-231, DU-145, MCF7, SK-MEL, SK-BR-3) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**PK**	**Konsantrasyon (µG/mL)(±SH)**								
				1000	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**	**15,6**	**7,8**	**3,9**
SK-MEL	109 (±15,6)	100 (±0)	20 (±1,4)	79,5 (±2,2)	4 (±0,4)	5 (±0,4)	22 (±2,4)	35 (±3,5)	69 (±12,4)	70 (±1,4)	94 (±1,7)	98 (±12,6)
MCF 7	157 (±3,0)	100 (±0)	69 (±4,6)	98 (±4,8)	14 (±1,20)	16 (±0,6)	22 (±1,16)	41 (±1,1)	102.5 (±3,7)	123 (±7,7)	125 (±8,9)	139 (±2,9)
A549	116 (±27,3)	100 (±0)	35 (±5,4)	103 (±8,5)	13 (±0,8)	14 (±0,8)	15 (±0,74)	18 (±2,2)	56 (±6,1)	75 (±3,9)	76 (±6,8)	97 (±4,5)
DU145	135 (±17,7)	100 (±0)	44 (±7,5)	101 (±12,4)	10 (±1,5)	11,5 (±1,7)	16.5 (±3,6)	40 (±2,4)	78 (±7,6)	81 (±3,0)	86 (±3,8)	86 (±6,5)
SK-BR-3	139 (±6,3)	100 (±0)	34 (±1,7)	97 (±7,15)	11 (±1,8)	13 (±1,7)	16 (±1,3)	46 (±1,6)	70,5 (±2,9)	99,5 (±11,7)	108 (±15)	113 (±11,7)
MDA-MB-231	117 (±1,1)	100 (±0)	65 (±5,9)	86,5 (±0,4)	12 (±0,03)	14 (±0,3)	20 (±1,2)	52 (±8,9)	74 (±2,1)	86 (±1,3)	89 (±0,64)	94 (±5,9)
L929	163 (±9,1)	100 (±0)	126 (±7,8)	20,6 (±1,76)	34 (±0,54)	71 (±0,08)	88 (±0,09)	88 (±0,07)	96 (±8,7)	100 (±1,4)	102 (±4,3)	171 (±13,1)



Şekil 3.23. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, doza bağlı olarak, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MDA-MB-231, DU-145, MCF7, SK-MEL, SK-BR-3) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom), PK, pozitif kontrol, (doksorubisin, 10 µG/mL)

Niosom enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9 µG/mL konsantrasyonlarının sitotoksik aktivitesi, A549 (insan akciğer karsinomu), MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom), MCF7 (insan meme adenokarsinom), SK-MEL (insan melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), DU-145 (insan prostat karsinomu) ve L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Negatif kontrol %0,1 DMSO kullanılmıştır.

1000µG/mL konsantrasyonda 72 saatlik uygulamasının sonunda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında, en düşük hücre canlılığı %21 iken serbest ekstrede, daha yüksek %31 hücre canlılığı ile elde edilmiştir. Bunu niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, SK-MEL (insan melanoma karsinomu) tümör hücre hattında, hücre canlılığı %79,5 oranında iken, serbest ham propolis ekstresi uygulamasında %14 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir.

500µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, SK-MEL (insan, melanoma karsinomu) tümör hücre hattında, en düşük hücre canlılığı %4 iken, serbest ham propolis ekstresi uygulamasında daha yüksek %144 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %34'lük hücre canlılığı gözlenmiştir.

250µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, SK-MEL (insan melanoma karsinomu) tümör hücre hattında, en düşük hücre canlılığı %5 iken, serbest ham propolis ekstresinde daha yüksek %148 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %71'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

125µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 (insan akciğer karsinomu), tümör hücre hattında, hücre canlılığı %15 iken, serbest ham propolis ekstresinde daha yüksek %96 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %88'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

62,5µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 (insan akciğer karsinomu), tümör hücre hattında %18 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinde daha yüksek %100 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %88'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

31,3µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hattında, %56 oranında hücre canlılığı elde edilirken iken serbest ham propolis ekstresinde, %104 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %96'lık hücre canlılığı gözlenmiştir.

15,6µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, SK-MEL (insan melanoma karsinomu) tümör hücre hattında, %70 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinde, %165 oranında hücre canlılığı elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %100'lük hücre canlılığı gözlenmiştir.

7,8µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hattında, en düşük hücre canlılığı %76 iken serbest ekstrede, daha yüksek %110 hücre canlılığı ile elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %102'lik hücre canlılığı gözlenmiştir.

3,9µG/mL konsantrasyonda, niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, DU-145 (insan prostat karsinomu) tümör hücre hattında, %86 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinde %187 oranında hücre canlılığı ile elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %171'lik hücre canlılığı gözlenmiştir. Her hücre hattı 37 ºC'de, 72 saat boyunca propolis ham etanol ekstresi yüklü niosom ile enkapsüle edilmiş propolis ekstresi ve propolis ham etanol ekstresi 3,9, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250, 500, 1000 µG/mL dozları ile inkübe edilmiştir. Daha sonra IC_{50} değerlerini saptamak için MTT analizleri yapılmıştır.

Tablo 3.24. Propolis ham etanol ekstresi ve propolis ham etanol ekstresi yüklü niosom'un IC_{50} değerleri

	IC_{50} (µG/mL)	
	SPHE	**NEP**
SK-MEL	958,3 (±15,44)	35,8 (±5,13)
MCF7	933,3 (±17,42)	51,3 (±8,03)
A549	882,6 (±16,32)	30,8 (±1,01)
DU-145	973,3 (±18,41)	38,3 (±4,43)
SK-BR-3	964,4 (±18,33)	56,4 (±12,43)
MDA-MB-231	912,6 (±15,41)	64,2 (±8,21)
L929	898,4 (±19,11)	456,4 (±14,32)

SPHE: Propolis Ham Etanol Ekstresi
NEP: Propolis Ham Etanol Ekstresi Yüklü Niosom (Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstresi).

Tablo (3.24)'deki IC_{50} değerlerine bakıldığında propolis ham etanol ekstresinde A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hattında 882,6 µG/mL elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında 898,4 µG/mL olarak bulunmuştur. Bunu MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom) 912,6 µG/mL, MCF7 (insan meme adenokarsinom) 933,3 µG/mL, SKMEL (insan melanoma karsinomu) 958,3 µG/mL, SKBR-3 (insan meme adenokarsinomu) 964,4 µG/mL, DU-145 (insan prostat karsinomu) 973,3 µG/mL değerleriyle takip etmişlerdir.

Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstresinde ise IC_{50} değerlerine bakıldığında A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hattında 30,8 µG/mL elde edilmiştir. SK-MEL (insan melanoma karsinomu) 35,8 µG/mL olarak bulunmuştur. Bunu DU-145 (insan prostat karsinomu) 38,3 µG/mL, MCF7 (insan meme adenokarsinom) 51,3 µG/mL, SKBR-3 (insan meme adenokarsinomu) 56,4 µG/mL, MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom) 64,2 µG/mL, L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında 456,4 µG/mL değerleriyle takip etmişlerdir.

Niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 tümör hücre hattında, en düşük hücre canlılığı 30,8 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken serbest ham etanol propolis ekstresinde daha yüksek 882,68 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların A549 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 28,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bunu takip eden SKMEL kanser hücre hattında, 35,8 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 958,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların SKMEL hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 26,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

DU145 kanser hücre hattında 38,3 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 973,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların DU145 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 25,4 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

MCF7 kanser hücre hattında 51,3 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 933,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların MCF7 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 18,1 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

SK-BR-3 kanser hücre hattında 56,4 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 964,4 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların SK-BR-3 hücre hattına karşı

antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 17,0 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

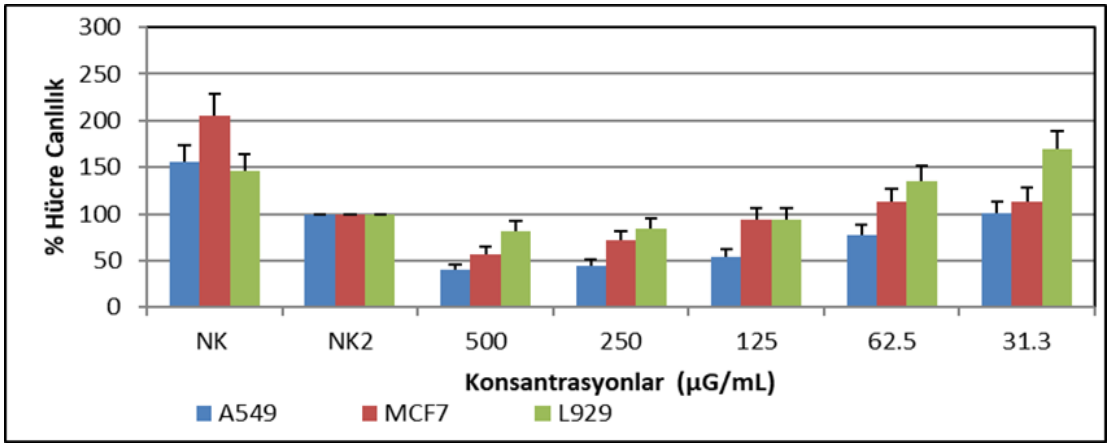
MDA-MB-231 kanser hücre hattında 64,2 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 912,6 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların MDA-MB-231 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 14,2 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

L929 sağlıklı hücre hattında 456,4 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 898,4 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların L929 sağlıklı hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 1,96 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Niosoma enkapsüle edilmiş propolisin 500, 250, 125, 62,5, 31,3 µG/mL konsantrasyonlarının zamana bağlı (24, 48, 72, 96, 120, 144, 168. saat) sitotoksik aktivitesi, A549 (insan akciğer karsinomu), MCF7 (insan meme adenokarsinom), ve L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Negatif kontrol %0,1 DMSO kullanılmıştır.

Tablo 3.25. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

24 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyonlar (µG/mL)**				
	NK1	**NK2(%0, 1 DMSO) ve (boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	156 (±18,2)	100 (±0)	40 (±6,6)	44 (±7,08)	54 (±8,09)	78 (±10,4)	100 (±12,7)
MCF7	206 (±23,2)	100 (±0)	57 (±8,4)	72,0 (±9,90)	94 (±12,1)	113 (±14,0)	114 (±14,0)
L929	146.0 (±17,3)	100 (±0)	82 (±10,8)	84 (±11,1)	94 (±12,1)	135 (±16,1)	169 (±19,5)



Şekil 3.25. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak, 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

Niosoma enkapsüle edilmiş propolisin 500, 250, 125, 62,5, 31,3 µG/mL konsantrasyonlarının zamana bağlı sitotoksik aktivitesi, A549 (insan akciğer karsinomu), MCF7 (insan meme adenokarsinom), ve L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Negatif kontrol %0,1 DMSO kullanılmıştır.

500 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %39'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %57'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %81'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %43'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre canlılığı %72,0 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %84'lük hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %53'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 125 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme

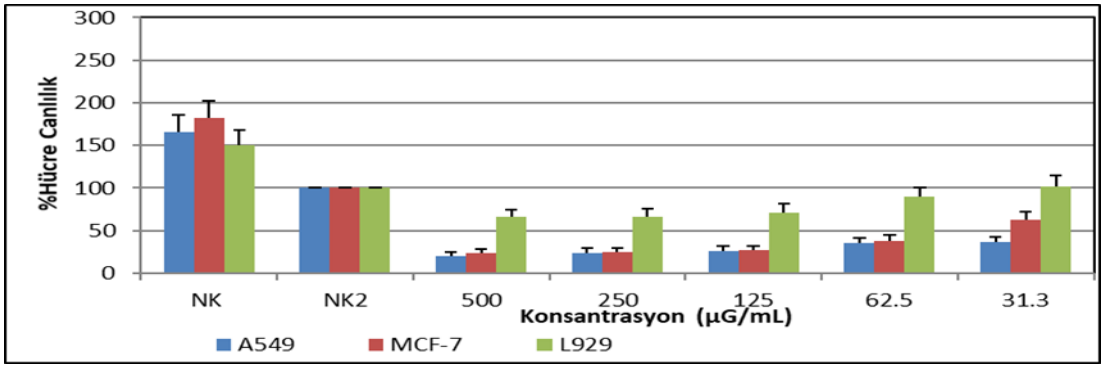
adenokarsinom) ve L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %94'lük hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %78'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %113'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %135'lik hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %100'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda, MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %113'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %168'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.26. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 48 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

48 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	166 (±19,3)	100 (±0)	20 (±4,7)	24 (±5,0)	26 (±5,3)	35 (±6,1)	36 (±6,3)
MCF-7	182 (±20,8)	100 (±0)	23 (±5,0)	25 (±5,1)	27 (±5,3)	38 (±6,5)	63 (±8,9)
L929	150 (±17,7)	100 (±0)	66 (±9,2)	66 (±9,3)	71 (±9,8)	89 (±11,6)	102 (±12,9)



Şekil 3.26. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %20'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %23'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %66'lık hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %24'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre canlılığı %25 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %66'lık hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %26'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %27'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %71'lik hücre canlılığı göstermiştir.

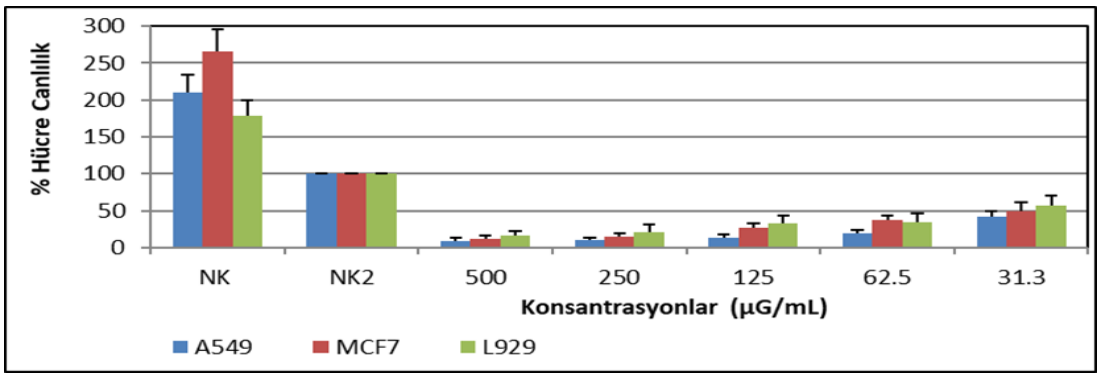
62,5 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %35'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %38'lik

hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %89'luk hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %36'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %63'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %102'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.27. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak, 72 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılmnası. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

72 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2(%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	210 (±23,7)	100 (±0)	13 (±4,0)	14 (±4,1)	15 (±4,3)	18 (±4,5)	56 (±8,2)
MCF7	266 (±29,2)	100 (±0)	14 (±4,0)	16 (±4,3)	22 (±4,9)	41 (±6,7)	102,5 (±12,9)
L929	179,0 (±20,6)	100 (±0)	34 (±6,0)	71,0 (±9,8)	88 (11,4)	88.0 (±11,5)	96 (±12,2)



Şekil 3.27. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %13'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %14'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %34'lük hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %14'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre canlılığı %16 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %71,0'lık hücre canlılığı göstermiştir.

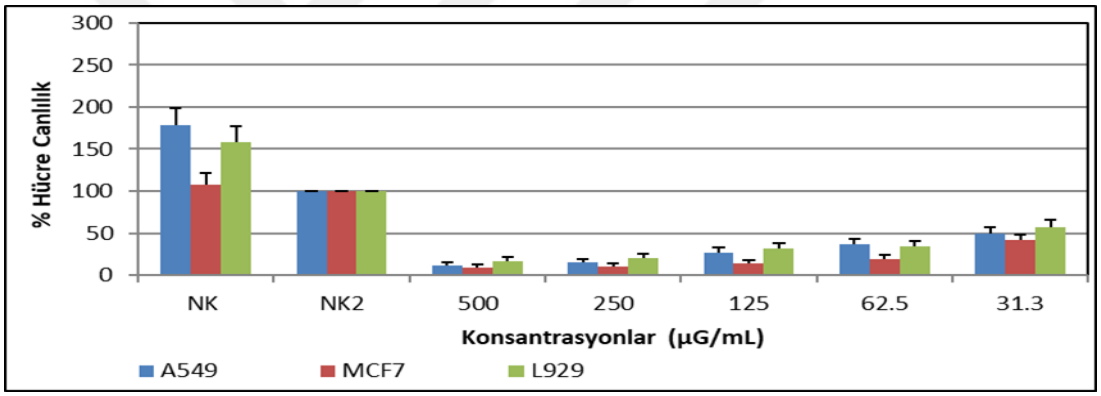
125 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %15'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre canlılığı %22 olarak saptanmıştır L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %88'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %18'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %41'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %88,0'lık hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %56'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %96'lık hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %102,5'luk hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.28. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 96 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

96 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2(%0,1 DMSO) ve (boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	178 (±20,5)	100 (±0)	12 (±3,8)	15 (±4,2)	27 (±5,4)	37 (±6,4)	49 (±7,5)
MCF7	108 (±13,4)	100 (±0)	9 (±3,6)	10 (±3,6)	13,5 (±4,0)	20 (±4,6)	41 (±6,8)
L929	158 (±18,5)	100 (±0)	17 (±4,3)	21 (±4,7)	32 (±5,9)	34 (±6,1)	57 (±8,4)



Şekil 3.28. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %9'luk hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %12'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %17'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %10'luk hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) A549

(insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %15 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %21'lik hücre canlılığı göstermiştir.

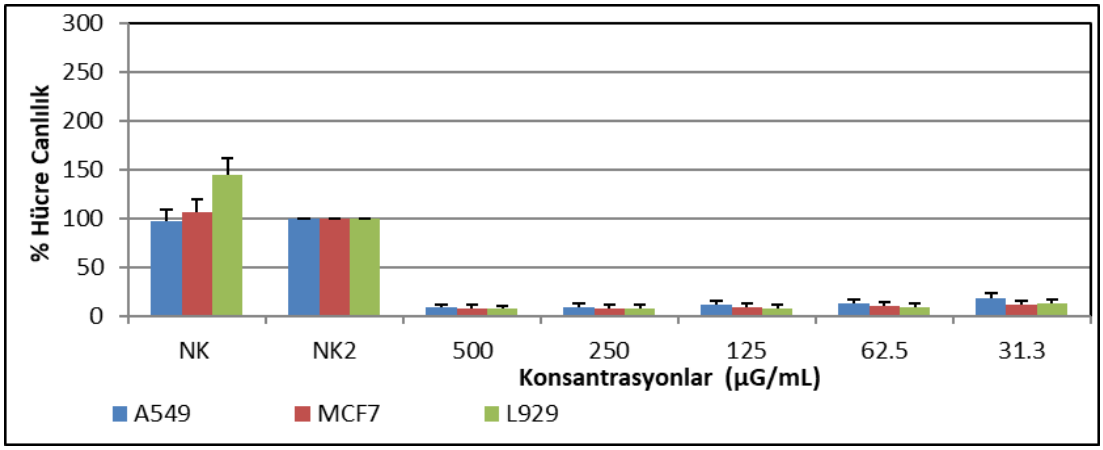
125 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %13,5'luk hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %27 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %32'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %20'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %37'lik hücre canlılığı göstermiştir L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %34'lük hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %41'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında %49'luk hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %57'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.29. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 120 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

120 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2(%0,1 DMSO) ve (Boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	97 (±12,3)	100 (±0)	8 (±3,5)	9 (±3,6)	11 (±3,8)	13,0 (±4,0)	18,5 (±4,5)
MCF7	107 (±13,3)	100 (±0)	8 (±3,4)	8 (±3,5)	9 (±3,5)	10 (±3,7)	11 (±3,8)
L929	144 (±17,1)	100 (±0)	7 (±3,4)	8 (±3,4)	8,0 (±3,5)	9 (±3,6)	13 (±3,9)



Şekil 3.29. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, %8'lik hücre canlılığı A549 (insan akciğer karsinomu) ve MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %7'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %8'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ve MCF7 (insan meme adenokarsinom) tümör hücre hattında elde edilmiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %9'luk hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %8 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %9'luk hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %11'lik hücre canlılığı göstermiştir.

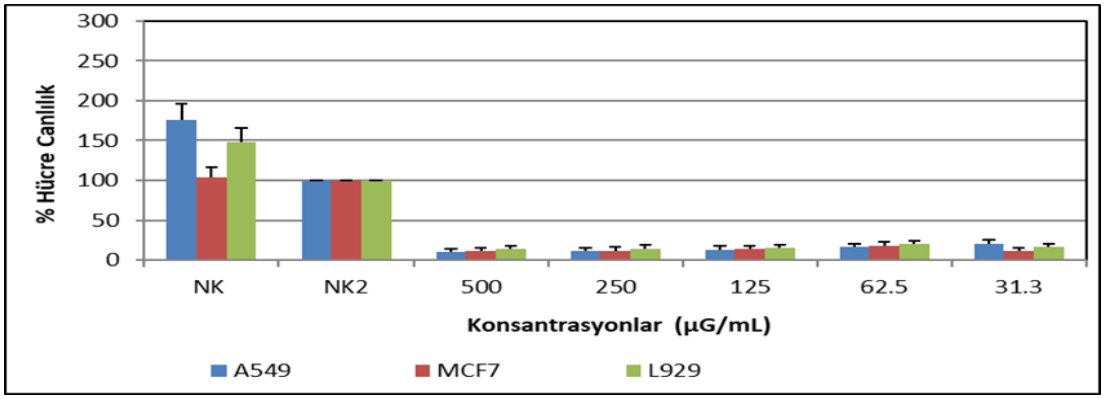
62,5 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %9'luk hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme

adenokarsinom) %10'luk hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %13,0'lık hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %11'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %13'lük hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %18,5'luk hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.30. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 144 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

144 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2(%1 DMSO) ve (Boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	176 (±20,3)	100 (±0)	10 (±3,7)	12 (±3,8)	13 (±4,0)	16 (±4,3)	21 (±4,7)
MCF7	104 (±13,0)	100 (±0)	11 (±3,7)	12,0 (±3,9)	13,5 (±4,0)	18 (±4,4)	11,0 (±3,8)
L929	148 (±17,5)	100 (±0)	14 (±4,1)	14 (±4,1)	15 (±4,2)	20 (±4,6)	16 (±4,3)



Şekil 3.30. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %10'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %11'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %14'lük hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %12'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) ve MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre canlılığı %12,0 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %14'lük hücre canlılığı göstermiştir.

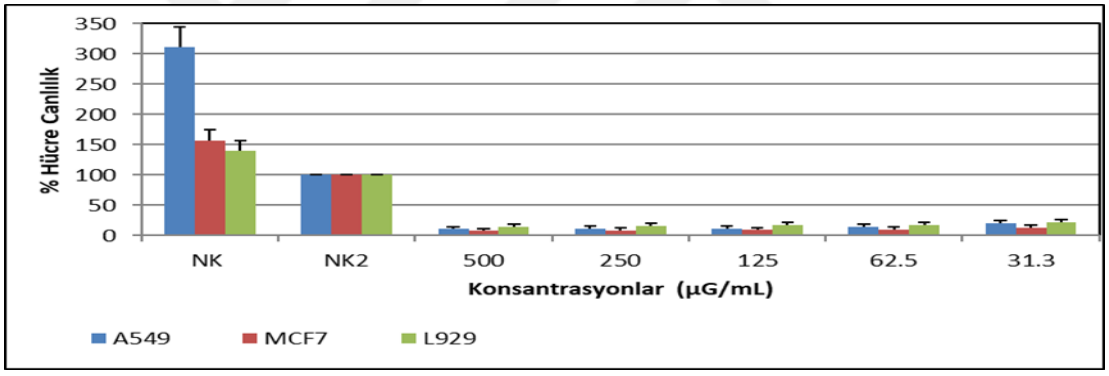
125 µG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı A549 (insan akciğer karsinomu) ve hücre hatlarında %13 olarak saptanmıştır. Bunu takiben aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında hücre canlılığı %13,5'luk hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %15'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %16'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %18'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %20'lik hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %11'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %16'lık hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %21'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.31. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 168 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

168 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO) ve (Boş niosom)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	311 (±33,7)	100 (±0)	11 (±3,7)	11,5 (±3,8)	12 (±3,8)	14 (±4,1)	20,0 (±4,7)
MCF7	157 (±18,3)	100 (±0)	8 (±3,5)	9 (±3,5)	9 (±3,6)	10 (±3,7)	13 (±3,9)
L929	140 (±16,6)	100 (±0)	15,0 (±4,2)	16 (±4,2)	17 (±4,3)	17 (±4.3)	22 (±4,9)



Şekil 3.31. Niosomlara enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin, zamana bağlı olarak 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK1, negatif kontrol, NK2, (hücre+medium+%0,1 DMSO) veya (hücre+medium+boş niosom)

500 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %8'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %10'luk hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %15,0'lık hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %9'luk hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre

hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %11,5 olarak saptanmıştır. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında hücre hattında ise %16'lık hücre canlılığı göstermiştir.

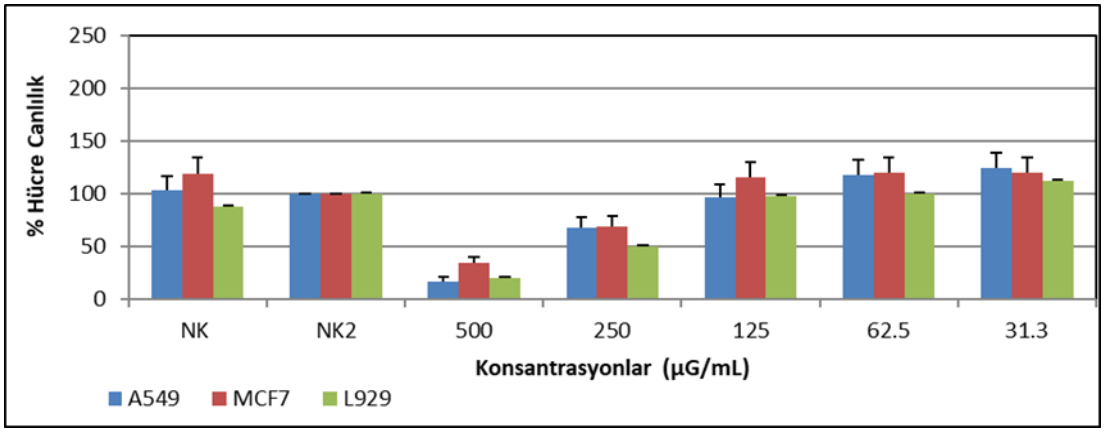
125 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hatlarında %9 olarak saptanmıştır. %12'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %17'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %10'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %14'lük hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %16'lık hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %13'lük hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında %20,0'lık hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %22'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.32. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham ekstresinin zamana bağlı olarak 24 saatin sonunda, tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

24 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	103 (±13,0)	100 (±0)	17 (±4,3)	68 (±9,4)	96 (±12,3)	118 (±14,4)	124 (±15,1)
MCF7	119 (±14,6)	100 (±0)	34,0 (±6,1)	69 (±9,5)	115 (±14,2)	119,5 (±14,6)	120 (±14,6)
L929	87,5 (±11,4)	100 (±0)	20 (±4,6)	50 (±7,7)	98 (±12,4)	100 (±12,6)	112 (±13,9)



Şekil 3.32. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol serbest ekstresinin zamana bağlı olarak 24 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%1 DMSO)

Propolis ham etanol serbest ekstresinin 500, 250, 125, 62,5, 31,3 µG/mL konsantrasyonlarının zamana bağlı sitotoksik aktivitesi, A549 (insan akciğer karsinomu), MCF7 (insan meme adenokarsinom) ve L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Negatif kontrol %0,1 DMSO kullanılmıştır.

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %17'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %20'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %34,0'lık hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %50'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %68 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %69'luk hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/ml konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında %96 olarak saptanmıştır. %115'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde

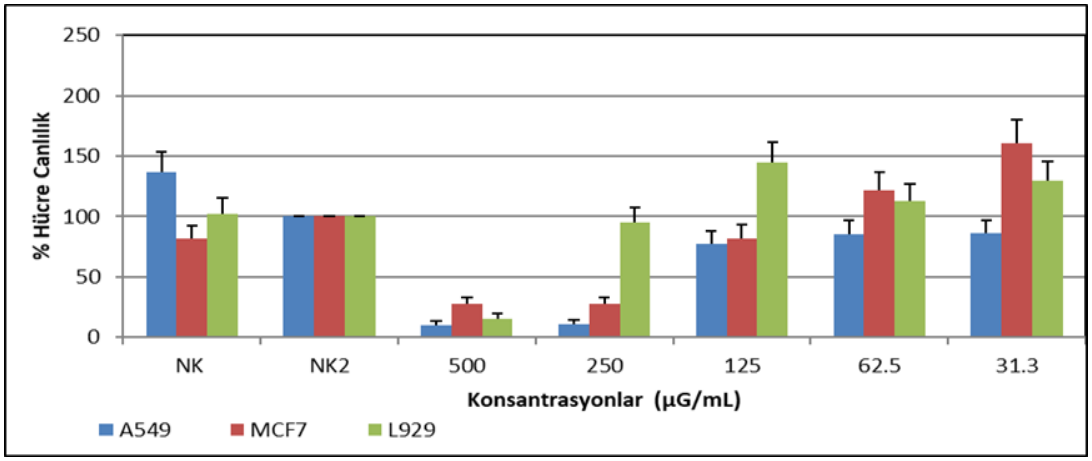
edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %98'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %100'lük hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %118'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %119,5'luk hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 24 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %112'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %120'lik hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %124'lük hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.33. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 48 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

48 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	137 (±16,3)	100 (±0)	10 (±3,6)	11 (±3,7)	77,5 (±10,4)	85 (±11,2)	86 (±11,2)
MCF7	81 (±10,8)	100 (±0)	27,5 (±5,4)	28 (±5,4)	82,0 (±10,9)	122 (±14,8)	161 (±18,8)
L929	102 (±12,9)	100 (±0)	15 (±4,2)	95 (±12,1)	145 (±17,1)	113 (±13,9)	130 (±15,6)



Şekil 3.33. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 48 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %10'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %15'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %27,5'luk hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %11'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında hücre canlılığı %95 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %28'lik hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında %77,5 olarak saptanmıştır. %82,0'lık hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %145'lik hücre canlılığı göstermiştir.

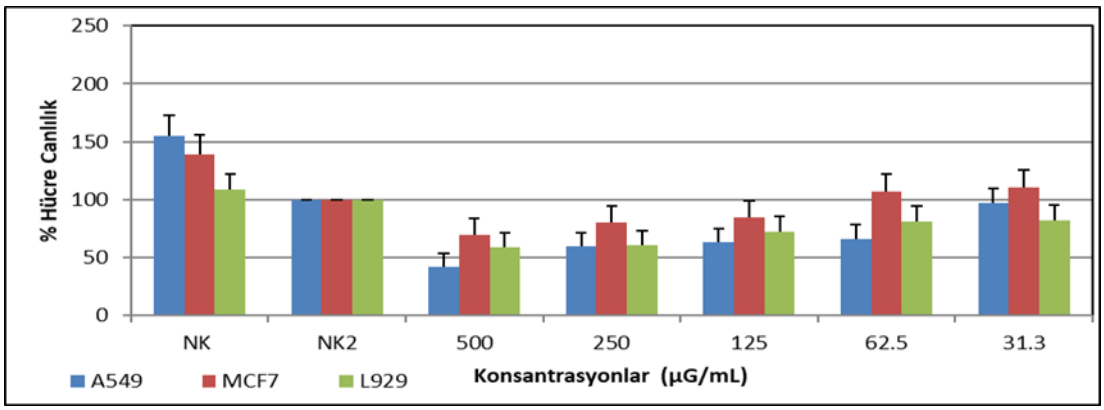
62,5 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %85'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında

elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %122'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %113'lük hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 48 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %86'lık hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %130'luk hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %161'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.34. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 72 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

72 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	155 (±18,1)	100 (±0)	85 (±11,1)	91 (±11,8)	96 (±12,3)	100 (±12,6)	104 (±13,0)
MCF7	139 (±16,6)	100 (±0)	117 (±14,4)	120 (±14,6)	120 (±14,7)	124 (±15,0)	126,5 (±15,3)
L929	109 (±13,5)	100 (±0)	93 (±12,0)	95 (±12,2)	103 (±13,0)	105 (±13,1)	107 (±13,3)



Şekil 3.34. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 72 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %85'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %93'lük hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %117'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %91'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında hücre canlılığı %95 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %120'lik hücre canlılığı göstermiştir.

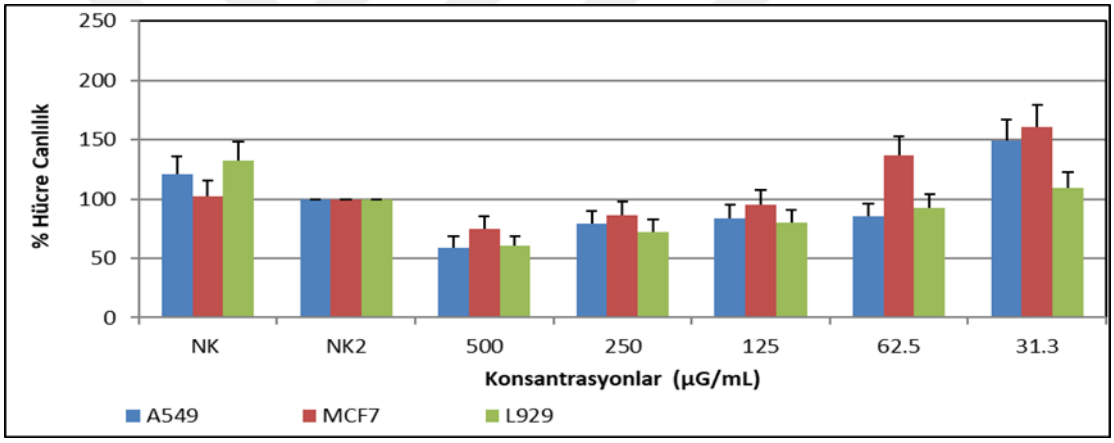
125 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında %96 olarak saptanmıştır. %120'lik hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %103'lük hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %100'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %105'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %124'lük hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 72 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %104'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31.3 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %107'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %126,5'luk hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.35. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 96 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%1 DMSO)

96 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	121 (±14,7)	100 (±0)	69 (±9,6)	80 (±10,6)	84 (±11,0)	85 (±11,2)	149 (±17,6)
MCF7	102 (±12,9)	100 (±0)	75 (±10,1)	87 (±11,3)	95 (±12,2)	137 (±16,3)	161 (±18,7)
L929	132 (±15,9)	100 (±0)	60 (±8,7)	72 (±9,9)	80 (±10,7)	92 (±11,9)	109 (±13,5)



Şekil 3.35. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 96 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %60'lık hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %69'luk hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %75'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %72'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast)

normal hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %80 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %87'lik hücre canlılığı göstermiştir.

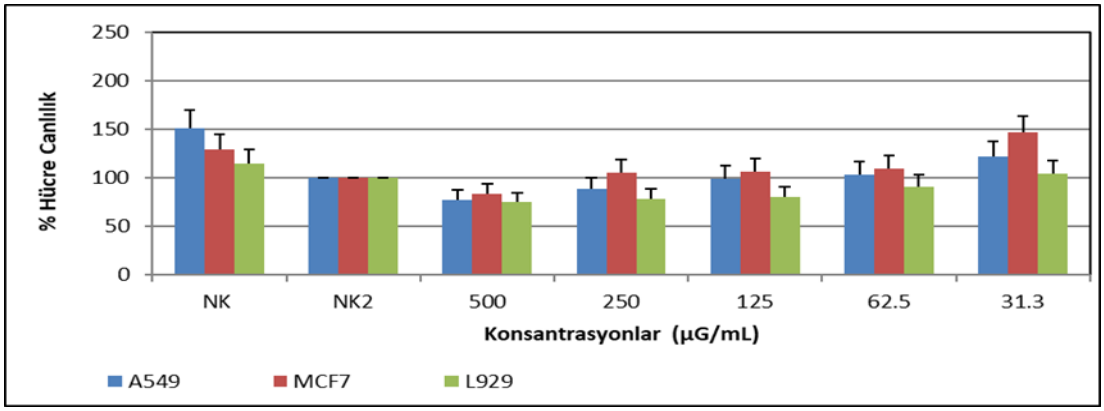
125 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %80 olarak saptanmıştır. %84'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %95'lik hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %85'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %92'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %137'lik hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 96 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %109'luk hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında %149'luk hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %161'lik hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.36. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 120 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

120 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	151,5 (±17,8)	100 (±0)	77 (±10,3)	88 (±11,5)	99 (±12,6)	103,5 (±13,0)	122 (±14,9)
MCF7	129 (±15,5)	100 (±0)	83 (±11,0)	105 (±13,2)	106 (±13,3)	109 (±13,6)	146 (±17,3)
L929	114,5 (±14,1)	100 (±0)	75 (±10,1)	78.0 (±10,5)	80 (±10,7)	91 (±11,7)	104 (±13,1)



Şekil 3.36. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 120 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %75'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %77'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %83'lük hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %78,0'lık hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %88 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %105'lik hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %80 olarak saptanmıştır. %99'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %106'lık hücre canlılığı göstermiştir.

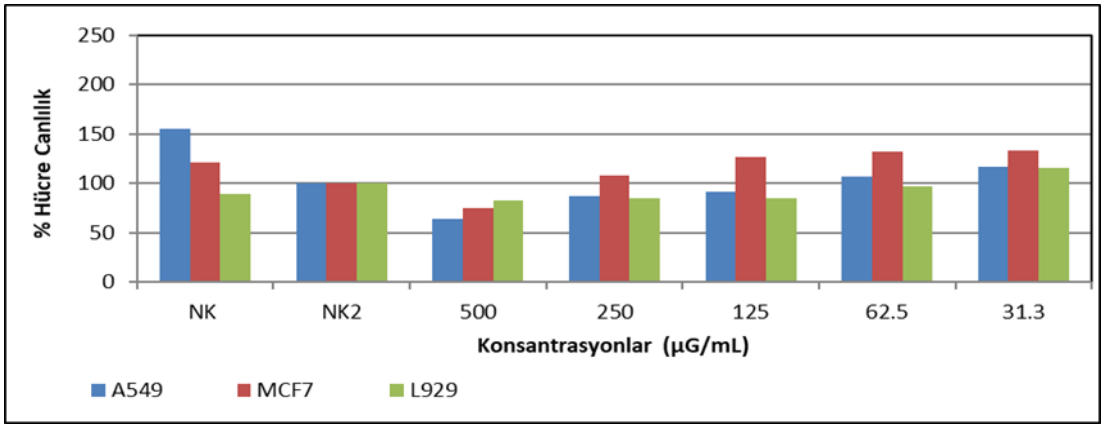
62,5 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %91'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda A549 (insan akciğer

karsinomu) %103,5'luk hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %109'luk hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 120 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %104'lük hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında %122'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %146'lık hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.37. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 144 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%1 DMSO)

144 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%0,1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	155 (±18,1)	100 (±0)	63 (±9,0)	87 (±11,4)	91 (±11,7)	107 (±13,4)	116 (±14,3)
MCF7	121 (±14,8)	100 (±0)	75,0 (±10,2)	108 (±13,5)	126 (±15,3)	132 (±15,9)	133 (±16,0)
L929	89 (±11,6)	100 (±0)	83 (±10,9)	84 (±11,1)	85 (±11,1)	97 (±12,3)	115 (±14,2)



Şekil 3.37. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 144 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 μG/mL konsantrasyonda 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %63'lük hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 μG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) %75,0'lık hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %83'lük hücre canlılığı göstermiştir.

250 μG/mL konsantrasyonda 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %84'lük hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 μG/mL) A549 (insan akciğer karsinomu) hücre canlılığı %87 olarak saptanmıştır. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %108'lik hücre canlılığı göstermiştir.

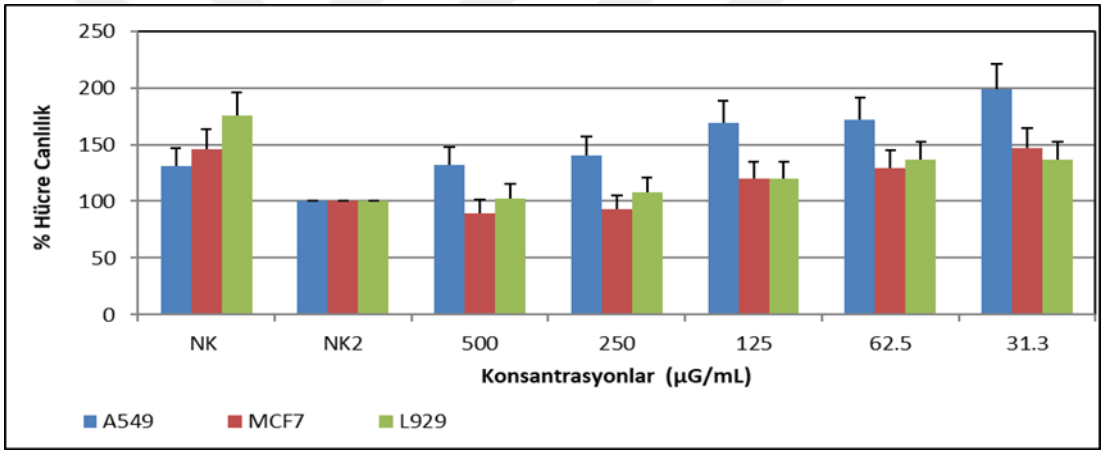
125 μG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %85 olarak saptanmıştır. %91'lik hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %126'lık hücre canlılığı göstermiştir.

62,5 μG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %97'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %107'lik hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %132'lik hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 μG/mL konsantrasyonunun 144 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %115'lik hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 μG/mL konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında %116'lık hücre canlılığı göstermiştir. MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında ise %133'lük hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 3.38. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 168 saatin sonunda tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

168 saatlik inkübasyon			**Konsantrasyon (µG/mL)**				
	NK1	**NK2 (%1 DMSO)**	**500**	**250**	**125**	**62,5**	**31,3**
A549	131 (±15,7)	100 (±0)	132 (±15,8)	140 (±16,7)	169 (±19,5)	171 (±19,8)	198 (±22,5)
MCF7	146 (±17,3)	100 (±0)	90 (±11,6)	93 (±12,0)	120 (±14,6)	129 (±15,6)	147 (±17,4)
L929	175 (±20,2)	100 (±0)	102 (±12,9)	107 (±13,4)	120 (±14,7)	136 (±16,3)	136 (±16,3)



Şekil 3.38. Farklı konsantrasyonlardaki propolis ham etanol ekstresinin zamana bağlı olarak 168 saatin sonunda, çeşitli tümör hücre hatlarının (A549, MCF7) ve L929 normal hücre hattının hücre canlılıklarına olan etkisinin karşılaştırılması. NK, negatif kontrol (hücre+medium), NK2 (hücre+medium+%0,1 DMSO)

Propolis ham etanol ekstresinin 500 µG/mL konsantrasyonda 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %90'lık hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hatlarında elde edilmiştir. Bunu takiben 500 µG/mL konsantrasyonda L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında %102'lik hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %132'lik hücre canlılığı göstermiştir.

250 µG/mL konsantrasyonda 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %93'lük hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre

hattında elde edilmiştir. Bununla birlikte aynı konsantrasyonda (250 µG/mL) L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında hücre canlılığı %107 olarak saptanmıştır. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %140'lık hücre canlılığı göstermiştir.

125 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre ve MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hatlarında %120 olarak saptanmıştır. %169'luk hücre canlılığı ile A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında elde edilmiştir.

62,5 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %129'luk hücre canlılığı ile MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında elde edilmiştir. Aynı konsantrasyonda A549 (insan akciğer karsinomu) %171'lik hücre canlılığı göstermiştir. L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında ise %136'lık hücre canlılığı göstermiştir.

31,3 µG/mL konsantrasyonunun 168 saat uygulamasının sonunda, en düşük hücre canlılığı %136'lık hücre canlılığı ile L929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında elde edilmiştir. Bunu takiben 31,3 µG/mL konsantrasyonda MCF7 (insan meme adenokarsinom) hücre hattında %147'lik hücre canlılığı göstermiştir. A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hattında ise %198'lik hücre canlılığı göstermiştir.

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

4.1. Sitotoksisite Sonuçlar ve Öneriler

Propolisin farmakolojik alanındaki uygulama zorluklarının üstesinden gelmek, biyoyararlanımı arttırmak amacıyla enkapsülasyonu ve propolis yüklü niosomların, çeşitli tümör hücre hatları üzerine antitümörejenik etkisini araştırmaya itmiştir.

Bu çalışmada, propolis ham etanol ekstresi ve propolis ham etanol ekstresi ile yüklü niosomların, antikanser aktivitelerinin doza bağlı olarak, 6 tümör hücre hattı A549 (insan küçük hücreli akciğer karsinomu), MCF7 (insan meme adenokarsinom), MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinomu), SK-MEL (insan melanoma karsinomu), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), DU-145 (insan prostat karsinomu) ve 1 adet normal hücre hattı L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) üzerinde, IC_{50} değerleri belirlenmesi için 1000-3,9µG/mL konsantrasyon aralığında MTT testi kullanarak sitotoksisite testleri yapılmıştır.

Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), doza bağlı olarak, 62,5µG/mL konsantrasyon uygulamasında, SK-MEL (insan melanoma karsinomu) tümör hücre hattı üzerinde %35 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %159 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan melanoma karsinom hücrelerinin canlılığına karşı %124 oranında daha iyi ve yüksek aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır.

Yine niosoma enkapsüle edilmiş propolis ham etanol ekstrelerinin (NEP), MCF7 (insan meme adenokarsinom) tümör hücre hattında 62,5µG/mL lik konsantrasyonluk uygulamalarda %41 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %124 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan

meme adenokarsinom hücrelerinin canlılığına karşı %83 oranında daha iyi ve etkin oldukları saptanmıştır.

DU-145 (insan prostat karsinomu) tümör hücre hattı üzerinde %40 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %183 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan prostat karsinomu hücrelerinin canlılığına karşı %143 oranında daha iyi ve etkin oldukları saptanmıştır.

SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu) tümör hücre hattı üzerinde %46 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %153 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan meme adenokarsinomu hücrelerinin canlılığına karşı %107 oranında daha iyi ve etkin oldukları saptanmıştır.

MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinomu) tümör hücre hattı üzerinde %52 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %144 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan meme adenokarsinomu hücrelerinin canlılığına karşı %92 oranında daha iyi ve etkin oldukları saptanmıştır.

A549 (insan küçük hücreli akciğer karsinomu) tümör hücre hattı üzerinde %18 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %100 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, insan meme adenokarsinomu hücrelerinin canlılığına karşı %82 oranında daha iyi ve etkin oldukları saptanmıştır.

L-929 (*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattı üzerinde %88 oranında hücre canlılığı elde edilirken, serbest ham propolis ekstresinin aynı

konsantrasyonluk (62,5µG/mL) uygulamalarında ise çok daha yüksek %105 oranında hücre canlılığı elde dilmiştir. Niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstrelerinin sitotoksik aktivitesi serbest ekstre ile karşılaştırıldığında, normal hücre hattı hücrelerinin canlılığına karşı %17 oranı gibi düşük bir hücre canlılığı etkisi saptanmıştır.

Frozza ve diğ. (2013) propolis etanol ekstresinde tümör olmayan hücre hattı için sağ kalım analizi, tümör hücre hatları ile karşılaştırıldığında daha büyük IC_{50} değerleri bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom), MCF7 (insan meme adenokarsinom), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu), SK-MEL (insan melanoma karsinomu), A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hatları ve L-929(*Mus musculus*, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattı ile karşılaştırıldığında daha büyük IC_{50} değerleri tespit edilmiştir.

Uğurlu (2013) tez çalışmasında propolisin (DEP) insan meme karsinomu hücrelerinin büyemesi üzerindeki inhibe edici etkilerini inceleyip IC_{50} değerlerini belirlemiştir. Sonuçlar propolisin doza bağımlı bir şekilde sitotoksik olduğunu göstermiştir. IC_{50} değeri 25µG/mL ile 123µG/mL arasında değişmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada propolis etanol ekstrede MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom), MCF7 (insan meme adenokarsinom), SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu) tümör hücre hatlarında IC_{50} değerleri sırasıyla 912,64 , 933,31 , 964,42µG/mL gibi daha yüksek IC_{50} değerleri tespit edilmiştir.

Choudhari ve diğ. (2013) etanolik propolis ekstraktının B16F1(murin melanom) kanser hücre hattında sitotoksik etkisi araştırılmıştır. 250 G/mL konsantrasyonda EEP, test edilen tüm hücre hatlarında ≥50% (IC_{50} değeri) mortalite gösterdiği tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada propolis etanol ekstrede SK-MEL (insan melanoma karsinomu) tümör hücre hattında IC_{50} değeri 958,34 olarak bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada, niosoma enkapsüle edilmiş propolis ekstresinde ise IC_{50} değerlerine bakıldığında A549 (insan akciğer karsinomu) tümör hücre hattında 30,8µG/mL elde edilmiştir. SK-MEL (insan melanoma karsinomu) 35,8 µG/mL olarak bulunmuştur. Bunu DU-145 (insan prostat karsinomu) 38,3 µG/mL, MCF7 (insan meme adenokarsinom) 51,3 µG/mL, SK-BR-3 (insan meme adenokarsinomu) 56,4 µG/mL, MDA-MB-231 (insan meme adenokarsinom) 64,2 µG/mL, L929 (*Mus*

musculus, bağ dokusu, fibroblast) normal hücre hattında 456,4 µG/mL değerleriyle takip etmişlerdir.

Niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 tümör hücre hattında en düşük hücre canlılığı 30,8 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 882,68 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların A549 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 28,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bunu takip eden SK-MEL kanser hücre hattında, 35,8 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis serbest ekstrede daha yüksek 958,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların SK-MEL hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 26,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

DU-145 kanser hücre hattında niosoma yüklü propolis ektresi 38,3 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken, ham etanol propolis serbest ekstrede çok daha yüksek 973,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların DU-145 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesinin ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 25,4 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

MCF7 kanser hücre hattında 51,3 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 933,3 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların MCF7 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 18,1 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

SK-BR-3 kanser hücre hattında 56,4 µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 964,4 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların SK-BR-3 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 17,0 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

MDA-MB-231 kanser hücre hattında 64,2 μG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 912,6 μG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların MDA-MB-231 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 14,2 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

L929 sağlıklı hücre hattında 456,4 μG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 898,4 μG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların L929 sağlıklı hücre hattına karşı sitooksik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 1,96 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1.'de propolis etanol ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan literatürdeki çalışmalar gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Propolis etanol ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışmalar

	Antitümör etkiler	**Refereanslar**
Propolis etanol ekstresi	Frozza ve diğ., Kırmızı propolisin etanolik ekstresi, IC_{50} değeri 7,45μG/mL olan insan servikal adenokarsinom (HeLa) hücreleri için sitotoksik aktivite göstermiştir. İnsan laringeal epidermoid karsinom hücresi (Hep-2), HeLa ve insan normal epitelyal embriyonik böbrek (Hek-283) hücre hatları üzerindeki hidroalkolik ekstrakt aktivitesini IC_{50} 63,48 μG/mL, 81,40 μG/mL ve >150 μG/mL ile sırasıyla analiz etmiştir.	(Rufatto ve diğ.,2017)
	Brezilya'nın kuzeydoğusundaki kırmızı çeşitlilik kimyasal olarak analiz edildi ve antioksidan ve antitümör aktiviteleri ile ilgili ekstraktlar araştırıldı. Sitotoksik aktivite, insan laringeal epidermoid karsinom hücresi (Hep-2), insan servikal adenokarsinoması (HeLa) ve insan normal epitelyal embriyonik böbrek (Hek-293) için değerlendirildi. Tümör olmayan hücre çizgisi için sağkalım analizi, tümör hücre çizgileri ile karşılaştırıldığında daha büyük IC50 göstermiştir, bu da tümörün normal hücrelere karşı daha yüksek proliferatif indeksi ile ilişkili olabilecek artan bir hassasiyet olduğunu göstermektedir.	(Frozza ve diğ., 213)

Tablo 4.1. (Devam) Propolis etanol ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışmalar

Propolis etanol ekstresi	Kamiya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma mitokondriyal disfonksiyon, kaspaz 3 aktivitesi, DNA fragmantasyonu ve ayrıca endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili sinyallemeyle apoptozun indüklenmesi yoluyla, Brezilyalı kırmızı propolisin etanol ekstresi ile insan meme kanserinin (MCF7) hücresel canlılığında bir azalma olduğunu göstermiştir.	(Rufatto ve diğ.,2017)
	Li ve ark. çeşitli hücre hatlarına karşı test edilmiş, izole edilmiş kırmızı propolis bileşikleri, bunların arasında 7-hidroksi-6 metoksiflavanon, Lewis akciğer karsinoması -LLC (IC_{50} 9,29μM), murin B16-BL6 melanomuna (IC_{50} 6,66 μM) A549 akciğer adenokarsinom (IC_{50} 8,63μM) ve insan HT-1080 fibrosarkomu (IC_{50} 7,94μM) kanser hücre hatlarına karşı en güçlü aktiviteyi göstermiştir.	(Rufatto ve diğ.,2017)
	Propolisin insan meme karsinomu hücrelerinin büyümesi üzerindeki inhibe edici etkileri incelenmiş. İki farklı propolis ekstresinin meme karsinomu hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelendi ve IC_{50} değerleri belirlendi. Sonuçlar propolisin doza bağımlı bir şekilde sitotokssk olduğunu gösterdi. (IC_{50} değeri 25μG/mL ile 123μG/mL arasında değişmektedir.)	(Uğurlu, 2013)
	Etanolik propolis (EEP) ekstraktının, dört farklı kanser hücre hattında, yani MCF-7 (insan meme kanseri), HT-29 (insan kolon adenokarsinoma) sitotoksik ve apoptotik etkinin test edilmesiyle araştırılmıştır. Caco-2 (insan epitel kolorektal adenokarsinomu) ve B16F1 (murin melanom), farklı konsantrasyonlarda. Sitotoksisite, MTT tahlili ve Trypan mavi boya dışlama tahlili ile değerlendirildi. 250 /G / mL konsantrasyonunda EEP, test edilen tüm hücre hatlarında ≥50% mortalite göstermiştir (yani, IC50 değeri). EEP, konsantrasyona ve zamana bağlı sitotoksik etki ortaya çıkardı. Işık mikroskobu ve atomik kuvvet mikroskobu, 24 saat boyunca 250 /G / mL EEP ile muameleden sonra tüm hücre hatlarında apoptozun morfolojik özelliklerini göstermiştir.	(Choudhari ve diğ., 2013)

Propolis yüklü ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışma Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Propolis yüklü ekstrenin antitümörojenik etkileri üzerine yapılan çalışma

	Antitümör etkiler	**Refereanslar**
	Yeni geliştirilen propolis yüklü nano mikropartiküllerin (NIM'ler) antikanser aktivitesi, insan karaciğer kanseri (HepG2) ve insan kolorektal kanseri (HCT 116) hücrelerine karşı değerlendirildi. Hazırlanan tüm formülasyonların (FP1-FP6) HepG-2 hücreleri ve HCT-116 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini araştırmak için, hücreler bir konsantrasyon dizisiyle (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ve 100 µG/mL) serbest PE ve hazırlanan her formülden sonra hücre canlılığı, 48 saat sonra ölçüldü. HepG-2 hücreleri ve HCT-116 hücreleri üzerindeki serbest PE'nin IC50 değerleri, sırasıyla 97,8 µG/mL ve 100 µG/mL'nin üzerindedir. Bununla birlikte, HepG-2 hücrelerinde, FP1, FP3 ve FP5, 100µG/mL'nin üzerindeki IC50 değerlerini gösterirken, FP2, FP4 ve FP6'nın IC50 değerleri 58,6µG/mL, 91,8µG/mL ve 27,1µG/mL sırasıyla. FP2 ve FP6, HepG-2 hücreleri ve HCT-116 hücreleri üzerinde diğer formülasyonlardan daha fazla sitotoksikti. Özellikle, FP2, HCT-116 hücrelerinde en yüksek sitotoksisiteyi ve FP6, HepG-2 hücrelerinde en yüksek sitotoksisiteyi göstermiştir. Sonuçlardan, FP6'nın, diğer formülasyon ve serbest PE ile karşılaştırıldığında, HepG2 hücrelerinde üç kat daha yüksek terapötik etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca HCT-116 hücrelerinde, FP2, diğer formülasyonlar arasında sadece en yüksek sitotoksik etkiyi göstermiştir.	(Elbaz ve diğ., 2016).

Elbaz ve diğ., (2016) insan karaciğer kanseri (HepG2) ve HCT-116 propolis yüklü nano mikropartiküllerin (NIM'ler) ve serbest PE antikanser aktivitesinin IC_{50} değerleri karşılaştırıldığında HepG2 hücrelerinde üç kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise niosoma enkapsüle edilmiş ham propolis ekstresinde, A549 tümör hücre hattında en düşük hücre canlılığı 30,8µG/mL'lik IC_{50} değeri sergilerken ham etanol propolis ekstre de daha yüksek 882,68 µG/mL hücre canlılığı elde edilmiştir. Ham etanol propolis ekstresi yüklü niosomların A549 hücre hattına karşı antitümörojenik aktivitesi ham propolis ekstresi ile karşılaştırıldığında 28,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın sonunda, kanser türlerinin sağaltımında kullanılabilecek biyoteknolojik yenilikler içeren enkapsüle kontrollü salınan kemoterapötiklerin hazırlanması yönünde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

KAYNAKLAR

Akao Y., Maruyama H., Matsumoto K., Ohguchi K., Nishizawa K. ve diğerleri, Cell Growth Inhibitory Effect Of Cinnamic Acid Derivatives From Propolis On Human Tumor Cell Lines, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2003, **26**(7), 1057-1059.

Awale S., Li F., Onozuka H., Esumi H., Tezuka Y. ve diğerleri, 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*, 2008, **16**(1), 181-189.

Arslan S., Perçin D., Silici S., Koç A., N., ve diğerleri, Farklı Çözücülerle Hazırlanan Propolis Özütlerinin Mutans Streptokoklar Üzerine In Vıtro Antimikrobiyal Etkisi, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 2010, **19**(1) 68-73.

Azeem A., Anwer M., Talegaonkar S., Niosomes In Sustained and Targeted Drug Delivery: Some Recent Advances, *Journal Of Drug Targeting*, 2009, **17**(9), 671-689.

Bankova V., De Castro S., Marcucci M., Propolis: Recent Advances In Chemistry and Plant Origin, *Apidologie*, 2000, **31**(1), 3-15.

Bankova V., Recent Trends and Important Developments In Propolis Research, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2005, **2**(1), 29-32.

Bankova V., Popova M., Trusheva B., Propolis Volatile Compounds: Chemical Diversity and Biological Activity: A Review, *Chemistry Central Journal*, 2014, **28**, 8.

Banskota A., Tezuka Y., Kadota S., Recent Progress In Pharmacological Research Of Propolis, *Phytotherapy Research*, 2001, **15**(7), 561-571.

Biju S.S., Sushama T., Mıshra P.R., Khar, R.K., Vesicular Systems: An Overview, *Ind. J. Pharm. Sci.*, 2006, **68**(2), 141-153.

Burdock G.A., Review of The Biological Properties and Toxicity Of Be Propolis(propolis), *Food and Chemical Toxicology*, 1998, **36**(4), 347-363.

Busch V., Pereyra-Gonzalez A., Segatin N., Santagapita P., Poklar N. ve diğerleri, Propolis Encapsulation By Spray Drying:Characterization and Stability, *Food Science and Technology*, 2016, **75**, 227-235.

Canefe K., Duman G., Selective Drug Delivery and Targeting, *J. Fac. Pharm.*, 1994, **23**, 1-2.

Castaldo S., Capasso F., Propolis, An Old Remedy Used In Modern Medicine, *Fitoterapia*, 2002, **73**, 1-6.

Chan G.C., Cheung K.W., Sze D.M., The Immunomodulatory and Anticancer Properties of Propolis, *Clinical Reviews In Allergy and Immunology*, 2013, **44**(3), 262-73.

Chandu V.P., Arunachalam A., Jeganath S., Yamini K., Tharangini K. ve diğerleri, Niosomes: A Novel Drug Delivery System, *Internatıonal Journal Of Novel Trends In Pharmaceutıcal Sciences,* **2012**, 2277-82.

Chen C.N., Hsiao C.J., Lee S.S., Guh J.H., Chiang P.C. ve diğerleri, Chemical Modification and Anticancer Effect Of Prenylated Flavanones From Taiwanese Propolis, *Natural Product Research*, 2012, **26**(2), 116-124.

Choudhari M.K., Haghniaz R., Rajwade J.M., Paknikar K.M., Anticancer Activity Of Indian Stingless Bee Propolis: An In Vitro Study, *Evid Based Complement Alternat Med.,* 2013, **2013**, 10.

Chuu C.P., Lin H.P., Ciaccio M.F., Kokontis J.M., Hause RJ J.R. ve diğerleri, Caffeic Acid Phenethyl Ester Suppresses The Proliferation Of Human Prostate Cancer Cells Through Inhibition Of p70S6K and Akt Signaling Networks, *Cancer Prevention Research*, 2012, **5**(5), 788-797.

Çınkır N.İ., Ağçam E., Akyıldız A., Nanoteknolojik Tekniklerle Karotenoid Bileşenlerin Enkapsülasyonundaki Son Gelişmeler, *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi* ,2018, **6**(8), 1066-1082.

Doğan, N., Hayoğlu İ., Propolis ve Kullanım Alanları, *HR.Ü.Z.F. Dergisi*, 2012, **16**(3), 39-48.

Duval Kayla, Grover Hannah, Han Li-Hsin, Mou Yongchao, Pegoraro Adrian F. ve diğerleri, Modeling Physiological Events In 2D vs. 3D Cell Culture, *Physiology (Bethesda)*, 2017, **32**(4), 266-277.

Elbaz Nancy M., Khalil Islam A., Abd-Rabou Ahmed A., El-Sherbiny Ibrahim M., Chitosan-based Nano-In-Microparticle Carriers for Enhanced Oral Delivery and Anticancer Activity Of Propolis, *International Journal Of Biological Macromolecules*, 2016, **92**, 254-269.

Escriche I., Juan-Borrás M., Standardizing The Analysis Of Phenolic Profile In Propolis, *Food Research International*, 2018, **116**, 834-841.

Feyzioğlu G.C., Satureja hortensis L., Uçucu Yağı Yüklenmiş Kitosan Nanopartiküllerinin ve Kitosan Filmlerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2016, 425726.

Frozza C.O., Garcia C.S., Gambato G., de Souza M.D., Salvador M. ve diğerleri, Henriques'in J.A., Roesch-Ely M., Chemical Characterization, Antioxidant and Cytotoxic Activities Of Brazilian Red Propolis, *Food Chem Toxicol.*, 2013, **52**, 137-142.

Gökmen S., Palamutoğlu R., Sarıçoban C., Gıda Endüstrisinde Enkapsülasyon Uygulamaları, *Electronic Journal of Food Technologies*, 2012, **7**(1), 36-50.

Gandhi M., Paralkar S., Sonule M., Dabhade D., Pagar S., Niosomes: Novel Drug Delivery System, *Int. J. Pure App. Biosci*, 2014, **2**(2), 267-274.

Kamiya T., Nishihara H., Hara H., Adachi T., Ethanol Extract Of Brazilian Red Propolis Induces Apoptosis In Human Breast Cancer MCF-7 Cells Through Endoplasmic Reticulum Stress, *Journal Of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(44), 11065-11070.

Karim K., Mandal A., Biswas N., Guha A., Chatterjee S. ve diğerleri, Niosome: A Future Of Targeted Drug Delivery Systems, *Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 2010, **1**(4), 374-380.

Kubina R., Kabala-Dzik A., Dziedzic A., Bielec B., Wojtyczka R.D. ve diğerleri, The Ethanol Extract Of Polish Propolis Exhibits Anti-Proliferative and/or Pro-Apoptotic Effect on HCT 116 Colon Cancer and me45 Malignant Melanoma Cells In vitro Conditions, *Advances In Clinical and Experimental Medicine*, 2015, **24**(2), 203-212.

Kumar G.P., Rajeshwarrao P., Nonionic Surfactant Vesicular Systems For Effective Drug Delivery—An Overview, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2011, **1**(4), 208-219.

Kuo H. C., Kuo W.H., Lee Y.J., Lin W.L., Chou F.P. ve diğerleri, Inhibitory Effect Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On The Growth Of C6 Glioma Cells In Vitro and In Vivo, *Cancer Letters*, 2006, **234**(2), 199-208.

Kuo Y.Y., Lin H.P., Huo C., Su L.C., Yang J. ve diğerleri, Caffeic Acid Phenethyl Ester Suppresses Proliferation and Survival Of TW2.6 Human Oral Cancer Cells Via Inhibition Of Akt Signaling, *International Journal Of Molecular Sciences*, 2013, **14**(5), 8801-8817.

K T S., K V S., K S., M S., G R D. ve diğerleri, A Review On Evaluation Of Aceclofenac Nıosomes Prepared By Varıous Technıques, *World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2015, **5**(2), 403-413.

Lotfy M., Biological Activity Of Bee Propolis In Health and Disease, *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, 2006, **7**, 22-31.

Lustosa S., Galindo A., Nunes L., Randau K., Rolim Neto P., Propolis: Updates On Chemistry and Pharmacology, *Brazilian Journal Of Pharmacognosy*, 2008, **18**(3), 447-454.

Mahale N., Thakkar P., Mali R., Walunj D., Chaudhari S., Niosomes: Novel Sustained Release Nonionic Stable Vesicular Systems - An Overview, *Advances In Colloid and Interface Science*, 2012, **183-184**, 46-54.

Marcucci M., Propolis: Chemical Composition, Biological Properties and Therapeutic Activity, *Apidologie*, 1995, **26**, 83-99.

Martos M., Navajas Y., Lopez J., A´lvarez J., Functional Properties Of Honey, Propolis, and Royal Jelly, *Journal Food Science*, 2008, **73**(9), 117-124.

Moghassemi S., Hadjizadeh A., Nano-niosomes As Nanoscale Drug Delivery Systems: An Illustrated Review, *Journal Of Controlled Release*, 2014, **185**, 22–36.

Moreno M.I, Isla M.I, Sampietro A.R., Vattuone, M.A., Comparison Of The Free Radical-Scavenging Activity Of Propolis From Several Regions Of Argentina, *Journal Of Ethnopharmacology*, 2000, **71**, 109-114.

Ohta T., Kunimasa K., Ahn M.R., Kobayashi T., Eguchi R. ve diğerleri, Brazilian Propolis Suppresses Angiogenesis By Inducing Apoptosis In Tube-Forming Endothelial Cells Through Inactivation Of Survival Signal ERK1/2, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, **2011.**

Omene C., Kalac M., Wu J., Marchi E., Frenkel K. ve diğerleri, "Propolis and Its Active Component, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Modulate Breast Cancer Therapeutic Targets Via An Epigenetically Mediated Mechanism Of Action, *Journal Of Cancer Science and Therapy*, 2013, **5**(10), 334-342.

Ping Zhang C., Huang S., Wang K., Li G., Liang Hu F., Recent Advances In The Chemical Composition Of Propolis, *Molecules*, 2014, **19**, 19610-19632.

Pongsathon P., Chanpen C., Review Of The Anticancer Activities Of Bee Products, *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 2014, **4**(5), 337-344.

Pranshu T., Shaffi K., Nıosomes: Formulation and Evaluation, *International Journal Of Biopharmaceutics*, 2011, **2**(1), 47-53.

Rajera R., Nagpa K., Sıngh S., Mıshra D., Niosomes: A Controlled and Novel Drug Delivery System, *Biol. Pharm. Bull.*, 2011, **34**(7), 945-53.

Rufatto L.C., Dos Santos D.A., Marinho F., Henriques J.A.P., Roesch Ely M. ve diğerleri, Red Propolis: Chemical Composition and Pharmacological Activity, *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 2017, **7**(7), 591-598.

Russo A., Longo R., Vanella A., Antioxidant Activity Of Propolis: Role Of Caffeic, 2002, *Fitoterapia*, **73**(1), 1-9.

Sankhyan A., Pawar P., Recent Trends In Niosome As Vesicular Drug Delivery system, *Journal Of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, **2**(6), 20-32.

Salatino A., Fernandes-Silva C., Righi A., Salatino M., Propolis Research and The Chemistry Of Plant Products, *Natural Product Reports*, 2011, **28**(5), 925-936.

Sforcin J., Bankova V., Propolis: Is There A Potential For The Development Of New Drugs?, *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, **133**(2), 253-60.

Shreedevi H., Nesalin J., Mani T., Development and Evaluation Of Stavudine Niosome By Thin Film Hydration Method, *Asian Journal Of Research In Pharmaceutical Sciences and Biotechnology*, 2016, **4**(1), 18-30.

Siheri W., Alenezi S., Tusiimire J., Watson D., *The Chemical and Biological Properties Of Propolis*, Editors: J.M. Alvarez-Suarez, Bee Products - Chemical and Biological Properties, 1st ed., Springer International Publishing, Cham, 137-178, 2017.

Silva-Carvalho R., Baltazar F., Almeida-Aguiar C., Propolis: A Complex Natural Product With A Plethora Of Biological Activities That Can Be Explored For Drug Development, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, **2015**, 29.

Trusheva B., Trunkova D., Bankova V., Different Extraction Methods Of Biologically Active Components From Propolis: A Preliminary Study, *Chemistry Central Journal*, 2017, **1**, 13.

Tüylek Z., Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction, *Bozok Tıp Dergisi*, 2017, **7**(3), 89-98.

Uchegbu I., Vyas S., Non-ionic Surfactant Based Vesicles (niosomes) In Drugdelivery, *International Journal Of Pharmaceutics*, 1998, **172** (1-2), 33–70.

Uchegbu I.F., Niosomes and Other Synthetic Surfactant Vesicles With Anti Tumour drugs, Editors: I.F. Uchegbu, Synthetic Surfactant Vesicles Niosomes and Other Non- Phospholipid Vesicular Systems, Harwood Academic Publishers, *Netherlands*, **115**, 2000.

Umthong S., Phuwapraisirisan P., Puthong S., Chanchao C., In Vitro Antiproliferative Activty Of Partially Purified Trigona Laeviceps Propolis From Thailand On Human Cancer Cell Lines, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2011, **11**, 37.

Uğurlu Deniz, Effects Of Biological Compound Turkısh Propolis Extract On Breast Cancer Cells, Yüksek Lisans, Bilkent Üniversitesi, Ankara, Mühendislik ve Bilim Enstitüsü, 2013, 3335642.

URL-1: https://www.shutterstock.com/tr/search/propolis (Ziyaret Tarihi: 14 Ekim 2018)

URL-2: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/69374/mod_resource/content/0/9.Hafta_%C4%B0la%C3%A7%20Ta%C5%9F%C4%B1y%C4%B1c%C4%B1%20Sistemler%20ve%20S%C4%B1n%C4%B1fland%C4%B1r%C4%B1lmalar%C4%B1.pdf (Ziyaret Tarihi: 26 Kasım 2018)

Vatansever H. Seda, Sorkun K., Ismet Deliloglu Gurhan S., Ozdal-Kurt F., Turkoz E. ve diğerleri, Propolis From Turkey Induces Apoptosis Through Activating Caspases In Human Breast Carcinoma Cell Lines, *Acta Histochemica*, 2010, **112**(6), 546-556.

Vidyasagar D., Vilegave K., Pratibha C., Ashwini P., Mangesh K. ve diğerleri, Niosomes (Non Ionic Surfactant Vesicles) Preparation and Stability In Biological Environment, *International Journal Of Research In Controlled Release*, 2013, **1**(1), 1-9.

Vivek P., Niosome: A Vesicular Weapon For Targeted and Controlled Drug Delivery, *Indian Journal Of Novel Drug Delivery*, 2016, **8**(3), 133-156.

Yadav J., Kulkarni P., Vaidya K., Shelke G., Niosomes: A Review, *Journal Of Pharmacy Research*, 2011, **4**(3), 632-636.

Yücel B., Topal E., Akçiçek E., Köseoğlu M., Propolisin İnsan Sağlığına Etkileri, *Anadolu, J. Of AARI*, 2014, **24**(2), 41-49.

Wu J., Omene C., Karkoszka J., Bosland M., Eckard J. ve diğerleri, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Derived From A Honeybee Product Propolis, Exhibits A Diversity Of Anti-Tumor Effects In Pre-Clinical Models Of Human Breast Cancer, *Cancer Letters*, 2011, **308**(1), 43-53.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Sevimli-Gur C., **Ozden I.**, Biological Activities of Propolis Crude Extract and It's Applications in Nanotechnology and Drug Transport Systems, *International Journal Turkbilim*, 2018, **25**, 111-120.

Ozden I., Sevimli-Gur C., Cetin-Uyanikgil E. O., Demiozer M. Investigation of Anticancer Activity of Niosomes Loaded with Raw Ethanol Propolis Extracts against Various Tumor Cells, *IMASCON*, 26-28 April 2019, Kocaeli, Turkey.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Tekirdağ/Çorlu'da doğmuş olup aslen Ankara'lıdır. İlköğrenimine Malatya'da başladı ve Ankara/Polatlı'da devam etti. Ortaokul ve liseyi Peyami Safa Anadolu Lisesi'nde 2009 yılında tamamladı ve aynı sene Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandı. 2014-2015 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde Pedagolojik Formasyon eğitimi aldı. 2016 yılı güz döneminde Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji bölümü Tezli yüksek lisans programını kazandı. 2017 yılında Karamürsel Devlet Hastanesi'ne Biyolog olarak atandı. Halen Karamürsel Devlet Hastanesi'nde Biyolog olarak görev yapmaktadır.