

# PROPOLİSİN ÖZELLİKLERİ VE KORONAVİRÜSE KARŞI POTANSİYEL ETKİLERİ

Dr. Yasin ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Hakan GÜNDÜZ<sup>2</sup>

1 Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü, 2 Yalova Arı Yetiştiricileri Birliği

## ÖZET

2020 yılında ortaya çıkan koronavirüs salgını dünya çapında çok sayıda ölüme neden olmuştur. Doğal ürünlerin bu salgını azaltmak için kullanılması ilgi çeken bir konudur. Propolisin faydalı ve çok yönlü etkisinin olması koronavirüse karşı kullanım potansiyeli taşıdığına taşıyabileceğini göstermektedir. Ancak bu virüsün ortaya çıkışının yeni olması ve virüs özelliklerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle propolisin diğer virüslere karşı gösterdiği etkileri gösterip göstermeyeceğinin belirlenmesi merak edilen

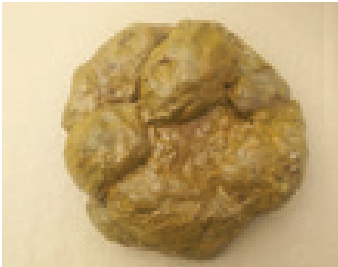
## ABSTRACT

The coronavirus epidemic that occurred in 2020 caused a large number of deaths worldwide. The use of natural products to reduce this epidemic is an interesting subject. The beneficial and versatile effect of propolis shows that it has the potential to be used against coronavirus. However, since the emergence of this virus is new and its properties are not known exactly, it is a curious matter to determine whether propolis will show

## GİRİŞ

Propolis, arılar tarafından salgılanan farklı bitki parçaları ve moleküllerin karışımından oluşan bir ürün olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Arı tutkalı olarak da anılan propolis, arılar tarafından kovanlarının yapımında, korunmasında ve bakımında kullanılmaktadır. Kovan için bir savunma mekanizması olarak da arılar balmumu ve tükürük kombinasyonunu kullanarak propolis üretirler<sup>2</sup>. Daha da önemlisi, propolis tıbbi özellikleri nedeniyle insanlar tarafından eski çağlardan beri kullanılmaktadır. Bugüne kadar propolis, biyoaktivitesi ve sağlık yararları konusu binlerce bilimsel makalede/çalışmada kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır<sup>3</sup>.

Propolis, potansiyel bir koruyucu ve tedavi edici doğal bir ürün olduğu bildirilen bilimsel çalışmalar sayesinde son yıllarda daha fazla dikkat çekmiştir. Bu ilgiye paralel olarak propolis ürünlerinin kullanımı, üretimi ve satış miktarı düzenli olarak bir artış göstermiştir<sup>4</sup>. İşlenmemiş propolisin görüntüsü Şekil 1'de verilmiştir. Ham propolisin direk olarak tüketilmesi mümkün değildir. Ekstraksiyon yöntemi ile amaca uygun çözücüler kullanılarak propolisin faydalı bileşenlerinin reçine ve balmumu gibi maddeler ayrıştırılarak elde edilmesi gerekmektedir.



Şekil 1. Ham propolis

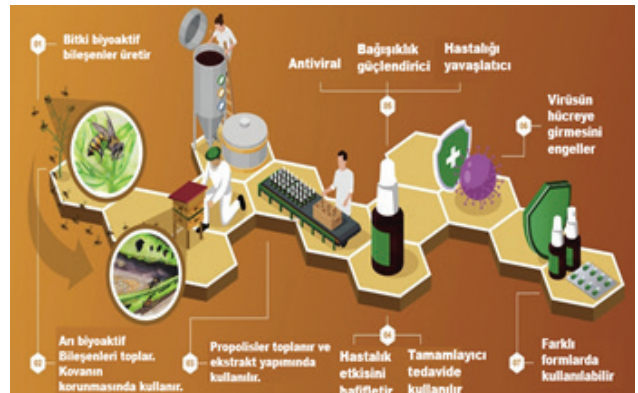
bir konudur. Bu çalışmada propolisin içeriği, antiviral etkisi ve koronavirüse karşı potansiyel etkileri derlenmiştir. Propolisin koronavirüs tedavisinde veya bulaşmasının azaltılmasında ne kadar etkili olduğu henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Ancak propolisin bağışıklık sistemini güçlendirme özelliği nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağışıklık güçlendirici, Ekstraksiyon, Kovid-19, Antiviral

its effects against other viruses. In this study, the content, antiviral effect and potential effects of propolis against coronavirus were compiled. The effectiveness of propolis in treating or reducing the transmission of coronavirus has not yet been fully proven. However, it is thought that propolis may be beneficial due to its ability to strengthen the immune system.

**Keywords:** Immune supporter, Extraction, Covid-19, Antiviral

İspatlanmış farmakolojik ve farmasötik özelliklere sahip doğal bir bileşik olan propolis, aslında antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antiparazitik, antitümör, immünomodülatör, anti-inflamatuar ve hepatoprotektif özellikleri sayesinde geniş uygulama alanına sahiptir.<sup>1,5</sup> Propolis ve diğer bazı bitkisel ürünlerin antiviral özelliği bulunduğu bildirilmektedir. Ancak bunların koronavirüse karşı da etkili olacağı gibi bir genellemenin yapılması doğru değildir. Propolis ürünleri üretiminin şematik gösterimi Şekil 2'de verilmiştir.



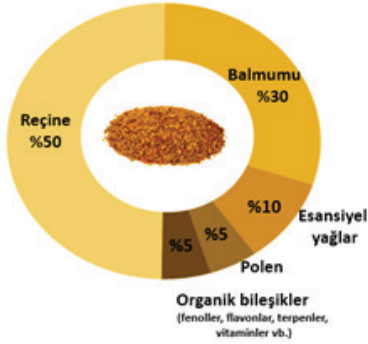
Şekil 2. Propolis üretimi<sup>6</sup>

Koronavirüsler SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'un da içinde olduğu büyük bir virüs ailesidir. Hafif ve orta derecede şiddetli solunum yolu hastalıkların yanı sıra MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu), SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) ve COVID-19 (Yeni Koronavirüs Hastalığı) gibi şiddetli seyreden hastalıklara da neden olabilmektedir. Virüsün adı SARS-CoV-2, yaptığı hastalığın adı ise COVID-19 olarak kısaltılmaktadır.

COVID-19 salgınının neden olduğu çok sayıda ölüm ve diğer hasar türleri göz önüne alındığında, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ve sonuçlarını önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilecek tedavilere acil ihtiyaç vardır. Propolisin, PAK-1 inhibisyonu dahil olmak üzere anti-enflamasyon ve bağışıklık kuvvetlendirici etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca, konakçı hücre istilası için SARS-CoV-2 virüsünün ana hedefi olan ACE2'ye bağlanma, propolis tarafından inhibe edilebilmektedir.<sup>6</sup> Propolisin bu etkileri nedeniyle son bir yıldır tüm dünyayı tehdit eden koronavirüse karşı faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada propolisin genel özellikleri, bileşimi, antiviral özelliği ve koronavirüse karşı etkileri konusunda güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

### PROPOLİSİN BİLEŞİMİ

Propolisin faydalı özellikleri, içerdiği biyoaktif bileşenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu faydalı bileşenler ve dolayısıyla propolisin faydalı etkileri kovana, konuma, arının beslenme durumuna ve mevsime bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Rutin, kafeik asit fenetil ester, Quercetin, pcoumarik asit, benzoik asit, galangin, pinocembrin, chrysin ve pinobankasin propolisin farmakolojik etkilerinden sorumlu aktif bileşenleri arasındadır.<sup>3,7</sup> Ham propolis tipik olarak % 50-60 reçine ve balsamlardan (fenolik bileşikler dahil), % 30-40 balmumu ve yağ asitlerinden, % 5-10 uçucu yağlardan, % 5 polen ve yaklaşık % 5'lik kısım amino asitler, sekonder metabolitler ve vitaminler (tiyamin, riboflavin, piridoksin, C vitamini ve E vitamini) gibi diğer maddelerden oluşmaktadır.<sup>8</sup> Propolisin temel bileşenleri Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Propolisin temel bileşenleri<sup>9</sup>

Propolis içeriği ile ilgili yapılan binlerce araştırma neticesinde propoliste polifenoller, terpenoidler, steroidler, şekerler, amino asitler, fenolik asitler, flavonoidler, esterler, diterpenler, seskiterpenler, lignanlar, aromatik aldehytlar, alkoller, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler ve mineraller gibi 300'den fazla bileşik tanımlanmıştır.<sup>10</sup>

Dünyanın farklı bölgelerinde üretilen propolisler; üretildikleri bitki florası ve iklim şartlarına bağlı olarak farklı bileşen içeriğine ve dolayısıyla farklı faydalı özelliklere sahip olabilmektedir. Örneğin, ılıman iklim bölgelerinden propolisin flavonoidler, fenolik asitler ve bunların esterleri açısından zengin olduğu, tropikal bölgelerden gelen propolisin ise pren ile benzofenonlar, diterpenler ve flavonoidler açısından zengin olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.<sup>11</sup> Bununla birlikte, tüm propolis türleri antimikro-



Şekil 4. Bitki kaynağı, arı ürünleri ve insan tüketimi arasındaki multitrofik etkileşimler.<sup>9</sup>

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da üretilen propolisler oldukça popülerdir. Bu propolislerin biyolojik aktivitesinin flavonoid (flavon ve flavanon) ve fenolik asit (sinamik asit) içeriğinden kaynaklandığı bildirilmiştir.<sup>13</sup> Rusya'da elde edilen propolislerde ise farklı tür flavon ve flavanolların bulunduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Akdeniz bölgesinden elde edilen propolisler ise genel olarak yüksek miktarda diterpen içeriği ile karakterize edilmektedir.<sup>14,15</sup>

Propolisin antioksidan özellikleri ile ilgili çalışmaların çoğu hücre kültürü veya hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Mevcut literatürde propolisin insanlarda antioksidan etkisini araştıran yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır.<sup>8</sup> Propolis tarihsel olarak çeşitli hastalıkları hafifletmek için yaygın olarak kullanılmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı doğal bir tedavi alternatifi olarak düşünülmektedir. Çünkü nispeten ucuzdur, yaygın olarak bulunur ve nadiren istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır.<sup>16</sup>

### PROPOLİSİN ANTİVİRAL ÖZELLİKLERİ

ılıman bölgelerden elde edilen propolislerin alkol veya su ekstraktlarının güçlü ve geniş spektrumlu bir antiviral aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar, ılıman bölgelerden elde edilen propolis ekstraktlarının, HSV-1, HSV-2, İnfluenza virüsü tip A ve B, Parainfluenza virüsü, Adenovirüs dahil olmak üzere çeşitli virüslere karşı güçlü ve geniş spektrumlu bir antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir. HIV, enfeksiyöz bursal hastalık virüsü, kuş reovirüsü, Newcastle virüsü, sığır rotavirüsü, psödorabiler virüsü, kedi calicivirüsü, köpek adenovirüsü tip 2 ve sığır viral diyare virüsü üzerine etkili olduğunu bidiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>17</sup>

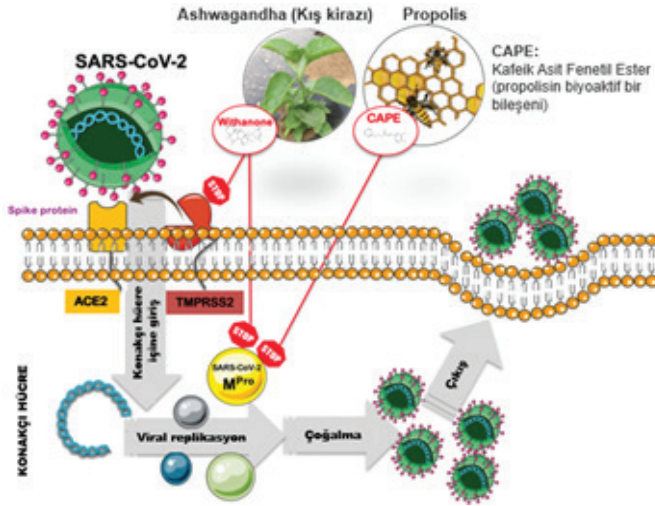
SARS araştırmasında uygulanan bir diğer önemli propolis flavonoid kersetindir. C vitamini ile birlikte kersetinin, SARS ve MERS'in ana proteazlarını kesintiye uğratarak aminopeptidaz inhibitör aktivitesi gösterdiği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Propoliste bulunan izopentil ferulattan canlı ortamını taklit eden yapay laboratuvar koşullarında influenza virüsü A1 Honey Kong'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu antiviral aktivite için önerilen mekanizmalar arasında, hücrelere virüs girişinin inhibisyonu ve viral replikasyon mekanizmasının bozulması yer almaktadır.<sup>18</sup> Enfeksiyondan 2 saat önce burun yolu ile verilen % 5 alkolü propolis ekstraktı, deney hayvanlarında influenza virüsü proliferasyonunu tamamen inhibe ettiği bildirilmişken zaten enfekte olmuş farelere verildiğinde hiçbir etkinin gözlemlenemediği belirtilmiştir.<sup>10</sup>

## KORONA VİRÜSE KARŞI PROPOLİSİN ETKİSİ

Propolisin çeşitli biyolojik sistemlerde faydalı ve çok yönlü etkisinin olması koronavirüse karşı kullanım potansiyeli taşıyabileceğini göstermektedir.<sup>19</sup> Koronavirüse karşı olan anti-viral aktivitenin kesin mekanizmaları bilinmemekle birlikte, propolis virüsün hücrelere girişini inhibe etmesi ve bununla birlikte viral replikasyon mekanizmasını bozması çok muhtemeldir.<sup>10</sup> Son otuz yıldan beri in vitro çalışmalar ile propolis flavonoidlerinin koronavirüs dahil olmak üzere çeşitli DNA ve RNA virüsleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.<sup>20</sup> SARS-CoV-2'ye karşı propolis etkisi üzerine yapılan araştırmalar hala az sayıdadır ancak mevcut sonuçlar oldukça ümit vericidir.<sup>10</sup> Araştırmacılar propoliste bulunan krizin ve kaempferolün viral replikasyonu inhibe etmede oldukça aktif olduğunu bildirmişlerdir.<sup>20</sup>

Debiaggi ve ark.<sup>21</sup> in vitro koşullarda propolise ait beş flavonoidin koronavirüs dahil olmak üzere çeşitli DNA ve RNA virüsleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada asasetin ve galanginin incelenen virüslerin bulaşıcılığı veya çoğalması üzerine bir etki göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca Scorza ve ark.<sup>20</sup> sonuçlarına benzer şekilde krizin ve kaempferolün ise replikasyonları inhibe edebildiği belirtilmiştir.

Propolisin en önemli bileşenlerinden biri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE), RAC'yi (insan hücrelerinde bulunan bir sinyal proteini) aşağı regüle etme özelliğini göstermiştir, bu sayede RAC / CDC42 ile aktive kinaz 1 (PAK1) bloke edici olarak işlev görmektedir. Bu veriler, CAPE'nin akciğerlerde koronavirüs kaynaklı fibrozu durdurmak veya inhibe etmek için bir ajan olarak faydalı olabileceği fikrini desteklemektedir.<sup>16</sup> Propolis kaynaklı CAPE ve kırs kirazı kaynaklı withanonenin SARS-CoV-2'nin ana proteazını inhibe etme mekanizması Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Propolis kaynaklı CAPE ve kırs kirazı kaynaklı withanonenin SARS-CoV-2'nin ana proteazını inhibe etme mekanizması.<sup>22</sup>

In vitro testlerde propolisdeki quercetin ve türevlerinin SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ana proteazını inhibe edebildiğini göstermiştir.

Quercetin ayrıca katlanmamış protein yanıtını modüle edebilmektedir. Quercetin'in koronavirüsün çoğalmasını engellemek suretiyle anti-koronavirüs etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.<sup>23</sup> COVID-19'a karşı propolisin anti-viral aktivitesini arttırmak için lipozomal formülasyon geliştirilmesi araştırılmıştır. İlginç bir şekilde, RT-PCR ile belirlenen COVID-19'un viral replikasyonunun inhibisyonu, propolis ekstraktının lipozomal içinde kapsüllemesi yoluyla önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir. Bu bulgular ışığında, propolis lipozomlarının COVID-19'a karşı umut verici bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Propolis, SARS-CoV-2 proteazın (virüsün hayatta kalması için gerekli bir protein) fonksiyonel aktivitesini inhibe etme potansiyeline sahip olabilir. Bu nedenle, anti-COVID ilaçları için tasarım / geliştirme ve ilk tarama için gereken zamandan ve maliyetten tasarruf etmek için kullanılabilirliği bildirilmektedir.<sup>22</sup> Propolis COVID-19'a karşı anti-viral etkisine dahil olabilecek başka bir özelliği ise gelişmiş inhibisyon potansiyelidir. Bu etki propolis bileşenlerinden rutin, mirisetin ve CAPE'nin ACE II reseptörlerine inhibisyon sağlaması sayesinde ortaya çıkmaktadır.<sup>25</sup> ACE II'nin SARS CoV'dan daha güçlü bir şekilde SARS-CoV-2 tarafından tanındığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye bulaşma hızı daha yüksektir. Sonuç olarak ACE reseptörlerinin bloke edilmesi, SARS-CoV-2'nin bulaşmasının azaltılması ve tedavisinde önemli bir role sahiptir.<sup>26</sup>

## SONUÇ

Propolisin bu farklı terapötik etkileri, propolisin insan ve hayvan sağlığında kullanımı için ürünler geliştirme potansiyelini haklı çıkarmaktadır. Genel olarak bakıldığında, son SARS-Cov-2 salgını nedeniyle, propolis ile yapılan çalışmalar çok umut verici sayılmaktadır. Sonuç olarak güvenli olması, sağlık etkilerinin yüksek olması, düşük maliyete ve kullanım kolaylığına sahip olması propolis; SARS-Cov-2 için ilgi çekici bir destekleyici terapi haline getirir. Ancak koronavirüse karşı propolis veya propolisten elde edilen ürünlerin etkili olduğunu ifade edebilmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle SARS-Cov-2 ile enfekte hastalarda propolis kullanımıyla ilgili olarak daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Bu çalışma, Doğu Marmara Kalkınma Ajansı (MARKA) tarafından desteklenen "Bilimin İzinde Arı Ürünleri Bizimle-Yeni Teknolojiler ile Arı Ürünleri Üretimi İçin Birlik Tesisinin Kurulması" projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Santos LM, Fonseca MS, Sokolonski AR, Deegan KR, Araújo RP, Umsza-Guez MA. 2020. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. J. Sci. Food Agric.,100:1369–1382.
2. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. 2017. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. Front. Pharmacol., 8, 412.
3. Lan X, Wang W, Li Q, Wang J. 2016. The Natural Flavo-

- noid Pinocebrin: Molecular Targets and Potential Therapeutic Applications. *Mol. Neurobiol.*, 53, 1794–1801.
4. More A. 2019. Propolis Market Industry Size by Global Major Companies Profile, Competitive Landscape and Key Regions 2024. Available online: [https://www.theexpresswire.com/pressrelease/Propolis-Market-2019-Research-Key-Players-Industry-Overview-Supply-Chain-and-Analysis-to-2019-2024\\_10325398](https://www.theexpresswire.com/pressrelease/Propolis-Market-2019-Research-Key-Players-Industry-Overview-Supply-Chain-and-Analysis-to-2019-2024_10325398)
  5. Braakhuis A. 2019. Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients.*, 11:2705.
  6. Berretta AA, Silveira MAD, Capcha JMC, De Jong D. 2020. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110622.
  7. Badria FA, Fathy HM, Fatehe AS, Ahmed MH, Ghazy MG. 2018. Chemical and biological diversity of propolis samples from Bulgaria, Libya and Egypt. *J Apither*, 4(1), 17.
  8. Kocot J, Kiełczykowska M, Luchowska-Kocot D, Kurze-pa J, Musik I. 2018. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
  9. Easton-Calabria A, Demary KC, Oner NJ. 2019. Beyond pollination: Honey Bees (*Apis mellifera*) as zotherapy keystone species. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 6, 161.
  10. Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, Dimova M. 2020. Back to the basics: Propolis and COVID-19. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13780.
  11. Pascoal AX, Feás T, Dias LG, Estevinho LM. 2014. The role of honey and propolis in the treatment of infected wounds. In: Kon K, Rai M, eds. *Microbiology for Surgical Infections: Diagnosis, Prognosis and Treatment*. Burlington: Elsevier; 2014:221-234.
  12. Kurek-Górecka A, Górecki M, Rzepecka-Stojko A, Balwierz R, Stojko J. 2020. Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 25(3):556
  13. Boisard S, Le Ray AM, Gatto J. et al. 2014. Chemical composition, antioxidant and anti-AGEs activities of a French poplar type propolis, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62:1344–1351.
  14. Graikou K, Popova KM, Gortzi O, Bankova V, Chinou I. 2016. Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples: is it a new type? *LWT—Food Science and Technology*, 65, 261–267.
  15. Bankova V. 2005. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 100, 114–117.
  16. Maruta H, He H. 2020. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19, *Med Drug Discovery*, 100039.
  17. Serkedjieva J, Manolova N, Bankova N. 1992. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids), *J Nat Prod* 55 (3),294–302.
  18. González-Búrquez MJ, González-Díaz FR, García-Tovar CG, et al. 2018. Comparison between in vitro antiviral effect of Mexican propolis and three commercial flavonoids against canine distemper virus. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:7092416
  19. Vardhan S, Sahoo SK. 2020. Searching inhibitors for three important proteins of COVID-19 through molecular docking studies, *arXiv* 2004.08095.
  20. Scorza CA, Gonçalves VC, Scorza FA, Fiorini AC, de Almeida ACG, Fonseca MC, Finsterer J. 2020. Propolis and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from nature. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 41, 101227.
  21. Debiaggi M, Tateo F, Pagani L, Luini M, Romero E. 1990. Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. *Microbiol.*, 13:207–213.
  22. Kumar V, Dhanjal JK, Kaul SC, Wadhwa R, Sundar D. 2020. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
  23. Polansky H, Lori G. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): first indication of efficacy of Gene-Eden-VIR/Novirin in SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.*, 55(6):105971
  24. Refaat H, Mady FM, Sarhan HA, Rateb HS, Alaaeldin E. 2021. Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *International journal of pharmaceutics*, 592, 120028.
  25. Güler HI, Tatar G, Yıldız O, Belduz AO, Kolaylı S. 2020. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study. *ScienceOpen Preprints*.
  26. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. 2020. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology* 94 (7), e00127-20