T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ZEYTİNYAĞI BAZLI PROPOLİSİN RATLARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİLERİ

Tezi Hazırlayan

Hatice KARAKAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Yüksek Lisans Tezi

AĞUSTOS 2023

KAYSERİ

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ZEYTİNYAĞI BAZLI PROPOLİSİN RATLARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİLERİ

Yüksek Lisans Tezi

Tezi Hazırlayan

Hatice KARAKAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Bu tez T.C. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi tarafından FHD-2022-11772 proje numarası ile desteklenmiştir.

AĞUSTOS 2023

KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Hatice KARAKAYA

‘‘Zeytinyağı bazlı propolisin, ratlarda antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımının etkileri’’ adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi ’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan	**Danışman**
Hatice KARAKAYA	Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, desteğini, hoşgörüsünü ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, üzerimde çok büyük emeği bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Sibel SİLİCİ' ye

Tez çalışmam esnasında bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Doktora Öğrencisi Sevim DEMİRAY ve Olgay Kaan TEKİN'e

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için annem Sebiha BÖLÜKBAŞI' na ve babam Şemseddin BÖLÜKBAŞI'na

Her zaman yanımda olan ve destekleyen eşim Erhan KARAKAYA 'ya

Varlıkları ile bana her daim güç veren canım oğlum Barlas KARAKAYA ve biricik kızım Asya Pamuk KARAKAYA 'ya

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'nin yüksek lisans tez dönemim boyunca göstermiş oldukları desteklerden dolayı teşekkür ediyorum.

Hatice KARAKAYA

AĞUSTOS 2023

ZEYTİNYAĞI BAZLI PROPOLİSİN, RATLARDAANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİLERİ

Hatice KARAKAYA

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos, 2023
Danışman: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ÖZET

Bu çalışmada deneysel hayvan modelinde propolis ve bazı antikoagülan ilaçlar arasındaki olası etkileşimlerin karaciğer enzimleri ve uluslararası normalize oran (International Normalized Ratio; INR) değerleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada 64 adet ergin dişi Wistar albino rat kullanıldı ve 8 gruba ayrıldı. Gruplara propolisin zeytinyağı ekstraktı (200 mg/kg gün) ve antikoagülan ilaçlar (warfarin apixaban ve dabigatran) oral olarak bir ay süresince gavajla verildi. Denemenin 30. gününde kan, karaciğer ve kalp doku örnekleri alındı. Ratlardan alınan kan örneklerinde karaciğer enzim seviyeleri ile (ALT, AST, ALP) INR seviyeleri belirlendi, kalp ve karaciğer dokusunda histopatolojik incelemeler yapıldı. En yüksek LDH enzim aktivitesi Api, E, EEP, EEP+Api gruplarında gözlenmiştir. Bu sonuç bize etanol bazlı propolisin Apixaban ile birlikte kullanıldığında karaciğer enzimlerinden olan LDH enzim aktivitesini önemli oranda yükseltebileceğini göstermektedir. PT açısından ZYP ve ZYP+WAR en düşük PT değerine sahipken EEP+WAR en yüksek PT değerine sahip bulunmuştur ($p<0.01$. Gruplar arasında PT INR ve Aktif PTT değerleri açısından istatistiki olarak önemli fark tespit edilmemiştir ($p<0.05$). Karaciğer dokusu kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesine göre Kontrol grubu ve ZYP gruplarında hepatosit hücre yapısı ve dizilimi bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Gruplar arasındaki hepatosit sitoplazma dejenerasyonu değerlendirildiğinde Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla Dab grubunda ($p<0.05$) ve Apixaban grubunda ($p<0.01$) artış olduğu belirlendi. Kalp dokusu Kontrol grubu ve ZYP gruplarında kardiyomyosit hücrelerin dizilimi, sitoplazma ve hücre çekirdeği bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Diğer deney gruplarında ise kalp dokusu kesitleri kardiyomyositlerin organizasyonu ve ödem olduğu belirlenen eozinofilik kardiyomyositler bakımından değerlendirildi. Sonuç olarak propolisin etanol ekstraktının antikoagülan ilaçlarla kullanımında dikaktli olunması gerektiği belirlendi.

Anahtar kelimeler: antikoagülan, ınr, propolis, zeytinyağı bazlı propolis, warfarin, dabigatran, apixaban

THE EFFECTS OF THE USE OF OLIVE OIL-BASED PROPOLIS TOGETHER WITH ANTICOAGULANT DRUGS IN RATS

Hatice KARAKAYA

Erciyes University, Institute of Science

Master's Thesis, August, 2023

Supervisor: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate possible interactions between propolis and some anticoagulant drugs in an experimental animal model in terms of liver enzymes and International Normalized Ratio (INR) values. 64 adult female Wistar albino rats were used in the study and were divided into 8 groups. Olive oil extract of propolis (200 mg/kg day) and anticoagulant drugs (warfarin apixaban and dabigatran) were given orally to the groups by gavage for one month. On the 30th day of the experiment, blood, liver and heart tissue samples were taken. Liver enzyme levels (ALT, AST, ALP) and INR levels were determined in blood samples taken from rats, and histopathological examinations were made in heart and liver tissue. The highest LDH enzyme activity was observed in Api, E, EEP, EEP+Api groups. This result shows us that ethanol-based propolis can significantly increase the LDH enzyme activity, which is one of the liver enzymes, when used with Apixaban. In terms of PT, ZYP and ZYP+WAR had the lowest PT values, while EEP+WAR had the highest PT values ($p<0.01$. There was no statistically significant difference between the groups in terms of PT INR and Active PTT values ($p<0.05$). According to his histopathological evaluation, the control group and ZYP groups had normal histological appearance in terms of hepatocyte cell structure and sequence.When hepatocyte cytoplasm degeneration between the groups was evaluated, it was determined that there was an increase in the Dab group ($p<0.05$) and Apixaban group ($p<0.01$) compared to the Control and ZYP groups. In the control and ZYP groups, the cardiomyocyte cells had normal histological appearance in terms of arrangement, cytoplasm and cell nuclei.In the other experimental groups, the heart tissue sections were evaluated in terms of the organization of cardiomyocytes and eosinophilic cardiomyocytes that were determined to be edema.As a result, it was determined that propolis ethanol extract should be used with anticoagulant drugs carefully.

Keywords: anticoagulant, ınr, propolis, rat.

İÇİNDEKİLER

ZEYTİNYAĞI BAZLI PROPOLİSİN, RATLARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİLERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK iii
KABUL VE ONAY iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER viii
KISALTMALAR ve SİMGELER x
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xii
GİRİŞ 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Propolisin Tarihçesi 6
1.1.1. Propolis 9
1.1.2. Propolisin Fiziksel Özellikleri 11
1.1.3. Propolisin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri 12
1.1.4. Propolisin Biyolojik Özellikleri 14
1.1.5. Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesi 15
1.1.6. Propolisin Antioksidan Aktivitesi 16
1.1.7. Propolisin farmakolojik özellikleri 16
1.1.8. Propolisin Yan Etkileri 18
1.1.9. Propolis kullanımında dikkat edilmesi gerekenler 18

1.1.10. Propolis Ekstraksiyonu **18**
1.2. Antikoagülan 20
1.2.1. Antikoagülanların Tarihçesi 20
1.2.2. Antikoagülan Tedavi 21
1.2.3. Oral Antikoagülan [OAK] İlaçlar ve Yan Etkileri 21

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Propolis 24
2.2. Hayvanlar 24
2.3. Deneme Düzeni 24
2.4. Kan ve doku örneklerinin toplanması 25
2.5. Biyokimyasal analiz 25

3. BÖLÜM

BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1 Histolojik Prosedür 27
3.2 Hematoksilen Eozin [HE] boyama prosedürü 27
3.3 İstatistiksel analiz 27
3.4. Sonuçlar 27

4. BÖLÜM

TARTIŞMA 36

5. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER 39
KAYNAKLAR 41
ÖZGEÇMİŞ 50

KISALTMALAR ve SİMGELER

INR	: İnternational Normalized Ratio
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ADP	: Adenozin Difosfat
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
TXA2	: Tromboksan A2
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülan İlaçlar
AF	**:** Atriyal fibrillasyon
MS	: Kütle Spektroskopisi
GC	: Gaz Kromatografisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
GC-MS	: Gaz Kromatografisi Ve Kütle Spektroskopisi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
AIDS	: İmmün Yetmezlik Sendromu
HSV	: Herpes Simplex (Uçuk) Virüsü
VSV	: Vesicular Stomatitis Virus
TVB-N	: Toplam Uçucu Bazik Azot
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
PTZ	: Protrombin Zamanı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HE	: Hematoksilen Eozin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Pıhtılaşma Mekanizmasına Etki Eden İlaç Grupları 22

Tablo 2. Kalp ve karaciğer dokusuna ait histopatoloji skorlamasına ait sonuçlar. 28

Tablo 3. Tüm grupların LDH?, AST ve ALT değerleri 30

Tablo 4. Tüm grupların PT INR, PT(SEC) ve AKTİF PTT değerleri 34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Propolis 7

Şekil 2. Propolis toplayan bal arısı 8

Şekil 3. Propolis içeren bazı ticari ürünler (şurup, boğaz pastili, ağız spreyi, diş macunu, krem, protez yapıştırıcısı, sabun, şampuan) 9

Şekil 4. Propolisin Kovandaki Ham Hali 10

Şekil 5. Farklı renklerde elde edilen propolis örnekleri 12

Şekil 6. Propoliste Belirlenen Bileşik Grupları ve Sayıları 14

Şekil 7. Tüm gruplara ait kalp dokusu HE boyama. 29

Şekil 8. Tüm gruplara ait karaciğer dokusu HE boyama 31

GİRİŞ

Tarih boyunca hastalıklardan korunmak ve hastalığın etkisini azaltmaya yardımcı olmak için doğal ürünler pek çok tedavi için kullanılmıştır. Bitki kısımları ve reçineden arılar tarafından yapılan doğal bir ürün olan propolis, bağışıklık sistemini düzenleyici ve antiviral etki içeren, sağlığı destekleyici olarak bilinirliği sebebiyle, önceden beri dünyanın pek çok bölgesinde büyük oranda kullanılmıştır. Düşük ücretli ve kolaylıkla ulaşılabilen bir ürün olduğu için propolis; Brezilya'da konvansiyonel gıda veya gıda takviyesi olarak, ABD'de diyet takviyesi, Japonya ve Kore'de fonksiyonel gıda, Çin'de sağlıklı gıda olarak sınıflandırılmıştır [1].

Fonksiyonel gıdalar içerdikleri aktif bileşenler ile hastalıkların oluşumunu önlemede ve tedaviye katkı sağlamada önemli bir rol oynamaktadırlar. Sadece besinsel özelliğinden değil, aynı zamanda belirlenen birçok fonksiyonel ve biyolojik özelliğinden dolayı propolis fonksiyonel gıdalar arasında yer almaktadır ve son yıllarda zengin içeriğinden dolayı bu doğal maddeye karşı ilgi artmaktadır [2,3]. Propolisin genel anlamda ilaç olarak kullanımı yaygın olup, kardiovasküler ve kan dolaşım sistemi, anemi, solunum yolları enfeksiyonları, diş sağlığı, deri tedavileri, doku yenileme, ülser, egzama, yara tedavileri özellikle yanık yaralar, mycosis, müköz zar enfeksiyonları ve lezyonları, kanser tedavisi, bağışıklık sistemi tedavisi ve sağlığı, sindirim rahatsızlıkları alanlarındaki tedavileri kapsar [4].

Geleneksel hekimlikte yaygın olarak kullanılan ve Hipokrat, Aristo, Heredot ve diğer antik dönem bilginleri tarafından övgü ile söz edilen propolis, çok eski zamanlardan beri insanlar tarafından farklı hastalıkların tedavisinde ve etkilerinin azaltılmasında kullanılmıştır [5]. Günümüzde ise sentetik ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkması sonucu insanlar yeniden doğal ilaçlara eğilim göstermişlerdir. Bu yönüyle arı ürünleri tıbbın alternatifi değil destekçisi olarak önem kazanmıştır.

Alternatif ve destek tedavi yöntemlerinin uygulanması bu konuda uzman doktor sayısının artması ve bu konuya ilgi göstermesi, Sağlık Bakanlığı'nın bu konuya ilgi

göstererek yönetmeliklerin hazırlanması bu yöntemlere duyulan ilginin her geçen gün artmasına neden olmaktadır. Bu tedavilerden biri de apiterapidir. Bal arısı ürünleri içerisinde terapötik özelliği en yüksek olan ürün ise propolistir. Son yıllarda biyolojik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle araştırıcıların dikkatini çekmektedir. Propolis içeren ürünler farmasötik endüstrisi yanında sağlıklı gıda marketlerinde hızla yerini almaktadır. Kimyasal ve biyolojik metotlarla kombin edilen etnofarmakolojik yaklaşım faydalı farmakolojik rehber oluşturmaktadır. Bu nedenle propolisin uluslararası platformda "herbal drog= bitkisel ilaç" olarak yerini alabilmesi için bu tür çalışmaların yapılması kaçınılmazdır.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da propolis, bitkisel ilaç olarak veya polen, arı sütü ya da arı ürünü olmayan maddelere katılarak kapsül, tablet, granül, pastil ve çiklet şeklinde pazara sunulmaktadır. Türkiye'de de son yıllarda bazı bal firmaları tarafından çeşitli arı ürünlerine belirli oranlarda propolis katılmış ürünleri görmek mümkündür.

Propolisin kulak enfeksiyonları, bronşlar, astım ve solunum yolları iltihaplarının tedavisinde iyileştirici etkisi olduğu görülmüştü. Propolisin ilaç gibi kullanılması ile mide ve onikiparmak bağırsağı ülserlerinde, romatizmal hastalıklarda olumlu sonuçlar alınmıştır [6]. İşçi arılar bu maddeyi, nemden ve soğuktan korunmak için bir çeşit çimento olarak kullanırken, propolisin her tür mikropları kısa sürede yok ettiği gibi cilt kanserine iyi geldiği bildirilmektedir. Propolisin diğer bir özelliği de sakinleştirici etkiye sahip olmasıdır. AIDS hastaları için henüz deneme aşamasında olmasına rağmen, özellikle başta kaffeik asit olmak üzere bazı bileşikler nedeniyle uçuklar, grip etmeni, bazı virüs türleri ile akciğer kanserine karşı etkili olduğu ifade edilmektedir [7].

Propolis, anti-enflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, antiülser ve anti-HIV aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik özellikleri nedeniyle soğuk algınlığı, yaralar ve ülserler, romatizma, burkulmalar, kalp hastalıkları, diyabet ve diş çürümelerini önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Polifenollü diyet, şifalı otlar ve lif açısından zengin diyet kullanarak kan dolaşımını ve hipertansiyonu iyileştirmek için alternatif tedavi stratejileri araştırılmıştır. Propolisin kan cıvıltıcı aktivitesi de yapılan araştırmalar sonucu bilinmektedir [8].

Vücudun kan dolaşımını sürdürmek için kullandığı fizyolojik yöntem hemostaz'dır. Kan damarı, en küçük kan hücreleri [trombositler] ve plazmadaki belirli proteinler arasındaki karmaşık eylemler dizisi, bir kan damarı zarar gördüğünde kanamayı

durdurur. Bu süreçte etkili olan mekanizmaların kanamayı durdurma ve damarda bir tıkanıklığa neden olma arasında uygun bir denge sağlamak için bir düzenleyici sisteme ihtiyacı vardır [9].

Hemostaz sisteminde dengesizlik olan kişilerin kanama riski (hemofili) veya istenmeyen pıhtı oluşumu (tromboz) nedeniyle kan damarlarının tıkanma riski daha yüksektir. Koagülasyon karmaşık bir süreçtir. Kan damarı duvarları zarar gördüğünde, kan damarları kan akışını yavaşlatmak için daralır. Damarın iç duvarındaki (endoltelyum) zarar görmüş hücreler, trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma mekanizması dâhil bir dizi süreci tetikler. Aktifleşen trombositler kanamayı durdurmak için birbirine yapışır (adhezyon) ve damar duvarındaki ilk hemostatik tıkama elemanının oluşmasına neden olan kompleksleri oluşturur (agregasyon). Aktifleşen trombositler ayrıca pıhtılaşma süreci için yüzeyi de oluşturur. Koagülasyon veya pıhtılaşma, kandaki çok minik ve çekirdeksiz bir hücre olan kan pulcukları sayesinde, kanın havayla temas sonrası tortu hâline gelmesidir [9].

Pıhtılaşma (koagülasyon), çok sayıda diğer pıhtılaşma faktörünün devreye girmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan bir fibrin ağının oluşmasıyla gerçekleşir. Fibrin ağı ve hemostatik tıkama unsurları kanamayı durdurmak için sağlam bir çözüm oluşturur ve vücuda kan damarını onarma fırsatı verir. Kanın dışarıda pıhtılaşmaması hemofili hastalığıdır. Bu hastalık kötü sonuçlar doğurabilir. Bu sebeple pek çok kan cıvıltıcı ilaç bulunmaktadır [9].

Kan pıhtılaşma süreci iki yoldan oluşur: iç ve dış kan pıhtılaşma yolları; bunlar sırayla çok yavaş ve çok hızlı birer süreçtir. Bu yollar, sırasıyla teması aktive eden yol ve doku faktörü yoludur; fibrin üretimine yol açarak ikincil hemostazın tamamlanmasına neden olurlar. Pıhtılaşma faktörleri, serin proteazın zimojenleridir [10].

Kan akışı ile hemostaz arasında bir denge sağlamak çok önemlidir çünkü aşırı kanama ölüme neden olabilirken, aşırı pıhtılaşma ve agregasyon kan damarlarında trombüs oluşumuna, kan akışını engelleyerek ve ölüme neden olabilir [9]. Ayrıca yüksek tansiyon, özellikle gelişmiş ülkelerde dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Kan pıhtılaşması, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu yoluyla meydana gelir ve trombositler de pıhtılaşmaya dahil olur. Trombositler, hemostazda önemli bir rol oynar [11]. Bunlar, adenozin difosfat (ADP), tromboksan A2 (TXA2), serotonin ve trombosit aktive edici

faktör (PAF) dahil olmak üzere granül içeriklerinin kan plazmasına salınmasına neden olan hasarlı endotelden türetilen kolajen ile bağlanarak aktive olurlar. Bunu izleyen reaksiyonlar, daha bitişik trombositlerin agregasyonuna yol açarak birincil hemostazın tamamlanmasına yol açar [11].

Yeni oral antikoagülan ilaçlar (YOAK) ya da sabit dozlu oral antikoagülan ilaçlar, ağızdan kullanılan ve kanın pıhtılaşma süresini uzatarak pıhtı oluşumu riskini azaltmayı hedefleyen yeni grup kan seyrelticilerdir. Kan dolaşımındaki pıhtılar inme, felç, bacaklarda ya da akciğerlerde tıkanıklığa sebep olabilecek ve ölümcül olabilecek tablolara neden olabilirler. YOAK grubu ilaçlar aşağıdaki hastalıklardan biri bulunduğunda reçetelenir [12].

Atriyal fibrillasyon (AF): AF kalp ritmindeki düzensizlik nedeni ile kalpte pıhtı oluşumuna ve bunun beyin ya da diğer organlara gönderilmesi ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Felç ya da inme gibi sonuçlar doğurabilir. YOAK grubu ilaçlar ile bu pıhtı oluşumunun riskini azaltmak hedeflenir.

Kalça ya da diz protez cerrahisi: Hareketsiz kalmak kanın daha kolay pıhtılaşmasına yol açabilir. Bu nedenle özellikle ortopedi cerrahisi olmuş kişilerin tekrar normal hareketli hayatlarına dönene dek kan seyreltici kullanması gereklidir.

Derin ven trombozu: Sıklıkla bacak damarlarında görülür.

Pulmoner ya da akciğer embolisi: Vücutta oluşan bir pıhtının akciğere ulaşarak akciğer damarlarını tıkamasıdır [12].

Antikoagülanlar, kanın pıhtılaşmasını önlemek için ağızdan veya damardan alınabilir. Aspirin, warfarin, Heparin, pıhtılaşma faktörleri inhibitörleri ve antitrombin dahil olmak üzere birçok antikoagülan türü geliştirilmiştir [13]. Yılan zehrinden bir toksin olan Batroksobin, trombosit işlevini etkilemeden fibrinojeni parçalamaktadır ve etkinliği trombine çok benzerdir [13]. Batroksobin artı aspirin, diyabetik hastalarda tek başına aspirinden daha etkili bir tedavi olabilir. Uzamış kanama süresi, aspirin ve varfarin gibi antikoagülanlarla ilişkili en büyük risktir [15].

Propolisin de içinde ihtiva ettiği flavonoidlere bağlı olarak farmakokinetik bir etki ile kaoglasyonu etkileyeceği düşünülmektedir. Bu durumda antikoagülasyonu sağlayan ilaçlar ile kullanımı sağlığı olumsuz etkileyebilir. Bu çalışmada, propolisin zeytinyağı

ekstraktının antikoagülan ilaçlar ile kullanımında ilaçların etkileşim göstereceği düşünülmektedir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Propolisin Tarihçesi

Arıların tarihi ve ürünleri yapılan kazılar sırasında bulunan arı ve kovan arıcılığı tasvirleri belli bir bilgi düzeyine ulaşmakta ve M.Ö 3000 yıllarına dayanmaktadır. Kaya resimleri vahşi kolonilerden bal toplamanın en eski kanıtlarıdır. Arkeolojik bulgular, insanların 8.500 yıldır arıcılıkla uğraştığını göstermiştir. Başka bir deyişle, insanoğlunun arıların bal dışındaki diğer mucizelerini de keşfedecek kadar zamanı olmuştur. Arılar, bu maddeyi kovandaki delikleri kapatmak, çatlakların üzerini örtmek için yani kovanın sterilizasyonunu sağlamak için kullanırlar. Başka bir deyişle arılar kovan içerisinde sağlıklı bir ortam olmasını propolise borçludurlar [16].

Propolisin tarihi, Antik Mısırlılar, Persler, Yunanlar ve Romalılara kadar uzanır. Propolis 2. Dünya Savaşı döneminde kullanılan baş ilaçlardan biri olmuştur. Propolis adını Yunanca önce, önünde anlamına gelen "pro" ve şehir anlamına gelen "polis" kelimelerinden alır. Bu ismi almasının sebebi arıların propolisi kovanlarının girişini kaplamak için kullanmasından kaynaklanır: kovanı mikroplardan, bakterilerden, mantarlardan koruyan propolis, arılar için de bir antidezenfektan duş etkisi gösterir; arılar kovana propolise bulanarak girerler [17]. Antik Mısır medeniyetinde propolis "sonsuz sağlık ve yaşamın sırrı" olarak görülmekteydi. Propolis mumyalama aşamasında kullanılan malzemelerden birisidir. Benzer şekilde arılar da kovanlarına giren başka böcekleri öldükten sonra çözülüp çürürken kovan içine zarar vermemesi için propolis ile kaplarlar [18].



Şekil 1. Propolis

Mısırlıların antik çağlarda propolisi antiseptik özelliğinden dolayı ölülerini mumyalayarak çürümelerini önlemek amacıyla kullandıkları bilinmektedir [19]. İlk olarak Yunanlılar tarafından keşfedildiği düşünülen, hatta tıbbın babası olarak bilenen Hipokrat (d. MÖ 460- ö. MÖ 370) tarafından da hastalığın etkisini azalmak amacıyla kullanılan propolis, Mısırlılar tarafından hastalıkları tedavi etmenin yanı sıra ölülerin mumyalanması sırasında kullanılmış, Romalılar tarafından deri üzerindeki yara ve apseleri iyileştirmek amacıyla kullanılmıştır. 11. yy.'da İbn-i Sina (d. 980 y- ö. 1037) askerlerin yaralarını tedavi etmede propolisi önerirken, doktorlar 15. yy.'da Roma İmparatorluğunun askerlerinin ve Anglo-Boer Mücadelesi ile II. Dünya Muharebesi sürecindeki tedavilerde hızlı sonuç almak amacıyla propolisi vazelin ile karıştırıp merhem elde etmişler ve yaralar için kullanmışlardır [20-21].

Rönesans döneminin en etkili bitkisel tedavi uzmanlarından Gerard, propolisin her türlü enflamasyonda kullanılabildiğini yazmıştır. Tarihte propolis kullanımı yalnızca Avrupa ve Akdeniz medeniyetleriyle sınırlı değildir. Başka pek çok kültürde daha kullanılmıştır. Örneğin Inkalar propolisi ateş düşürücü olarak kullanırken Çinliler daha çok diş ağrıları ve enfeksiyonların tedavisinde kullanmışlardır [22].

Propolisin, geçmiş zamanlardan günümüze kadar gelmesini sağlayan en önemli ve çokça bilinen özelliği mikroorganizmalara karşı olan etkisidir. Propolis söz konusu özelliklere sahip olması nedeniyle insanlar tarafından günümüzde de kullanılmaktadır.Bununla birlikte 1950'den itibaren bilimin ilerlemesi ve analiz tekniklerinin gelişmesiyle propolisin yapısındaki önemli bileşenler izole edilerek insanlara olan yararı kanıtlanmıştır ve günümüzde kanser üzerine yapılan çalışmalarda propolisin özellikle yumuşak doku kanserine karşı olumlu etkileri tespit edilmiştir [23]. Ghisalberti propolisle ilgili ilk çalışmayı 1978 yılında yapmıştır. Sonraki yıllarda

kimyasal yapısına ve biyolojik aktivitesine ait önemli bilgiler ortaya çıkmış, yapısı yavaş yavaş aydınlatılmıştır. Yüzyılın en değerli doğal ürünü olarak anılmıştır, özellikle sağlık açısından vücuda takviye edilmesi gereken 22 besini bünyesinden bulunduruğu için [24].



Şekil 2. Propolis toplayan bal arısı

Yaşadığımız yüzyılda bu değerli arı ürününün antibakteriyel, antifungal, antiviral özellikleri yanında antiinflamatuar, antiülser, lokal anestezik, antitümör, bağışıklığı uyarıcı gibi çok sayıda yararlı biyolojik aktivite göstermesi; tıp, apiterapi, sağlık besini ve biyokozmetik alanında kullanımını da yaygınlaştırmıştır. Son yıllarda propolis bir sağlık içeceği olarak da önem kazanmıştır. Ayrıca yiyeceklerde geniş çapta kullanılmakta ve insan sağlığını geliştirdiği, kalp rahatsızlıklarını giderdiği düşünülmektedir. Propolisin bu özellikleri bilim adamlarının dikkatini 60'lı yılların sonundan beri çekmektedir. Son 40 yıl boyunca ise kimyasal kullanımı biyolojik aktivitesi, farmokolojik ve tedavi edici kullanımlarıyla ilgili birçok araştırma yayınlanmıştır. İlk kapsamlı araştırma 1978'de Ghisalberti tarafından yayınlanmıştır. Günümüzde propolisin kimyası ve biyolojik aktivitesiyle ilgili oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Fakat propolisin tedavide uygulanmasıyla ilgili çeşitli zorluklar vardır. Bu konuda problemlerin olmasının başlıca nedeni toplandığı yörenin bitki örtüsüne ve mevsimine bağlı olarak propolisin kimyasal bileşiminin belirgin bir şekilde çeşitlilik göstermesidir. Çünkü farklı ekosistemlerde farklı bitkiler ve bu bitkilere ait salgılar propolis kaynağı olabilir. Bu nedenlerden dolayı propolisin standartlaşması henüz tam olarak gerçekleştirilememiştir. Literatürden elde edilen bilgilere göre propolis ticari olarak ilk kez 1950'lerde kullanılmıştır. Propolise ait 1984 yılı kayıtları; 55 tonu Çin'den, daha küçük miktarlarda Arjantin, Kanada, Şili ve Uruguay'dan ve miktarları bilinmeyen en az 11 diğer ülkeden propolis ihracatını içermektedir [25].



Şekil 3. Propolis içeren bazı ticari ürünler (şurup, boğaz pastili, ağız spreyi, diş macunu, krem, protez yapıştırıcısı, sabun, şampuan)

1.1.1. Propolis

Propolis kelimesi Yunanca "şehrin korunması" anlamına gelir. Propolis, bal arıları tarafından yapılan doğal bir maddedir. İşçi arılar, bitkilerden topladıkları reçineleri salgıladıkları enzimler ile biyokimyasal değişikliğe uğratarak propolisi üretmektedir. Propolis bal arıları kolonisinin hastalıklardan korunması, kovan duvarları ve petek gözlerinin kaplanarak hijyenik bir yaşama ortamı sağlanması, kovan içerisinde ölen canlıların kokuşmasının önlenmesi için kaplanması ve kovan giriş deliğinin küçültülmesi gibi birçok amaçla kullanılmaktadır [26].

Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyal, su geçirmez ve ısı yalıtan özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korur. Bu reçineli madde bal arıları (Apis Mellifera L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pelet haline getirilir ve kovana taşınır. **Propolis,** toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından transforme edilmesinden dolayı güçlü ve yapışkan bir özellik kazanmıştır. Arı, propolis toplamayı bitkinin tomurcuklu kısmına yerleştrilerek gerçekleştirir. Arka bacakları ve üst çenesini kullanarak bir miktar yapışkan sızıntıyı bitkiden kopartır. Bu koparılan kısım ağızda nemlendirilip ve farklı enzimler eklenerek pelet haline getirilir. Propolis, işçi arıların arka bacaklarındaki polen sepetlerinde topladıkları bitki salgılarını bir miktar bal mumu

karıştırılması ile oluşan bir pelettir. Pelet ön ve orta ayakları yardımı ile arka ayaklardaki polen sepetliğine konur. Polen sepetliği yeteri kadar propolis ile dolduğunda kovana taşınmaya başlanır. İşçi arılar her defasında ortalama 10 mg propolisi kovana taşıyabilir. Taşıdıkları propolisler bulunduğu kaynağa göre fiziksel özellikleri bakımdan farklılık göstermektedir [27].

Propolis arıların yaşam alanı olan kovanların içlerini bakteri ve mantar gibi hastalık etkenlerine karşı korumaktadır. Kovan içindeki her türlü onarım yapışkan özelliği nedeniyle propolis ile yapılmaktadır [28].

Aynı zamanda kovanın iç yüzeyini dezenfekte etmek, kovanın iç sıcaklığını (35°C) korumak için kullanılır. Propolis ısındığında ise çoğunlukla yapışkanımsın ve yumuşak bir hal alır [29]. Propolis sadece kovanı onarmak için kullanılmaz. Kovan içerisinde ölen ve ölüsü kovandan dışarı atılması zor olan böcek, fare yapıların çürümesini, kokuşmasını ve çeşitli mikropların üremesini engellemek amacıyla propolis kullanarak mumyalarlar ve bozulmayla birlikte kovan içinde meydana gelecek bakteriyel ve viral enfeksiyonların önüne geçerler [30,31,32].

Bir arı kolonisi bir yılda 150 -200 g propolis üretir [33]. Ancak tüm arı türleri aynı derecede propolis üretmezler. Dev bal arısı olarak adlandırılan Apisdorsata kolonileri, kovanın yapısını güçlendirmek için propolis kullanırken, Apiscerana bunu hiç kullanmamakta, Apismellifera ise propolisi mümkün olan her şekilde kullanmaktadır [34].



Şekil 4. Propolisin Kovandaki Ham Hali

Türkiye'nin zengin bitki örtüsü arıların propolis oluşturması için uygun ortamı sunmaktadır. Aynı zamanda propolisin hasat edilen her dönemde kendine özgü bir formu vardır. Toplama kolaylığı ve propolisin kalitesi açısından sonbahar ve kış

mevsimi en uygun dönemdir. Bu dönemlerde soğuk havalardan kovan içini korumak isteyen arılar daha kaliteli ve yoğun propolisler üretmektedir. Yaz mevsiminde sıcaklıktan dolayı yapışkan bir formda olan propolisin toplanması zorlaşmakta ve kovan içinde balmumuyla karışma ihtimali de artmaktadır. Propolis toplanırken ufalanmamasına, ısıya tabi tutulmamasına ve temiz bir zemine yayılarak içerisinde bulunan yabancı cisimlerden uzaklaştırılmasına özen gösterilmesi gerekmektedir [35].

Arıcılar tarafından kovandan propolis toplanırken dikkat edilmesi gereken bazı kriterler bulunmaktadır. Propolis elde edilmesi planlanan kovanlar, endüstriyel kirlilik unsurları olan fabrika atıkları, hava kirliliği, tüm ulaşım hatlarının geçtiği yerlerden uzak alanlara yerleştirilmelidir. Kovanın üretilmesi sırasında malzemeler boyanmamalı, kovan üretilmesinde plastik ve renksiz malzeme, metal malzeme yerine tercih edilmelidir. Propolis toplanmadan önce bal bulaşmış ise arıların balı yemesi ve böylelikle bu tür istenmeyen arı ürünlerinin propolisten uzaklaşması sağlanmalıdır. Arıların kullandıkları petek tahtalarında çelik tel kullanılmalı, kovan yapımında iç alanlarda arıların propolis ile kaplamaması için çivi, köşebent kullanılmamalıdır. Arıcılar topladıkları propolisi baskısız kâğıt üzerine koymalıdır ve gazete kâğıdı gibi uygun olmayan kağıtlar propolis toplamada kullanılmamalıdır. Propolis toplandıktan sonra güneş görmeyen temiz kaplara konulmalı ve bir soğutucuda muhafaza edilmelidir [36].

1.1.2. Propolisin Fiziksel Özellikleri

Propolisin rengi, elde edildiği kaynağa ve mevsime bağlı olarak sarıdan koyu kahverengine kadar değişiklik göstermektedir. Daha önce yapılan araştırmalar sonucunda Ilıman iklim bölgesinde yetişen bitkilerden üretilen propolisin kahverengi, tropik bölgelerde yetişen bitkiler ile üretilmiş olan propolisin ise siyah renkte olduğu gözlemlenmiştir. Küba'da üretilen propolisin ise, menekşe renginde olduğu görülmüştür. Coggshall ve Morse (1984) tarafından şeffaf renkte 18 propolisin varlığı da bildirilmiştir [37]. Kovandan alınan propolis yapışkan yapıdadır ve keskin bir kokuya sahiptir, bu yönü ile ayırt ediciliği kolaydır. Propolis 15°C'nin altında muhafaza edilmekte ise sert ve kırılgan bir yapıdadır, 15-25 °C'de muhafaza edildiğinde mum kıvamında, propolis 25-45 °C'de muhafaza edildiğinde yumuşak ve yapışkan, 60-70°C'de muhafaza edildiğinde sıvı bir haldedir ve 150°C'nin altında ise katı kırılgan bir yapıdadır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer.

Propolis polen, müsilaj gibi bitki kökenli yapılardan oluştuğu için bitkilere özgü proteinleri yapısında bulundurur. Buna bağlı olarak propolisin mumsu kısmı bitkisel mum yapısındadır. Aseton, eter gibi organik çözücülerde kısmen çözünürken, %95'lik etil alkolde neredeyse tamamı çözünmektedir. Suda ise hiç çözünmemekte ya da çok az çözünmektedir. Günümüzde tıbbi amaçlarla propolisin %70'lik etil alkolde çözünmüş hali kullanılmaktadır [38,39].



Şekil 5. Farklı renklerde elde edilen propolis örnekleri

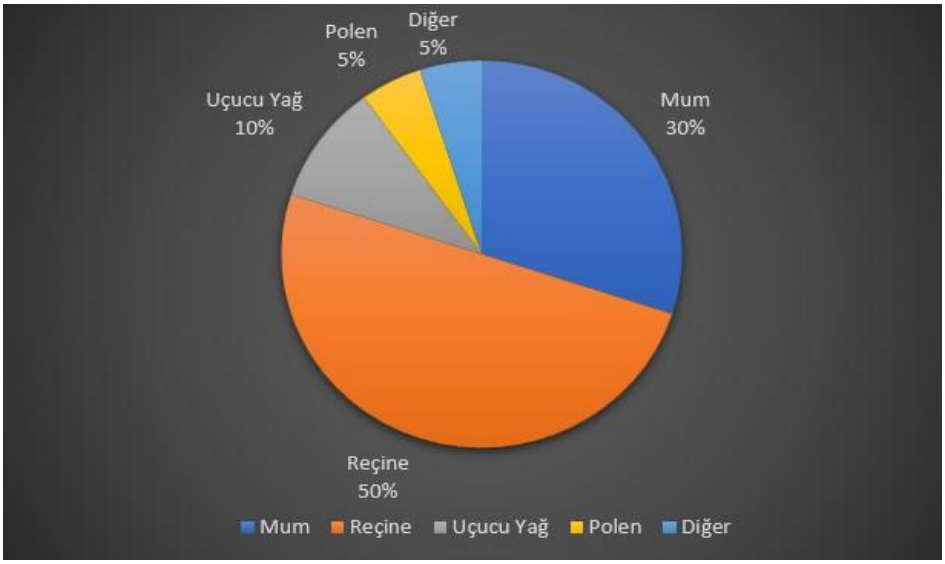
Sıcak iklime sahip bölgelerde kısmi erimenin önlenmesi ve propolisin özelliklerini koruyabilmesi ve propolis muhafazası için soğutucu dolaplarda muafa edilmesi gerekmektedir. Buzdolabında muhafaza edilen propolisler katı olarak dolaptan çıkartıldığında işlem öncesi kolay bir şekilde öğütüle bilmektedir [40]. Ülkemizde propolis yönünden en verimli ağaç ve çalı türleri; Akçaağaç, At kestanesi, Çam, Dişbudak, Erik, Fındık, Huş, Ihlamur, Karaağaç, Kavak, Kestane, Kızılağaç, Meşe, Okaliptus ve Söğüttür [41].

1.1.3. Propolisin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Propolis türlerine göre farklı kimyasal bileşenlere sahiptir. Doğal yapısında genel olarak; % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, %30 mum, % 5 polen, % 50 reçine ve bitkisel balsam, ve % 5 diğer organik maddeler bulunmatadır [42].

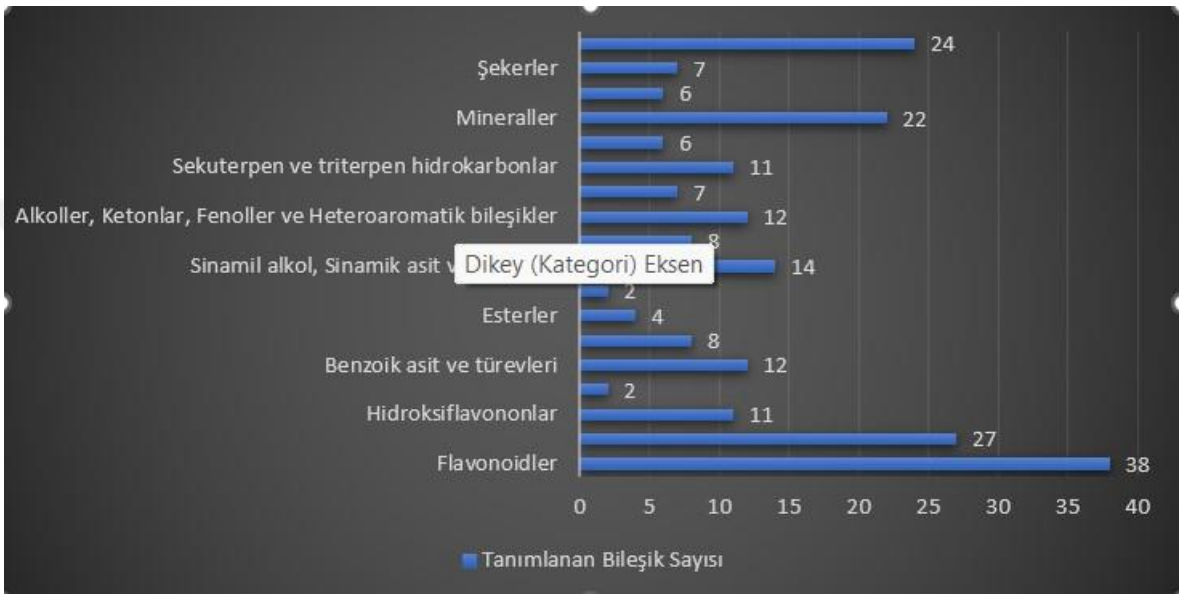
Propolisteki bileşiklerde, kütle spektroskopisi (MS), nükleer manyetik rezonans (NMR), gaz kromatografisi ve kütle spektroskopisi (GC-MS) gibi teşhis tekniklerinin yanı sıra, Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi (GC) gibi ayırma ve saflaştırma tekniklerinin de geliştirilmesiyle, propolis içinde flavonoidler, terdenler, fenolikler ve bunların esterler, şekerler, hidrokarbonlar ve mineral elementler dahil, 300 den fazla komponent tanımlanmıştır [43,44,45,46].

Propolisin antibakteriyel ve antifungal özelliği flavonoidler ve kafeik asit türevlerinin varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca flavonoidlerin antienflamatuar özelliği olduğu da tespit edilmiştir. Propolis özellikle *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı mntimikrobiyal etki gösterirken Enterobacteriacae türlerine karşı etki göstermemektedir. Son zamanlarda immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili birçok fırsatçı patojenlere karşı etkinliği de dahil olmak üzere, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Gargara ve diş macunu özü içerdiği, ağız enfeksiyonlarını önlediği ve hatta cerrahi yaraların iyileşmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Grip semptomlarını azaltma özelliği olduğu ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Virüs çoğalması üzerindeki etkisi yanı sıra, zarflı virüsler HSV (Herpes Simplex (Uçuk) Virüsü) ve VSV (Vesicular Stomatitis Virus) üzerinde bir virüsid tesir oluşturduğu da bulunmuştur [47].



Şekil 6. Propolisin Kimyasal Bileşimi

Propolisin yapısında karbonhidrat, yağ, protein, vitaminler ve mineral düşük oranda bulunduğu için besin değeri son derece düşüktür. Bu nedenle doğrudan besin takviyesi olarak düşünülmez. Propolisin yararlı özelliklerinin genelde fenolik asit türevleri ve flavonoid ihtiva etmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Propolisin ihtiva ettiği en önemli grup olarak flavonoidler görülmektedir [42].



Şekil 6. Propoliste Belirlenen Bileşik Grupları ve Sayıları

1.1.4. Propolisin Biyolojik Özellikleri

Eski zamanlardan bu yana propolis insanlar tarafından kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise antifungal, antitümoral, antibakteriyel ve diğer faydalı biyolojik etkileri üzerinede çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda propolisin, Enterococcus spp., *Escherichia coli, Staphylococcus aureus ve Staphylococcus agalactiae* gibi bakteriler ve *Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata, Aspergillus niger* ve *Candida albicans* gibi mantar türleri üzerinde etkisinin olduğu belirlenmiştir [48,49].

Propolisin etanol ekstraktı, karaciğerdeki kanserli hücrelerin gelişmesini önler ve letal etkiyi sağlayan maddeler, propolisten izole edilen klerodan diterpenoid, kafeik asit ve kuersetindir. Propolisten izole edilen klerodan diterpenoidler, tümör hücrelerine karşı seçici ve öldürücü bir etki gösterir. Propolisin aynı zamanda yumurtalık kanseri hücrelerini öldürdüğü ve hücre bölünmesini durdurmada etkili olup ayrıca cilt, meme,

böbrek ve kolon kanseri hücreleri üzerinde de etkili olduğu tespit edilmiş; bu etkileri oluşturan bileşenin kafeik asit ve fenetil ester olduğu belirlenmiştir. Propolisten izole edilen Artepillin C'nin, insan kolon, mide ve gırtlak kanseri hücreleri üzerinde hücre öldürücü bir etkisi olduğu saptanmıştır. Kafeik asit esterlerinin tümör oluşumunu kimyasal olarak önlediği görülmüştür. Bu etki, kanserli hücrelerin gelişimini sağlayan genler üzerindeki seçici bir toksik etkiyle gerçekleşmektedir [50].

Propolisin bugün büyük oranda kullanılması ile diyabet, kanser ve kalp hastalıkları gibi birçok hastalığa engel olduğu ve sağlığın korunmasına da önemli katkısı bulunduğu bilinmektedir. Flavonoidler, propoliste bulunan önemli bileşenlerden biridir. Flavanoidler, propolisin yapısında fazla miktarda bulunan önemli antioksidanlardandır. Serbest radikallerin zararlı etkilerini, antioksidanlar engellemektedirler. Böylece C vitamini gibi bileşiklerin yıkılmasını ve oksitlenmesini engeller ve lipidleri korurlar [51].

Günümüzde propolis pek çok alanda kullanılmaktadır, ticari olarak diş macunları, protez yapıştırıcılar, boğaz pastilleri, ağız çalkalama suları, kremler, sakızlar, jeller, öksürük şurupları, sabun, takviye besin ürünlerinde, tabletlerin yanı sıra şekerlemeler, şampuanlar, çikolatalar, cilt losyonları, antiseptik karışımlarda, yara kremlerinde ayrıca gıdaların korunmasında ve daha pek çok alanda kullanılmaktadır.

1.1.5. Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesi

Çok eski tarihlerden bu yana yaralar ve enfeksiyonlarda kullanılan propolisin son zamanlarda antibakteriyal, antifungal, antiparaziter ve antiviral etkinlikleri yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur [52]. Antik Mısır döneminde ölüler propolis ile mumyalanarak bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalardan koruyup, yıllarca deformasyona uğramadan muhafaza edilebilmişlerdir [53].

Propolisin antimikrobiyel özelliği esas olarak pinokembrin, galangin, pinobanksin gibi flavonoidlerden gelmektedir. Pinokembrinin antifungal özelliği de mevcuttur. Diğer aktif bileşikler kumarik ve kafeik asitlerin esterleridir. P-koumarik ve diterpenik asitler, antibakteriyel ve sitotoksik aktivitelere sahiptir. Kafeoilkinik asit türevleri immünomodülatör ve hepatoprotektif etkiler gösterir. [54,55].

Gram (+) bakterilerin propolise karşı Gram (–) bakterilerden genellikle daha duyarlı olduğu görülmüştür [56]. Propolise özgü antibakteriyel etkinin, özellikle Gram (–) basiller ve Gram (+) koklar üzerinde olduğu tespit edilmiştir. İn vitro ortamda

propolisin besiyerindeki antibiyotiklerin etki sürelerini uzatarak ve etkilerini artırarak sinerjistik etkili olduğu belirlenmiş, bu etkileşimin MİK değerini oluşturmak için gerekli olan antibiyotik miktarının azalmasını sağladığı saptanmıştır İnsan tüberküloz basilini de içeren Gram (+) basiller üzerinde propolisin antibakteriyel etki gösterdiği bulunmuştur [57].

1.1.6. Propolisin Antioksidan Aktivitesi

En çok tercih edilen arı ürünü propolis fenolik bileşenler açısından zengin olduğu gibi antioksidan aktivitesi de yüksektir. Propolisin antioksidan aktivitesinin yüksek olmasının sebebi, flavonoidler, fenetil kafeat ve kampferol gibi maddeleri içermesidir.

Propolisin ve bileşenlerinin antioksidan aktivitesi üzerine yapılan çalışmalarda sonuçların büyük çoğunluğu oksidatif stres belirteçlerinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Propolisin, lipid peroksidasyon oluşumunu azaltarak, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak, serbest radikallerden koruyarak ve serbest radikal oluşumunu engelleyerek çeşitli dokularda oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, oksidatif stres üzerinde propolis ve bileşenlerinin bir antioksidan ve serbest radikal süpürücü olarak önemli bir rolü olduğunu göstermektedir [58].

Propolisin temel antioksidan etkisi pinocembrin ve galangin'den gelmektedir. Propolis içeriğinde bulunan fenolik bileşikler serbest radikallere hidrojen iyonu vererek gıdaları oksidasyondan korurlar. Propolis özellikle et ve balık ürünlerinde doğal antioksidan olarak kullanılabilmektedir. Konu ile ilgili literatürlerde, propolisin lipit oksidasyonunun yavaşlatılmasında rutinde kullanılan sentetik antioksidanlara alternatif bir madde olduğu vurgulanmaktadır. Dolayısıyla, toplam uçucu bazik azot (TVB-N) ve tiyobarbitürik asit (TBA) sayısının azalmasına ve ürünün raf ömrünün uzamasına katkı sağlamaktadır [59,60].

1.1.7. Propolisin farmakolojik özellikleri

Antik çağlardan bu yana, insanlık propolisi farmakolojik ve biyolojik özelliklerinden dolayı pek çok farklı alanda kullanmışlardır. Propolisin bu özelliklerinden dolayı geleneksel tıbbi uygulamalarda kullanılmıştır. Mısırlılar, kadavralarını mumyalamak için propolisin çürüme önleyici özelliğinden yararlanmışlardır. Propolisin tıbbi özelliğini ilk tanıyanlar ise Romalılar ve Yunan doktorlar olmuştur. Antik Yunanistan'da propolis, çeşitli enfeksiyonlar için dezenfektan ve antiseptik olarak

kullanılmıştır. Propolisin kullanımı Orta Çağ'da Arap doktorlar arasında sürdürülmüştür. Savaş alanında askerlerin yaralarının tedavisinde merhem veya krem olarak kullanılmıştır. Propolis kullanımı daha sonra zamanla geliştirilmiştir. Günümüzde propolis ile ilgili araştırmaların geliştirilmesi temel olarak kimya ve kimyasal bileşiminin analiz edilmesine izin veren analitik yöntemlerin geliştirilmesi ile ilişkili olup kimyasal bileşimi 19. ve 20. yüzyıllarda belirlenmiştir [61,62].

Günümüzde propolis ürünleri tablet, kapsül, pastil ve granül gibi çeşitli formlarda bulunmaktadır. Bazı araştırmalara göre propolisin yüksek açlık kan şekeri düzeyini azalttığı ve glukoz seviyesini düzenleyici etki gösterdiği bildirilmiştir [63].

Sinir sistemi organlarından beyin dokusunda gözlenen oksidatif stres akut ve kronik yaralanmalara neden olur ve nöronal hasarın patogenezinde önemli bir rol oynar. Propolis bileşenleri antioksidan enzim aktivitelerini artırarak, yağ peroksidasyonun oluşumunu engeller. Propolis serbest radikal oluşumunu önleyerek, radyasyona maruz kalan beyin dokusunda oksidatif stresi önlediği gözlenmiştir [64].

Propolis toksik olmayan doğal bir üründür. Bu bileşiğe karşı bazı alerji ve dermatit vakaları esas olarak arıcılık işi ile ilgilenenler arasında tanımlanmıştır. Yara iyileşmesinde önemli bir faktör biyofilm oluşumudur. Bir antimikrobiyal ajan olan propolis, biyofilm oluşumunu azaltabilir ve hızlandırılmış iyileşme süreçlerini oluşturabilir. Çeşitli yara modelleri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, propolisin deneysel yara iyileşmesi üzerindeki yararlı rollerini öne sürmüştür. Klinik deney çalışmalarında da onaylanmıştır [65]. Propolisin yaraların yenilenmesini hızlandırdığı, kötü huylu tümör hücrelerinin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. Ayrıca bakterisit ve fungusit olarak da faaliyet göstermektedir. Östrojen reseptörleri üzerinde etkiye sahip olması sebebiyle oldukça düşük seviyede de olsa östrojenik etkiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte sprey ve krem olarak üretilen ürünlerin serviks lezyonlar, kronik vajinitis ve genital patojenler üzerinde de etkili olduğu ortaya konulmaktadır. Yine kalp, dolaşım, bağışıklık ve sindirim sisteminde gelişen hastalıklar ve kanser açısından tedavi edici, karaciğere ilişkin hastalıklar açısından ise önleyici etkilere sahip olduğu belirtilmektedir [66,67,68].

Modern bilim, propolisin insan sağlığı üzerinde büyük etkisi olan sayısız yararlı biyolojik özelliğini keşfetti. Propolisin hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkilerini inceleyen pek çok klinik çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam

etmektedir. Propolis kullanılarak üretilmiş pek çok ürünün farklı hastalıklara da iyi geldiği yapılan araştırmalar sonucunda bilinmektedir. Propolis astım, romatizma, gut, lenfatik ve kan sisteminin iyileştirilmesi, dermatolojik ürünlerde, diş hastalıklarında, kanser, obezite ve bağırsak rahatsızlıklarında da kullanılmaktadır.

1.1.8. Propolisin Yan Etkileri

Klinik çalışmaların ortak sonucunda propolisin yan etkisinin günlük 15 g üzerinde alımlarda gözlendiği sonucu bildirilmiştir. Damla şeklinde kullanılan propoliste (alkol ekstraktı) günde 20 damlaya kadar üç kez alımında 7 gün içinde bazı hastalarda orta şiddette mide bulantısı ve karın üst bölgede ağrı tespit edilmiştir [69].

1.1.9. Propolis kullanımında dikkat edilmesi gerekenler

Propolis bilindik bir zararı olmamakla birlikte bazı durumlarda dikkat edilmesi gerekmektedir.

- Bal gibi arı ürünlerine karşı alerjisi olan kişilerin propolis tüketmeleri sağlık açısından sakıncalı olabilir.
- 2 yaşının altında olan çocuk ve bebekler için propolis önerilmemektedir.
- Hassas vücut tipine sahip olan kişiler için ideal olamayabilir. Propolis kullanmanız halinde ellerde ve vücutta kızarıklıklar, kaşıntı ve deri döküntüleri görülür ise kişinin zaman bırakmadan en yakın sağlık kuruluşuna gitmesi önerilir. Görülen bu durum alerji belirtisi olabilir.
- Astım rahatsızlığı olan kişiler propolis kullanmadan önce doktorlarına danışmalarında fayda olacaktır.
- Kimyasal ilaç kullanan kişilerde propolis kötü etkilere nende olabilir. Propolis kullanmadan önce uzman tavsiyesi gerekebilir.
- Hamilelik ve emzirme döneminde kullanımından kaçınmak gerekebilir.
- Alkol ile propolis kullanan kişilerde mide bulantısı ve kusma gibi sorunlar görülebilir.

1.1.10. Propolis Ekstraksiyonu

Propolis antiinflamatuar, antioksidan, antitumoral, antimikrobiyal özelliklerini birlikte bulunduran farmasötik biyoaktif bir doğal arı ürünüdür. Yapısının reçinemsi olmasından

dolayı propolis çeşitli çözücüler ile hazırlanıp ekstrakları kullanılmaktadır. Ham propolisten en yüksek seviyede yararlanabilmek için farklı çözücüler kullanılarak propolis ekstraktları hazırlanmaktadır. Sıvı veya katı bir karışımdan bir veya daha fazla bileşiğin bir çözücü yardımıyla ayrılması olarak tanımlanan ekstraksiyon işlemi dimetilsülfoksit, su, zeytinyağı, metanol gibi çeşitli çözücüler kullanılarak yapılmaktadır. Çözünme işlemi, bir maddenin çözücü içerisinde dağılması olarak tanımlanmaktadır ve çözünen ile çözücünün benzer özellikte olması ile meydana gelmektedir [92].

Literatürde farklı çözücülerle hazırlanan propolisin biyolojik aktivitesinin ya da kimyasal yapısının karşılaştırıldığı araştırmalar bulunmaktadır. Endonezya'nın Sulawesi bölgesinde Trigona sp. arılarından elde edilen propoliste propilen glikol, etanol, su, fındık yağı ve zeytinyağı kullanarak fenolik madde içeriğini Pujirahayu ve arkadaşları belirlemişlerdir. Araştırma sonucunda flavonoid içeriği zeytinyağı, etanol, propilen, glikol ve fındık yağında sırasıyla; 0.20, 0.22, 0.55, 0.33 ve 0.25mg bulunmuştur. Elde edilen ürün miktarı ise aynı sırayla 14.22, 14.06, 15.88 ve 14.22 mgGAE/100 g olarak tespit edilmiştir [93].

Bitkisel yağlarda propolisin uygun metotlarla çözümlendirilmesinin sağlık açısından önemi hem de endüstrilerde kullanılmasından hem de kullanılan çözücünün sağladığı ek faydalardan kaynaklanmaktadır. Çeşitli bitkisel yağlarla ekstrak edilen propolisin anksiyolitik, antimikrobiyal, antidepresan ve antitümöral gibi biyolojik aktiviteleri bilimsel olarak tespit edilmiştir. Ramanauskiene ve arkadaşları Litvanya propolisi zeytinyağı ekstraktının *B. cereus*'a ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini ve vanilin, kumarik asit ve ferulik asit bileşiklerinin baskın olduğunu belirlemişlerdir [94].

Diğer bir farklı çalışmada ise; propolisin yağ ekstraktının, depresyonun ve anksiyetenin giderilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği ve propolis zeytinyağı ekstraksiyonunun (OEP) merkezi sinir sistemi üzerine antidepresan, stimulan ve anksiyolitik etki gösterdiği belirtilmiştir. Propolisin zeytinyağı ekstraktı ile ilgili yapılan klinik bir araştırmada ise bal- propolis zeytinyağı ekstraktı ve balmumunun topikal uygulamasının oral mukozit üzerine etkili olduğu kanıtlanmıştır [95]

Zeytinyağı bazlı propolis ekstraktlarının kalitatif bileşiminin karşılaştırılması, daha düşük polariteye sahip zeytinyağı ilavesi kullanılarak daha farklı bileşiklerin ekstrak

edilebileceğini göstermektedir. PEG ilavesi ve yüksek sıcaklığın etkisi, ekstraktlardaki toplam fenolik bileşik miktarını istatistiksel olarak önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. HPLC analizi, bu yöntemin fenolik asitlerin başarılı bir şekilde ekstraksiyonuna olanak tanıdığını göstermektedir [96]. Etanolik olmayan propolis ekstraktlarının yeterli miktarda fenolik bileşiğe sahip olduğunu, ama Brezilya propolisinin soya fasulyesi ve kanola yağı özlerinin, su-etanol özlerinden daha düşük antiradikal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır [97]. Zeytinyağı ekstraktı yapımında etanol dışında solventler de kullanılmıştır. Farklı çözücüler içeren ticari propolis özleri üzerinde çalışılmış ve sonucunda yağ preparasyonunun geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca gliserin solüsyonu gram-pozitif bakterilere çok düşük inhibisyon göstermiştir; propilen glikol ve etanol çözeltileri, mayalara karşı iyi etki göstermiştir [98].

1.2. Antikoagülan

Antikoagülan tedavi tıptaki en yaygın uygulamalardandır [70]. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmayan) heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), fondaparinuks, K vitamini antagonistleri (varfarin), direk etkili oral antikoagülanlar (DOAK) (dabigatran, rivaroksaban, apixaban, edoksaban) olarak sıralanır ve venöz tromboemboli, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom gibi çeşitli klinik durumlarda ve invazif kardiyak prosedürler sürecinde tromboz oluşumunun önlenmesi ve tedavisi amacıyla kullanılırlar [71,72].

1.2.1. Antikoagülanların Tarihçesi

İlk antikoagülan olan Heparin 1916'da Jay McLean tarafından bulunmuştur. Varfarinin keşif süreci ise hayvanların beslenmesinde kullanılan tatlı yonca silajının sığırlarda kanlı hastalığa yol açması ile başlamıştır. Philadelphia'daki bir askerin kendini d-CON markası altında satılan warfarin olarak bilinen ticari bir fare yemi ile zehirlemesi ile devam etmiştir. Yaşanan bu olaylar sonrasında Wisconsin Üniversitesi biyokimyacısı Karl Paul Link tarafından yapılan literatür taramaları ve deneyler sonrası K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini engelleyen varfarini 1950'lerin başlarında izole etmesi ile sonuçlanmıştır [73].

1972 yılında tedavi esnasında kanama komplikasyonlarının görülmüş olması tıpta huzursuz bir ortam oluşmasına neden olsa da 1982 yılında PTZ (Protrombin zamanı), INR (International Normalized Ratio) testinin keşfi ile bu problem az da olsa önlenerek

geliştirilmiş ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) bu testlerin, güvenli ilaç uygulaması açısından izlem aracı olarak laboratuvarlarda kullanılmasını önermiştir ve bunlar beraber antikoagülan ilaçların tedavilerde kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır [74,75].

1.2.2. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan ilaçlar PTE tedavisinde yeni oluşabilecek trombüsü ve dolayısıyla var olan trombüs yükünün artmasını önler. Pıhtılaşma kademesindeki bir veya daha fazla adımı inhibe eden çeşitli ajanları içerir. Mekanizmaları, doğrudan enzimatik inhibisyon, antitrombine bağlanarak dolaylı inhibisyon ve K vitaminine bağlı faktörlerin karaciğerde sentezlerini ve kalsiyum bağlanma özelliklerinin modifikasyonunu önlemek üzere değişik şekillerde sağlanmaktadır. Standart heparin (SH), DMAH, DOAK, fondaparinuks, danaparoid ve VKA temel antikoagülan ajanlardır [76].

Trombozun önlenmesi ve tedavisi için antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar ve fibrinolitikler olmak üzere üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Antikoagülanlar ilaçlar tromboemboli riski olan birçok tanıda trombozu önlemek için yalnız veya antiplatelet ve fibrinolitik ilaçlar ile kombine edilerek kullanılabilir [77].

1.2.3. Oral Antikoagülan [OAK] İlaçlar ve Yan Etkileri

Trombüs gelişiminİ, büyümesini ve kanın pıhtılaşmasını azaltarak fibrin birikimini önlerken büyük ölçüde yan etkiye sahip riskli ilaçlar gurubu olarak antikoagülan ilaçlardan bahsedilmektedir [78]. Oral antikoagülan tedavi (OAT), derin ven trombozu, akut koroner sendromlar, iskemik inme, atrial fibrilasyon (AF), pulmoner emboli ve protez kalp kapakçıkları olan hastaların geniş bir spektruma sahip olan tromboembolik olaylardan korunma ve tedavisinde hayati önem taşımaktadır [79,80,81].

Trombüs gelişimi, damar bütünlüğünün bozulması veya damar endotel hücrelerin uyarılması sonucun da pıhtılaşma sisteminde rol alan doku faktörü trombositlerin etkilenen bölgeye yerleşmesi ile oluşmaktadır. Bu süreçte oluşan trombüsü önlemek için kullanılan ilaçlara verilen isimdir. OAK ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonunu değil etkinliğini ve sentezini bozarak etki gösterir [82]. Pek çok ilaç, kimyasal yapıları gibi farklı faktörlerin yanında, bireysel özellikler nedeniyle de yaşamı tehlikeye sokabilecek yan etkilere sahiptirler. Antikoagülan grubu ilaçlar yan etkilerin çokca gözlenlendiği ilaç grubudur. Bu doğrultu da FERS'in (Adverse Evert Reporting System, Yan Etki Raporlama Sistemi) raporlarını inceleyen bir çalışmada ABD (Amerika

Birleşik Devletleri)'de, 1993-2006 yılların da kanama durumuyla acile gelen 9766 bireyin, 8415'inin antikoagülan ilaç kullandığı ve bunların 999'unun vefat ettiği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da gözlemlendiği gibi oral antikoagülan kullanan kişilerde kanama riski göz ardı edilemeyecek kadar önemli olan bir yan etkidir [83].

Oral antikoagülan ilaçlar, K vitaminine bağımlı nonenzimatik bir faktör (antikoagülan faktör) olarak adlandırılan protein S'nin (protein C'nin kofaktörü) ve protein C'nin ve yine K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) sentezini ve aktivasyonunu bozarak antikoagülan etki gösterirler [84,85]. Antikoagülan ilaçların en önemli yan etkisi kanamadır. Kanama dışında bir diğer önemli komplikasyonu ise trombositopenidir. Trombositopeniyi önlemek amacıyla Heparin tedavisi sırasında trombosit sayımı yapılmalı ve hızlıca erken OAK tedaviye geçilmelidir [86]. Kanama ve trombositopeninin yanında antikoagülan ilaçların; gastrointestinal sistemde gaz, hiperkalemi, hipersensitive, karın krampları, diyare, tat duyusunda değişim, bulantı, kusma, osteoporoz, ciltte sararma, soğuk algınlığı, yorgunluk, ateş, alopesi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, eozonofili, agranülositoz, lökopeni, nefropati, ürtiker ve dermatit gibi yan etkileri bulunmaktadır [87,88,89,90,91].

Tablo 1. Pıhtılaşma Mekanizmasına Etki Eden İlaç Grupları

ANTİKOAGÜLANLAR	**ANTİPLATELETLER**	**TROMBOLİTİKLER**
Direk trombin inhibitörleri *****Argatroban *****Bivaluridin *****Dabigatran *****Hirudin	COX İnhibitorleri *****Aspirin *****Diğer NSAİD grubu	Plazminojen aktivatörleri *****Reteplaz *****Streptokinaz *****Tenekteplaz *****Doku plazminojen aktivatörü
İndirekt trombin inhibitörleri *****DMAH[Dalteparin Enoksaparin] *****Fondaparisnuks *Fraksiyone olmayan heparin	GBII2b/IIa İnhibitörleri *****Abcixvimab *****Eptifibatide *****Tirofiban	
Direk Xa inhibitörleri	P2Y12 İnhibitörleri	

*Apixaban	*Cangrelor
*Betriksaban	*Clopidogrel
*Edoksaban	*Prasugrel
*Rivoroksaban	*Ticagrelor
	*Ticlopidine
Vitamin K Antagonistler	Fosfodiesteraz İnhibitörleri
*Varfarin	*Cilostazol
*Asenolkoumarol	*Dipyridamole
*Fluindione	

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Propolis

Zeytinyağı ve etanol bazlı propolis (%30 ham propolis) Nutral Therapy firmasından (Teknopark, Kayseri) temin edildi. Denemede kullanılan propolisi tipi kavak tipi propolisti (*Populus nigra* L.)

2.2. Hayvanlar

Çalışmada Wistar albino rat (n=112, 280-380 g) Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden tenin edildi. Hayvanlar kontrollü ortamda (24 ± 2 °C ve %60 ne) 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde barındırıldı. Musluk suyuna ve standart yiyeceklere ücretsiz erişim sağlandı. Tüm prosedürler, Ulusal Sağlık Enstitüleri (ABD) ve Helsinki Deklarasyonu tarafından kabul edilen Laboratuar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Kılavuz İlkelerdeki tavsiyelere tam olarak uyulmuştur. Son uygulamadan altı saat sonra sıçanlara ketamin hidroklorür, 50 mg/kg im/ip ve %2 ksilazin hidroklorür ile anestezi uygulandı; 10 mg/kg im/ip servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen ötenazi için biyokimyasal analiz için dokular çıkarıldı. Hayvanların acı çekmesini en aza indirmek için gerekli tüm çabalar gösterildi. Bu çalışmanın deney protokolü Kayseri Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK) tarafından onaylanmıştır (Etik kurul kararı no: 05.03.2020-19-144).

2.3 Deneme Düzeni

Her grupta 8 rat kullanıldı. Deneme gruplarına kullanılan ürünler gavaj ile bir ay boyunca verildi.

1. Grup: Kontrol
2. Grup: Zeytinyağı
3. Grup: Etanol

4. Grup: Zeytinyağı bazlı propolis
5. Grup: Etanol bazlı propolis
6. Grup: Warfarin
7. Grup: Dabigatran
8. Grup: Apixaban
9. Grup: Zeytinyağı bazlı propolis + Apixaban
10. Grup: Etanol bazlı propolis + Apixaban
11. Grup: Zeytinyağı bazlı propolis + Warfarin
12. Grup: Etanol bazlı propolis + Warfarin
13. Grup: Zeytinyağı bazlı propolis + Dabigatran
14. Grup: Etanol bazlı propolis + Dabigatran

2.4. Kan ve doku örneklerinin toplanması

Deneme sonunda tüm hayvanlarda hafif eter anestezisi altında kalpten kuru ve heparin kaplı tüplere kan örnekleri alındı. Daha sonra sıçanların belirli dokuları (kalp, karaciğer) eksize edildi. Toplanan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum ayrıldı. Santrifüj sonrası heparinize tüplerde oluşan peletlerden lökositler ve trombositler uzaklaştırıldı. Kalan eritrosit tabakası, üç kez fosfat tamponlu salinle yıkandı ve eşit hacimde bu solüsyonla seyreltildi. Eksize edilen dokular önce yağ ve diğer dokulardan uzaklaştırıldı ve kanın temizlenmesi için deiyonize su ile +4 °C'de yıkandı. Dokular, önceden pH 7.4 ile hazırlanan fosfat tamponu (1:4) kullanılarak homojenleştirildi. 20.000 rpm'de 1 saat santrifüjlendikten sonra süpernatan toplandı.

2.5. Biyokimyasal analiz

Deneme sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinde biyokimyasal analizlerde aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri Johnson & Johnson etiket kitleri ve Vitros 750 model otoanalizör kullanılarak belirlendi. Ayrıca INR değerleri analiz edildi. S-Serumdaki biyokimyasal parametrelerin ölçümü için analizör kullanıldı ve ölçümler spektrofotometrik olarak yapıldı.

2.6. Histolojik Prosedür

Deney sonunda sıçanların kalp ve karaciğer dokuları hızlı bir şekilde çıkarılarak %10'luk formaldehit solüsyonuna alındı. Tespit solüsyonunda bekletilen dokular yıkanarak artan alkol serilerinden (%50, %70, %96, absolut alkol x 3) geçirildi. Daha sonra ksilen solüsyonlarında bekletilen dokular 65 °C'lik etüvdeki eriyik parafine alındı. Dokulara bloklama işlemi yapıldıktan sonra 5 μm'lik kesitler alınarak lamlara yayıldı.

Bu kesitlerde Hematoksilen Eozin (HE) boyaması gerçekleştirilerek kalp ve karaciğer dokusunda histopatolojik değerlendirme gerçekleştirildi.

2.7. Hematoksilen Eozin (HE) boyama prosedürü

Kalp ve karaciğer kesitleri etüvde bekletilerek fazla parafini uzaklaştırıldı. Sırasıyla ksilen ve alkol solüsyonlarından geçirilen kesitler suyla yıkandı. Önce Hematoksilen boya solüsyonunda (10 dk) bekletilen kesitler akan musluk suyunda yıkandı. Daha sonra Eozin solüsyonuna (6 dk) bekletildi. Tekrar suyla yıkanan kesitler alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek kapatılarak incelendi. Kalp dokusu histolojik kesitleri kardiyomyosit disorganizasyonu, eozinofilik kardiyomyosit bakımından değerlendirilirken karaciğer kesitleri hepatosit sitoplazma dejenerasyonu, hepatosit disorganizasyonu ve sinüzoidal disorganizasyon bakımından değerlendirilerek uzman bir histolog tarafından skorlandı. Skorlama 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olacak biçimde gerçekleştirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı.

2.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Graphpad Prism 7 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için D'Agostino Pearson normallik testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen grupların analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı belirlemek için Dunn’s çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Veriler, median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BÖLÜM

BULGULAR ve TARTIŞMA

Kalp dokusu Kontrol grubu ve ZYP gruplarında kardiyomyosit hücrelerin dizilimi, sitoplazma ve hücre çekirdeği bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Diğer deney gruplarında ise kalp dokusu kesitleri kardiyomyositlerin organizasyonu ve ödem olduğu belirlenen eozinofilik kardiyomyositler bakımından değerlendirildi. Kalp dokusu kesitleri incelemesi sonucu yapılan skorlamaya ait Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Bu analiz sonuçlarına göre kardiyomyosit disorganizasyonunda gruplar arası istatistiksel farklılık Kontrol ile Api grubu, Kontrol ile EEP+Api grubu, ZYP grubu ile Api grubu ve ZYP grubu EEP+Api grubu arasında istatistiksel farklılık (0.0047) bulundu ($p<0.05$). ZYP+Api ile War grubu arasında ve War grubu ile EEP grubu arasındaki istatistiksel farklılık belirlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile War grubu arasında ve ZYP grubu ile War grubu arasındaki istatistiksel farklılık belirlendi ($p<0.01$).

Deney gruplarının bazı alanlarında kardiyomyosit hücrelerinin homojen sitoplazmasının farklılık göstererek daha eozinofilik boyandığı tespit edildi. Tüm gruplara ait preparatlar eozinofilik kardiyomyosit varlığının yoğunluğuna göre değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla War grubunda artış olduğu gözlendi ve istatistiksel farklılık bulundu ($p<0.05$). Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla Api grubunda da artış gözlendi ve istatistiksel farklılık olarak bulundu ($p<0.05$). Api grubuna kıyasla EEP+Dab grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ve EEP+War grubunda ise ($p<0.01$) olarak belirlendi.

Karaciğer dokusu kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesine göre Kontrol grubu ve ZYP gruplarında hepatosit hücre yapısı ve dizilimi bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Hepatosit kordonları arasında düzenli sinüzoidal kapiller damarlar yerleşim göstermekteydi. Deney gruplarına ait kesitler incelendiğinde bazı alanlarda bulunan hepatositlerin hücre sitoplazmasında belirgin eozinofili kaybının olduğu,

hücrenin hacimsel olarak büyüdüğü gözlendi. Gruplar arasındaki hepatosit sitoplazma dejenerasyonu değerlendirildiğinde Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla Dab grubunda ($p<0.05$) ve Api grubunda ($p<0.01$) artış olduğu belirlendi. Dab grubuna kıyasla ZYP+War grubu, EEP grubu, EEP+War grubunda ($p<0.05$) bir azalmanın yanı sıra EEP+Dab grubunda ise azalma olduğu belirlendi ($p<0.05$). Api grubuna kıyasla ZYP+War grubu, EEP grubu ve EEP+War grubunda, EEP+Dab grubunda ise azalma olduğu belirlendi ($p<0.05$).

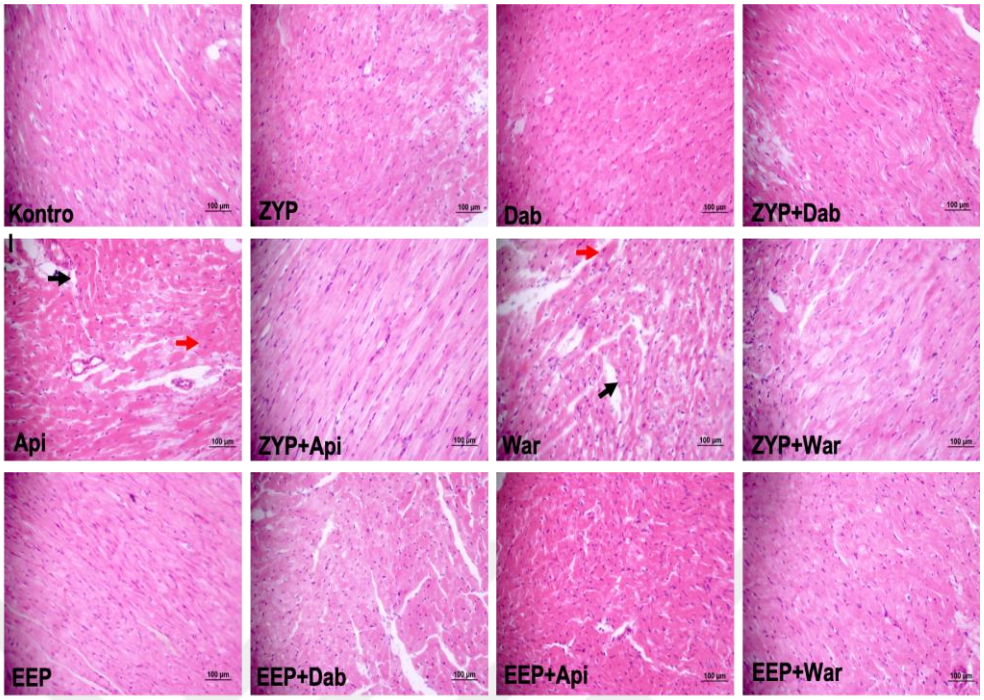
Karaciğer kesitlerinde klasik lobül yapılanmasına göre merkezi venden perifere doğru dizilim gösteren ışınsal yerleşimli hepatosit hücre kordonlarındaki dizilimin bozulduğu belirlendi. Gruplar arasındaki hepatosit disorganizasyonu değerlendirilerek istatistiksel analizi yapıldı. Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla Dab grubunda artış Api grubunda ise artış gözlendi ($p<0.05$). Dab grubuna kıyasla EEP+Api ve EEP+War gruplarında azalma gözlendi ($p<0.05$). Api grubuna kıyasla EEP+Api ve EEP+War gruplarında azalma gözlendi($p<0.05$).

Hepatosit hücre konrdonları arasında yerleşim gösteren sinüzoidal kapiller damarlarında deney gruplarında disorganize olduğu belirlendi. Skorlama sonuçlarına göre Kontrol grubu ve ZYP grubuna kıyasla Dab grubunda artış olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ve ZYP grubuna kıyasla Api grubunda da artış olduğu belirlendi ($p<0.05$). Dab grubuna kıyasla EEP grubu ve EEP+Dab grubunda oranında bir düzelme olduğu gözlendi ($p<0.05$). Aynı şekilde Dab grubuna kıyasla EEP+Api grubu ve EEP+War grubundaki düzelme olarak belirlendi ($p<0.05$).

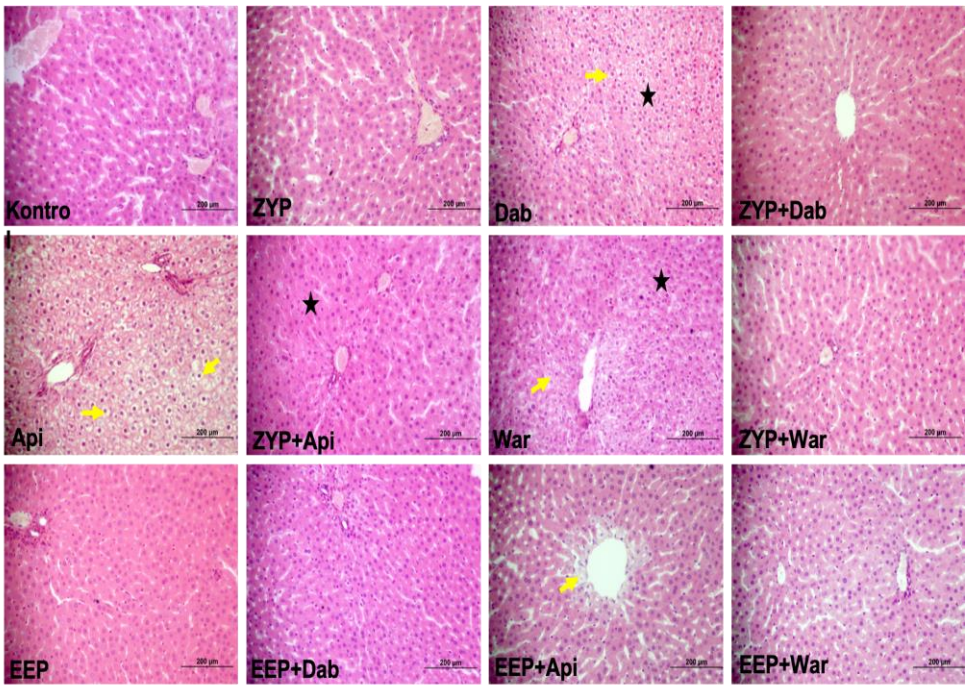
Tablo 2. Kalp ve karaciğer dokusuna ait histopatoloji skorlamasına ait sonuçlar.

	Kontrol	**ZYP**	**Dab**	**ZYP+Dab**	**Api**	**ZYP+Api**	**War**	**ZYP+War**	**EEP**	**EEP+Dab**	**EEP+Api**	**EEP+War**	***p***
Kardiyomyosit disorganizasyonu	0(0-0)	0(0-0)	1(0-1)	1(1-1)	1(1-2)	0(0-1)	2(1-3)	1(0-2)	0(0-1)	1(1-1)	1(1-2)	1(0-1)	0.0001
Eozinofilik kardiyomyosit	0(0-0)	0(0-0)	1(0-1)	0(0-1)	2(1-2)	1(0-1)	1(1-2)	1(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0.0001
Hepatosit sitoplazma dejenerasyonu	0(0-0)	0(0-0)	2(1-3)	1(0-2)	2(1-3)	1(1-2)	1(0-2)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	0(0-1)	0.0001
Hepatosit disorganizasyonu	0(0-0)	0(0-0)	2(1-3)	1(0-1)	2(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0.0001
Sinuzoidal disorganizasyon	0(0-0)	0(0-0)	2(2-3)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0.0001

Veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. p <0.05 anlamlı kabul edildi. Kısaltmalar: ZYP; zeytinyağı bazlı propolis, Dab; dabigatron, War; Warfarin , Api; Apixaban, EEP; etanol bazlı propolis, E; etanol



Şekil 8. Tüm gruplara ait kalp dokusu HE boyama. Kardiyomyosit disorganizasyonu (siyah oklar) ve eozinofilik kardiyomyositler (kırmızı oklar) gösterilmektedir. Skala bar 100 µm. Kısaltmalar: ZYP; zeytinyağı bazlı propolis, Dab; dabigatron, War; Warfarin , Api; Aixaban, EEP; etanol bazlı propolis, E; etanol



Şekil 9. Tüm gruplara ait karaciğer dokusu HE boyaması. Hepatosit sitoplazma dejenerasyonu (sarı oklar), hepatosit ve sinüzoidal disorganizasyon (yıldız) gösterilmektedir. Skala bar 200 µm. Kısaltmalar: ZYP; zeytinyağı bazlı propolis, Dab; dabigatron, War; Warfarin , Api; Aixaban, EEP; etanol bazlı propolis, E; etanol

Tablo 3. Tüm grupların LDH, AST ve ALT değerleri

Gruplar	**LDH**	**AST**	**ALT**
Kontrol	567.5±45 ^{ab}	71.5±9 ^{a}	45.8±4^{ab}
Api	1040.3±61^{abc}	216.3±11^{abc}	61.6±7^{ab}
WAR	362.2±71^{a}	84.7±8^{a}	46.7±3^{ab}
DAB	1752.8±360^{bcd}	214±28^{abc}	44.3±3^{ab}
ZY	538.2±55^{ab}	89±2^{a}	44.8±1^{ab}
E	1407.8±295^{abcd}	251.3±65^{abc}	44±3^{ab}
ZYP	602±92^{ab}	115.6±10^{ab}	49±5^{ab}
EEP	1017.6±29^{abc}	242.1±37^{abc}	44±5^{ab}
ZYP+Api	399.2±31^{a}	94±10^{a}	38±3^{a}
EEP+Api	2137.2±309^{cd}	328.4±3^{c}	55.8±3^{ab}
ZYP+WAR	395.2±17^{a}	87±4^{a}	36±2^{a}
EEP+WAR	987.1±193^{abc}	142±12^{abc}	34.6±1^{a}
ZYP+DAB	646.0±85 ^{ab}	147.3±12^{abc}	44.6±4^{ab}
EEP+DAB	2467.4±597^{d}	323.4±15^{bc}	71.8±20^{b}
P	**0.001***	**0.001***	**0.013***

Grupların LDH verileri değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0.001$). Gruplar arasında en düşük LDH enzim aktivitesinin Warfarin, ZYP+WAR ve ZYP+Api verilen gruplarda olduğu ve bu değerlerin kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ZY, ZYP ve ZYP+DAB grupları arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Api, EEP, EEP+WAR grupları arasında ise fark görülmemektedir ($p>0.05$) ama bu gruplar kontrol grubuna göre daha yüksek LDH değerine sahip olmuşlardır. E grubuna bakıldığında LDH değerinin kontrolden yüksek olduğu görülmektedir, bununla birlikte EEP+Api ve EEP+DAB bakıldığında ise LDH değerinin kontrol grubundan tamamen farklı

olduklarını görülmüştür. Grupların hepsine bakıldığında gruplar içerisindeki en yüksek değerin EEP+DAP grubunda olduğu görülmüştür.

ZYP değerine bakıldığında tek başına verilen ZYP değeri 602±92 bulunurken, ZYP+WAR grubunun 395.2±17 değerinin diğer gruplara göre en düşük LDH değerine sahip olduğu görülmüştür. ZYP+Api grubunun 399.2±31 olan LDH değeride düşük gözlemlenmiştir fakat ZYP+DAB grubunun LDH değerine bakıldığında 646.0±85 diğer ZYP gruplarından yüksek olduğu belirlenmiştir.

Api grubuna bakıldığında tek başına verildiğinde 1040.3±61 olan değerin, ZYP+Api ile verildiğinde LDH değerinin 399.2±31 olduğu gözlemlenmiş ve değerdeki ciddi düşme gözlemlenmiştir. EEP+Api grubuna bakılığında ise LDH değerinin 2137.2±309 son derece yükseldiği belirlenmiştir.

WAR grubunda bakıldığında ise 362.2±71 değerinin tüm gruplar içerisindeki en düşük LDH değeri olduğu belirlenirken, EEP+WAR grubunda ise 987.1±193 olan LDH değerinde yükselme olduğu görülmektedir. EEP+WAR grubuna kıyasla ZYP+WAR gurubunun LDH değerinin 395.2±17 kendini koruduğu ve düşük olduğu saptanmıştır.

DAP grubuna bakıldığında LDH değerinin 1752.8±360 olduğu ve yükseldiği belirlenmiştir. ZYP+DAB grubunda ise LDH değeri 646.0±85 olarak bulunmuş ve düştüğü gözlemlenmiştir. EEP+DAB grubunda ise diğer tüm gruplara göre en yüksek LDH değeri 2467.4±597 saptanmıştır

Grupların AST verileri değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatiksel olarak önemli derecede farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0.001$). Gruplar arasında en düşük AST enzim aktivitesinin Warfarin, ZYP+WAR, ZY ve ZYP+Api verilen gruplarda olduğu ve bu değerlerin kontrol grubuna daha yakın değerler olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında WAR, ZY, ZYP+Api ve ZYP+WAR grupları arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Api, DAB, E ve ZYP grupları arasında fark görülmemektedir.

EEP+WAR ve ZYP+DAB grupları arasında da farklılık görülmemiştir. EEP+Api grubu ise kontrol grubuna göre en yüksek AST değerine sahip grup olarak belirlenmiştir.

Api grubu 216.3±11 değerine sahipken ZYP+Api grubunun AST değeri 94±10 düşmüş kontrol grubuna daha yakın bir değer aldığı belirlenmiştir. EEP+Api grubunun AST değeri ise 328.4±3 yükselme gösterdiği öğrenilmiştir.

WAR grubu 84.7±8 değeri ile kontrol grubuna en yakın grupdur. ZYP+WAR grubunda ise AST 87±4 değeri belirlenerek yükselişe yada düşüşe geçmemiştir. EEP+WAR grubuna bakıldığında 142±12 yükselme gözlemlenmiştir.

DAB grubu 214±28 değeriyle kontrol grubuna göre yüksektir. ZYP+DAB grubuna bakıldığında 147.3±12 değeriyle AST değerinin düştüğü belirtilmiştir. EEP+DAB grubu ise diğer DAB gruplarından farklı olarak en yüksek 323.4±15 AST değerine sahip olduğu belirlenmiştir.

ZYP grubu 242.1±37 AST değerine sahipken, ZYP+Api grubu 94±10 değeri ile düştüğü belirlenmiş ve kontrol grubuna daha yakın olduğu gözlemlenmiştir. ZYP+WAR grubu ise 87±4 AST değeri ile düştüğü ve kontrol grubuna yakın olduğu saptanmıştır. ZYP+DAB grubu ise diğer ZYP gruplarına göre 147.3±12 AST değeri ile yükseldiği belirlenmiştir

EEP grubu ise 115.6±10 değeri ile kontrol grubuna göre yüksektir. EEP+Api grubu ise 328.4±3 AST değeri ile tüm gruplara göre en yüksek değere sahip olduğu bulunmuştur. EEP+WAR grubuna bakıldığında 142±12 AST değeri ile WAR grubuna göre yüksek olduğu öğrenilmiştir.

Grupların ALT verileri değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiki olarak önemli derecede farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.013$). Gruplar arasında en düşük ALT enzim aktivitesinin EEP+WAR, ZYP+WAR, ZYP+Api, ZYP+DAB, EEP, E, ZY ve DAB verilen gruplarda olduğu ve bu değerlerin kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ZYP+DAB, EEP, E, ZY, DAB, WAR, EEP+Api, ZYP,

Api grupları arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. ZYP+Api, ZYP+WAR ve EEP+WAR grupları ise kontrol grubuna göre daha düşük değer sahip oldukları görülmektedir.

Api grubu ALT değeri 61.6±7 kontrol grubuna göre daha yüksek değere sahipken , ZYP+Api grubu 38±3 ALT değeri kontrol grubuna daha düşük değere sahip olduğu

bulunmuştur. EEP+Api grubu ALT değeri ise kontrol grubuna göre yüksek bir değere sahiptir.

WAR grubu ALT değeri 46.7±3 kontrol grubuna yakın bir değerken, ZYP+WAR grubunun değeri 36±2 ile kontrol grubundan daha düşük bir değere sahip olduğu bulunmuştur. EEP+WAR grubu ALT değeri 34.6±1 olarak bulunmuş ALT değeri en düşük olan grup olduğu belirlenmiştir.

DAB grubu ALT değerinin 44.3±3 kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. ZYP+DAB grubunun ALT değerinin 44.6±4 olduğu bulunmuş DAP ve kontrol grubu ile aynı olduğu belirlenmiştir. EEP+DAB grubunun ALT değerinin 71.8±20 olduğu belirlenmiş bu değerin tüm gruplar içerinde en yüksek ALT değeri olduğu saptanmıştır.

ZYP grubunun ALT değerinin 49±5 kontrol grubuna yakın olduğu belirlenmiş bununla beraber ZYP+Api grubunun değeri 38±3 olarak bulunmuş kontrol grubundan düşük olduğu belirlenmiştir. ZYP+WAR grubunun ALT değeri 36±2 olarak saptanmış ve kontrol grubundan düşük olduğu belirlenmiştir. ZYP+DAB grubunun ALT değeri 44.6±4 olarak belirlenmiş ve kontrol grubuna yakın değere sahip olduğu öğrenilmiştir.

EEP grubunun ALT değeri 44±5 olarak bulunmuş kontrol grubundan düşük olduğu belirlenmiştir. EEP+Api grubuna bakıldığında ALT değeri 55.8±3 olarak bulunmuş kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. EEP+WAR grubunun ALT değeri 34.6±1 olarak bulunmuş tüm grupların en düşük değeri olduğu öğrenilmiştir. EEP+DAB grubunda ise ALT değerinin 71.8±20 olduğu bulunmuş en yüksek değer olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Tüm grupların PT INR, PT(SEC) ve AKTİF PTT değerleri

Gruplar	PT INR	PT (SEC)	AKTİF PTT
Kontrol	0.9±0.01	9.8±0.05[ab]	15±0.03
Api	2.65±170	10.07 ±0.10[ab]	16±0.10
WAR	0.92±0.01	10.02±0.10[ab]	15±0.04
DAB	1±0.01	11.1±1.09[ab]	16±0.83
ZY	0.91±0,006	9.94±0.09[ab]	85±63.9
E	0.88±0.003	11.52±0.77[ab]	17±0.57
ZYP	0.91±0.103	9.7±0.05[a]	21±0.28
EEP	1.04±0.07	9.86±0.33[ab]	21±0.39
ZYP+Api	0.91±0.02	9.92±0.03[ab]	18±2.8
EEP+Api	1±0.01	10.6±0.20[ab]	18±0.28
ZYP+WAR	0.91±0.005	9.7±0.09[a]	15±0.03
EEP+WAR	1.22±0.006	13.4±0.11[b]	15±0.03
ZYP+DAB	0.92±0.01	10.02±0.08[ab]	19±2.05
EEP+DAB	0.91±0.005	9.88±0.07[ab]	21±0.33
P	**0.07**	**0.001***	**0.189**

Grupların PT INR verilerini değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiki olarak önemli derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.07$). Gruplar arasında en düşük PT INR değerinin E grubu olduğu ve bu değerin kontrol grubundan daha düşük olduğu öğrenilmiştir. WAR, DAB, ZY, ZYP, EEP, ZYP+Api, EEP+Api, ZYP+WAR, EEP+WAR, ZYP+DAB, EEP+DAB değerlerinin birbirine ve kontrol grubuna yakın değerler olduğu belirlenmiştir. Tüm grupların aksine Api değerinin kontrol grubundan da tüm gruplardan da yüksek bir değere sahip olduğu saptanmıştır.

Grupların PT(SEC) verilerini değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiki olarak önemli derecede farklılık gösterdiği öğrenilmiştir [$p<0.001$]. ZYP ve ZYP+WAR gruplarının en düşük değere sahip olduğu ayrıca tüm gruplardan da düşük olduğu öğrenilmiştir. EEP+WAR grubunun ise tüm gruplardan daha yüksek bir değere sahip olduğu belirlenmiştir.

Api grubu PT(SEC) değeri 10.07 ±0.10 bulunmuş ve kontrol grubuna yakın bir değer olduğu saptanmıştır. ZYP+Api grubu değeri 9.92±0.03 belirlenmiş olup kontrol grubuna yakın bir değer saptanmıştır. EEP+Api grubu değeri 10.6±0.20 belirlenmiş kontrol grubuna yakın bir değer olarak belirlenmiştir.

WAR grubu PT(SEC) değeri 10.02±0.10 olarak belirlenmiş olup kontrol grubuna yakın bir değer oluğu öğrenilmiştir. ZYP+WAR grubu değeri 9.7±0.09 olarak bulunmuşdur. EEP+WAR grubu PT(SEC) değeri 13.4±0.11 olarak belirlenmiş tüm grupların içerisindeki en yüksek değer olduğu öğrenilmiştir.

DAB grubu PT(SEC) değeri 11.1±1.09 olarak bulunmuş ve kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir. ZYP+DAB grubu değeri 10.02±0.08 olarak bulunmuş olup kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir. EEP+DAB grubu değeri 9.88±0.07 olarak bulunmuş olup kontrol grubuna yakın olduğu öğrenilmiştir.

ZYP grubu PT(SEC) değeri 9.7±0.05 tüm gruplar içerisindeki en düşük değer olduğu saptanmıştır. ZYP+Api grubunun değerinin ise 9.92±0.03 olduğu bulunmuş kontrol grubuna yakın olduğu belirlenmiştir. ZYP+WAR grubunun PT(SEC) değeri 9.7±0.09 olarak hesaplanmış ve kontrol grubundan düşük olduğu öğrenilmiştir. ZYP+DAB grubunun değeri 10.02±0.08 olarak belirlenmiş ve kontrol grubundan yüksek olduğu öğrenilmiştir.

EEP grubu PT(SEC) değeri 9.86±0.33 olarak bulunmuş kontrol grubuna yakın olduğu belirlenmiştir. EEP+Api grubu değeri 10.6±0.20 olarak belirlenmiştir kontrol grubunda yüksek olarak öğrenilmiştir. EEP+WAR grubu değeri 13.4±0.11 olarak bulunmuştur tüm grupların içerisinde en yüksek değere sahip olan grup olarak belirlenmiştir. EEP+DAB grubu değeri 9.88±0.07 olarak belirlenmiş kontrol grubuna yakın olarak bulunmuştur.

Grupların AKTİF PTT verilerini değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiki olarak önemli derecede farklılık gösterdiği öğrenilmiştir ($p<0.189$). ZY grubunun değerinin 85±63.9 olduğu belirlenmiştir tüm grupların içerisinde en yüksek değere sahip olduğu bulunmuştur. EEP+WAR ve ZYP+WAR grubunun 15±0.03 değerinde olup kontrol grubu ile aynı olduğu belirlenmiştir. ZY grubu hariç diğer tüm grupların değerleri bir birine yakın olduğu saptanmıştır.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Propolis, bal arılarının çeşitli bitki salgılarından, tomurcuklarından ve ağaç kabuklarından toplayarak, tükürük bileşimleriyle harmanlayıp oluşturduğu doğal bir üründür [92].

Propolis, doğal antioksidanlar olarak adlandırılan ve sağlık açısından çok fonksiyonlu bir bileşen olmasından dolayı, çalışılan en gözde gruplar arasındadır [93]. Propolisin sağlığa katkıları çok önceki zamanlara dayanmakta ve her geçen yıl önemi artmaktadır. İçeriğindeki zengin bileşenler sayesinde biyolojik aktivitesi hakkında bilgi sahibi olunmasıyla, hastalıkları iyileştirmede bazı ilaç ve takviyelerinde günümüzde kullanımına çokça rastlanmaktadır [94].

Farklı bitkisel yağlar ile ekstrakt edilen propolisin biyokaktivitesinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak ürün miktarı kullanılan çözücünün özelliğine göre değişmektedir. Buna bağlı olarak Endonezya bölgesinde yapılan bir çalışmada arılardan elde edilen propolisin farklı kimyasallar ile ekstraksiyonu yapılmış, en yüksek ürün verimi etanol ekstraktında en düşük düzeydeki ürün verimi ise zeytinyağı ekstraktından elde edildiği görülmüştür [95]. Zeytinyağı ekstraktlı propolis ile yapılan bir klinik araştırmadaysa ballı propolis zeytinyağı ekstraktının kullanılmasının oral mukozite efektif olduğu bulunmuştur [96]. Doğal zeytinyağı çok sayıda fenolik bileşik, karoten ve E vitamini gibi antioksidan özellikte bileşiklere sahiptir [97]. Türkiye'de üretilen işlem görmemiş zeytinyağının antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuar, vasoprotektifgibi insan için faydalı çok sayıda özellikleri ispatlanmıştır [98]

Arı ürünleri ile ilgili henüz antikoagülan çalışması yapılmamıştır.

Çalışmamızda en yüksek LDH enzim aktiivtesi Api, E, EEP, EEP+Api gruplarında gözlenmiştir. Bu sonuç bize etanol bazlı propolisin Apixaban ile birlikte kullanıldığında karaciğer enzimlerinden olan LDH enzim aktivitesini önemli oranda yükseltebileceğini

göstermektedir. Benzer yükselme kontrol grubu ile kıyaslandığında AST ve ALT enzim aktivitelerinde görülmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada ise Warfarin kullanan hastalarda etkin INR değerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla, İstanbul'da bir yüksek ihtisas eğitim ve araştırma hastanesinin kan alma polikliniğine INR değerini takip etmek için kan örneğiveren hastaların (n=120) katılımı ile yapılan bu araştırmada; bireylerin yarısından fazlasının (%55.8) kadın ve yaş ortalamalarının 60.275±10.625 olduğu, çoğunluğunun çalışmadığı (%78.3) ve gelirinin giderine denk olduğu (%75), tamamına yakınının sosyal güvencesinin (%91.7) olduğu, yarısından fazlasının başka kronik hastalıklarının bulunduğu (%66.7), başlıca varfarin kullanma nedeninin en fazla oranla derin ven trombozu (%35.8) olduğu saptanmıştır. Bireylerin tamamı ilaç kullanımına ilişkin eğitim aldığını ve eğitimi doktorun verdiğini (%99.2) bildirmiştir. Aort ve mitral kapak replasmanı uygulananların çoğunluğunun (%76.20) ve diğer nedenlerle varfarin kullananların yarısına yakınının (%45.77) etkin INR değeri açısından kontrolsüz hasta grubunda bulunduğu saptanmıştır [99].

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise varfarin kullanan 66 hastada ortalama K vitamini alımı 161,3 μg / gün (31,3 μg / gün-616,6 μg / gün) olarak belirtilmiştir. K vitamini alımının yüksek olduğu grupta (> 195,7 μg / gün) düşük olduğu gruba göre (<126,5 μg / gün) daha düşük INR düzeyi gözlenmiştir [100]

.

5. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma bitkisel kökenli bir takviye gıda olan propolisin antikoagülant ilaçlar ile birlikte kullanımı hakkında literatüre katkı sağlamaktır. Çalışma da bakılan karaciğer dokusu kesitlerinin gruplar arasında farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Grupların PT INR verilerini değerlendirdiğimizde; kontrol grubu ile kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıkların istatistiki olarak önemli derecede farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.07$).

En yüksek LDH enzim aktivitesi Api, E, EEP, EEP+Api gruplarında gözlenmiştir. Bu sonuç bize etanol bazlı propolisin Apixaban ile birlikte kullanıldığında karaciğer enzimlerinden olan LDH enzim aktivitesini önemli oranda yükseltebileceğini göstermektedir. PT açısından ZYP ve ZYP+WAR en düşük PT değerine sahipken EEP+WAR en yüksek PT değerine sahip bulunmuştur ($p<0.01$). Gruplar arasında PT INR ve Aktif PTT değerleri açısından istatistiki olarak önemli fark tespit edilmemiştir ($p<0.05$). Karaciğer dokusu kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesine göre Kontrol grubu ve ZYP gruplarında hepatosit hücre yapısı ve dizilimi bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Gruplar arasındaki hepatosit sitoplazma dejenerasyonu değerlendirildiğinde Kontrol ve ZYP grubuna kıyasla Dab grubunda ($p<0.05$) ve Apixaban grubunda ($p<0.01$) artış olduğu belirlendi. Kalp dokusu Kontrol grubu ve ZYP gruplarında kardiyomyosit hücrelerin dizilimi, sitoplazma ve hücre çekirdeği bakımından normal histolojik görünüme sahipti. Diğer deney gruplarında ise kalp dokusu kesitleri kardiyomyositlerin organizasyonu ve ödem olduğu belirlenen eozinofilik kardiyomyositler bakımından değerlendirildi. Sonuç olarak propolisin etanol ekstraktının antikoagülan ilaçlarla kullanımında dikaktli olunması gerektiği belirlendi.
Karaciğer enzimleri INR değerlei ve histopatolojik analizler değerlendirildiğinde etanol ile birlikte etanol bazlı propolisin antikoagülan ilaçlarla dikkatli kullanılmaması gerektiği sonucuna varıldı. Bununla birlikte zeytinyağı bazlı propolisin incelenen

değerler açıısndan kontrol grubuna yakın değerlere sahip olduğu tespit edildi. Antikoagülan kullanan hastalar zeytin yağı bazlı propolis kullandıklarında sorun yaşamadıkları gözlenirken , etanol bazlı propolisin antikoagülan ilaçlarla kullanımının uygun olmadığı belirlenmiştir. Literatür de çalışmamıza ait başka bir çalışma ve benzer bir çalışma bulunmamakladır. Yaptığımız çalışma bu konuda yapılacak tüm çalışmalara öncülük edecektir. Bir kalp hastası antikoagülan kullanıyorsa kesinlikle alkol bazlı propolis kullanmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Silveria, M.A.D., De Jong, D., Berretta, A.A., dos Santos Galvao, E.B., Riberio, J.C., Cerqueira-Silva, T., Amorim, T. C., da Conceiçao, L. F. M. R., Gomes, MM. D., Teixeira, M. B., de Sauza, S.P., dos Santos, M.H.C.A., San Martin, R.L.A., de Oliveira Silva, M., Lirio, M., Moreno, L., Sampaio, J.C.M., Mendonça, R., Ultchak, S.S., Amorim, F.S., Ramos, J.G.R., Batista, P.B.P., da Guarda, S.N.F., Mendes A.V.A., de Hora Passos, R., Efficancy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021.
2. Osés SM, Pascual-Maté A, Fernández-Muiño MA, López-Díaz TM, Sancho MT, Bioactive properties of honey with propolis. **Food Chem**, 2016, Vol. 196, p.1215-1223.
3. Agüero MB, Svetaz L, Sánchez M, Luna L, Lima B, López ML, Zacchino S, Palermo J, Wunderlin D, Feresin GE, Tapia A., Argentinean Andean propolis associated with the medicinal plant Larrea nitida Cav. (Zygophyllaceae), 2011.
4. Krell, R., Value-Added Products from Beekeeping, Fao Agricultural Services Bulletin, 1996, No. 124, Chapter 3, Pollen.
5. Kumova, U., Korkmaz A., Avcı, B.C., Ceyran, G., Önemli bir arı ürünü, propolis, **Uludağ Arıcılık Dergisi**, 2002, Cilt 2, Sayı 2, s.10-24.
6. Doğan, N. Ve Hayoğlu, İ., Propolis ve Kullanım Alanları. HR.Ü.Z.F. Dergisi, 2012, Cilt 16, Sayı 3, s.39-48.
7. Münstedt, K. And Zygmunt M., Propolis-Current And Future Medical Uses. **Am. Bee J.,** 2001, Vol. 141, p.507-510.
8. Stanger, M.J., Thompson, L.A., Young, A.J., Lieberman, H.R., Anticoagulant activity of select dietary supplements. Nutr. Rev., 2012, Vol. 70, p.107–117.
9. Palta, S., Saroa, R., Palta, A., Overview of the coagulation system. **Indian J. Anaesth**, 2014, p.515-523.
10. Pallister CJ, Watson MS, *Hematoloji*. Filiz Yayıncılık. S., 2010, s.336-347.
11. Walsh, P.N., Platelet coagulation-protein interactions. **Semin. Thromb. Hemost,** 2004, p.461-471.

12. Rao, A.K., Congenital disorders of platelet signal transduction and secretion. In: Rao, 2012.
13. Kumar, V.A., Wickremasinghe, N.C., Shi, S., Hartgerink, J.D., Nanofibrous snake venom hemostat. **ACS Biomater Sci. Eng.,** 2015, Vol. 1, p.1300-1305.
14. Robertson, L., Ghouri, M.A., Kovacs, F., Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment.Cochrane Database Syst., 2008, Rev. 8.
15. Hansen, M.L., Sorensen, R., Clausen, M.T., Fog-Petersen, M.L., Raunso, J., Gadsboll, N.,Gislason, G.H., Folke, F., Andersen, S.S., Schramm, T.K., Abildstrom, S.Z., Poulsen,H.E., Kober, L., Torp-Pedersen, C., Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation.Arch. **Intern. Med.** 2010, Vol. 170, p.1433-1441.
16. Sorkun, K., Türkiye'nin Nektarlı Bitkileri, Polenleri ve Balları. Palme Yayınları, 2008, Ankara, s.1-3.
17. Castaldo, S., Capasso, F., Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia,** 2002, Vol. 73, p.1-6.
18. Rojczyk, E., Klama-Baryła, A., Łabuś, W., Wilemska-Kucharzewska, K., & Kucharzewski, M., Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. **Journal of Ethnopharmacology**, 2020, p.262.
19. Burdock, G.A., Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). Food and Chemical Toxicology, 1998, Vol. 36, p.347-363.
20. Kutluca, S., Genç, F, Korkmaz, A., Propolis. Samsun İl Tarım Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şube Müdürlüğü, 2006, Samsun.
21. Özan, F., Propolis'in Kırık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006, Sivas.
22. Santos, V.R., Gomes, R.T., Mesquita, R.A.D., Moura, M.D.D., França, E.C., Aguiar, EGD., Naves, M.D., Abreu, J.A.S., Abreu, S.R., Efficacy of Brazilian Propolis Gel For The Management Of Denture Stomatitis: A Pilot Study. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to**

Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2008, Vol. 22, p.1544-1547.

23. Kumova, U., Korkmaz A., Avcı B.C., Ceyran G., Önemli bir arı ürünü: propolis. **Uludağ Arıcılık Dergisi**, 2002, Cilt 2, Sayı 2, s.10-24.
24. Şahin, Ö., & Aydın, A., Kültürel, Gastronomik ve Turistik Değer: Muğla'da Arıcılık ve Özel Muğla Arıcılık Müzesi Örneği. **Türk Turizm Araştırmaları Dergisi,** 2021, Cilt 5, Sayı 1, s.459-473.
25. Ecem Bayram N., Gençay Çelemli Ö., Sorkun K., Cevahir Öz G., Salih B., Determination of ort compounds in some Turkish propolis. **Mellifera** ,2013, Vol. 13, p.3-9.
26. Yonar, M.E., Propolisin Genel Özellikleri ve Balıklarda Kullanımı. **Türk Tarım- Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi**, 2017, Cilt 5, Sayı 9, s.1015-1023.
27. Hepburn H.R., Kurstjens S.P., On the strength of propolis (bee glue). **Naturwissenschaften**, 1984, Vol. 71, p.591-592.
28. Krell R., Beeswax and Propolis (For Pleasure and Profit). International Bee Research Association, UK, 1998.
29. Shehu, A., Ismail, S., Rohin, M. A. K., Harun, A., Aziz, A. A., Haque, M., Antifungal properties of Malaysian Tualang honey and stingless bee propolis against Candida albicans and Cryptococcus neoformans**. Journal of Applied Pharmaceutical Science,** 2016, Vol. 6, p.44-50
30. Bianchi, E.M., The preparation of the tincture, the soft extract, the ointment, the soap and other propolis – based products. Apiacta, 1995, p.3-4-56-62.
31. Doğaroğlu, M., Modern Arıcılık Teknikleri. Anadolu Matbaa & Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 1999 , s.296.
32. Özkök, A., Sorkun K., Apiterapi'de kullanılan önemli arı ürünlerinden: Bal, polen ve propolis. Teknik Arıcılık, 2001, Sayı 72, s.4-10.
33. Kuropatnicki, A.K., Szliszka E. Ve Krol W., Historical aspects of propolis research in modern times. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,** 2013. ID 964149, p.11.
34. Vagish-Kumar LS., Propolis in dentistry and oral cancer management. **North American journal of medical sciences,** 2014, Vol. 6, p.250-259.

35. Karlıdağ, S. K. Ve Genç, F., Farklı Balarısı (Apis Mellifera) Irk ve Yöntemleri ile Üretilen Propolis Örneklerinin Reçine Miktarları. **Uludağ Arıcılık Dergisi,** 2007, Cilt **7,** Sayı 2, s.52-58.
36. Kutluca, S., Propolis Üretim Yöntemlerinin Koloni Performansı ve Propolisin Kimyasal Özellikleri Üzerine Etkileri. Ulusal Tez Merkezi (Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Zootekni ABD), Erzurum, 2003.
37. Wagh, V.D., Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. Advances in Pharmacological Sciences, 2013.
38. Kumova, U., Korkmaz A., Avcı B.C., Ceyran G., Önemli bir arı ürünü: propolis. **Uludağ Arıcılık Dergisi**, 2002, Cilt 2, Sayı 2, s.10-24.
39. Durán, N., Marcato, P., Buffo, C., De Azevedo, M. Ve Esposito, E., Poly (εcaprolactone)/propolis extract: microencapsulation and antibacterial activity evaluation. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2007, Vol. 62, p.287-290.
40. Donadieu Y., La propolis, Editions Maloine, Paris, 1979.
41. Gişan K., Propolis ve Propolisi Ayrıştırma, 2018.
42. Coşkun, P., Propolisin Gıda Endüstrisinde Koruyucu Olarak Kullanılma İmkanları. Uluslarası Gıda, **Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi (IJFAA**), 2021, Cilt 1, Sayı 1, s.8-18.
43. Bankova V., Dyulgerov A.L., Popov S., Marekov N.A., GC-MS study of the propolis phenolic constituents, Z.**Naturforsch,** 1987, Vol. 42, p.147-151.
44. Greenaway, W., Scaysbrook, T., Whatley, F.R., The composition and plant origins of propolis: areport of work at Oxford, Bee World, 1990, p.107-118.
45. Greenaway, W., May, J., Scaysbrook, T., Whatley, F.R., Identification by gas chromatography-mass spectrometry of 150 compounds in propolis. Z.**Naturforsch**, 1991, Vol. 46, p.111-121.
46. Garcia-Viguera, C., Composition of propolis from two different Spanish region, Z.Naturforsch, 1992, Vol. 47, p.634-637.
47. Selçuk Ö., Aydın L., Bal Arılarında Bulunan Diğer Zararlı Artropodlaru, Arı Drg. Şubat 2013 / U. Bee J. February 2013, Sayı 13, s.33-40.
48. Bouzahouane, H., Ayari, A., Guehria, I., Riah, O., Propolis: Antimicrobial activity and chemical composition analysis. **J Microbiol Biotechnol Food Sci,** 2021, Vol. 10, p.3211.

49. Siqueira ABS, Rodriguez LRNDA, Santos RKB, Marinho RRB, Abreu S, Peixoto RF, Gurgel BCdV. Antifungal activity of propolis against Candidaspecies isolated from cases of chronic periodontitis. **Braz Oral Res,** 2005, Vol. 29, p.1-6.
50. Orsolic, N., Basic, I., Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. **Journal of Ethnopharmacology**, 2003, Vol. 84, p.265-273.
51. Çoşkun, Z., Bazı propolis fenoliklerinin hıv-1 revers transkriptaz ile moleküler interaksiyonu: moleküler docking (kenetlenme) çalışması. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon , 2011.
52. Bankova V., Recent trends and important developments in propolis research. Evidence-based Complementary and Alternative, **Medicine,** 2005, Vol. 2, p.29-32.
53. Sforcin JM., Bankova V., Propolis: Is there a potential ort he development of new drugs? Journal of Ethnopharmacology. **Elsevier Ireland Ltd**, 2011, Vol. 133, p.60-253.
54. Anjum SI., Ullah A., Khan KA., et al.,Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 2019, Vol 26, p.703-1695.
55. Mirzoeva O, Grishanin R, Calder P. 1997. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. **Microbiological research**, 1997, p.46-152-239.
56. Mirzoeva OK., Grishanin RN., Calder PC., Antimicrobial Action of Propolis and Some of Its Components: The Effects on Growth, **Membrane Potential and Motility of Bacteria Microbiological Research,** 1997, p.152-239-246.
57. Hepşen, İF., Tilgen F., Er H., Propolis: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı. **Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi**, 1996, Cilt 3, Sayı 4, s.386–391.
58. Grange, JM., Davey RW., Antibacterial Properties of Propolis (Bee Glue). **Journal of the Royal Society of Medicine**, 1990, p.83-159-160.
59. Braakhuis, A., Evidence on the health benefits of supplemental propolis. **Nutrients,** 2019, p.2705.

60. Anjum SI., Ullah A., Khan KA., et al., Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 2019, p.703-1695.
61. Pobiega K, Kraśniewska K, Gniewosz M., Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality–A review. **Trends in food science & technology,** 2019, p.53-62-83.
62. Zabaiou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, Lobaccaro, JA., Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. **Chem Phys Lipids**, 2017, p.207-214-222.
63. Oryan A., Alemzadeh E., Moshiri A., Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. **Biomed Pharmacother**, 2018, p.469-483.
64. Köksal B., Streptozotozin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda propolisin öğrenme ve bellek üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2011.
65. Noori, A. L., Al Ghamdi, A., Ansari, M. J., Al-Attal, Y., Al-Mubarak, A., Salom, K., Differences in composition of honey samples and their impact on the antimicrobial activities against drug multiresistant bacteria and pathogenic fungi. **Archives of Medical Research**, 2013, p.307-316.
66. Oryan, A., Alemzadeh, E., Moshiri, A., Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. **Biomedicine Pharmacotherapy**, 2018, p.469-483.
67. Şahinler N, Arı Ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. **Mustafa Kemal Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi**, 2000, Sayı 5, s.139–148.
68. Song SY., Jin C., Jung KJ., Park E., Estrogenic Effects of Ethanol and Ether Extracts of Propolis. **Journal of Ethnopharmocogy**, 2002, p.82-89–95.
69. Kutluca S, Genç F, Korkmaz A., Propolis. Samsun Valiliği İl Tarım Müdürlüğü, Samsun, 2008.
70. Crowther MA, Warkentin TE., Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood. 2008, p.4871.
71. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh

ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004, p.28-401.

72. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004, Suppl 3, p.338-400.
73. Barbarić, M., Mišković, K., Bojić, M., Lončar, M. B., Smolčić-Bubalo, A., Debeljak, Ž., Medić-Šarić, M., Chemical composition of the ethanolic propolis extracts and its effect on HeLa cells. **Journal of Ethnopharmacology,** 2011, p.772-778.
74. Rajagopalan, R., 2018. Distillations/a-study-in-scarlet. Mart 15, 2022 tarihinde Science Historiy of İnstitute**: https://www.sciencehistory.org/distillations/a-study-in-scarlet adresinden alındı.**
75. Ansell, J., Hirsh, J., Dalen, J., Bussey, H., Anderson, D., Poller, L., ... & Matchar, D. Managing oral anticoagulant therapy. **Chest,** 2001, p.22-38s.
76. Campbell JC, Sefton M. Discharge teaching about patient retention of knowledge. **Home Healthcare Nurse,** 2010, p.74-366.
77. Kearon, C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest,** 2008, p.454-545.
78. Hart, BM., Ferrell, SM., Motejunas MW., Bonneval, CA., Cornett, DM., Urman RD., ve Kaye, AD. New anticoagulants, reversal agents, and clinical considerations for perioperative practice. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology,** 2018, p.166-178.
79. Köksal, A.T, Avşar G. Oral antikoagülan ilaç kullanan hastalar antikoagülan tedavi ile ilgili ne biliyor ve ne yapıyor?, Bir kardiyoloji servisindeki hastaların değerlendirilmesi. **Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi**, Aralık 2015, s.137.
80. Haznedaroğlu, İC., Antikoagülan Tedavi: Genel Bakış. **Dahili Tıp Bilimleri Dergisi,** 2005, Sayı 12, s.4-10.
81. Öngen, Z., Yaşlı hastalarda antikoagülan tedavi ve yeni oral antikoagülan ilaçların kullanımı. Turk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2017, Sayı 45, s.86-88.

82. Wong, PYH., Schulman, S., Woodworth, S., et al., Supplemental patient education for patients taking oral anticoagulants: systematic review and meta- analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2013, Number 13, p.491-502.
83. Alay, M., Demir, C., Atmaca, M., Esen, R., Dilek, İ., Oral antikoagülan tedavi seyrinde kanama komplikasyonu ile gelen hastaların değerlendirilmesi. **Van Tıp Dergisi,** 2011, Sayı18, s.9-14.
84. Wysowski, D.K, Nourjah, P, Swartz, L., Bleeding complications with warfarin use. **American Medical Association**, 2007, p.167-1414.
85. Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., Halperin, JL., American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association AHA/ACC foundation guide to warfarin therapy. **Circulation**, 2003, p.711-1692.
86. Porter, B. The Role of the Advanced PracticeNurse in Anticoagulation AACN Clinical, 2002, p.221.
87. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., Mcmurray, JJV., Ponikowski, P., Poole-Wilson, PA., et al. ESC Guidelines fort he diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.**European Journal of Heart Failure**, 2008, Number 4, p.933-989
88. Aşiret, GD., Özdemir, L., Antikoagülan ilaçların güvenli kullanımında hemşirenin sorumlulukları. **Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi**, Sayı 3, 2012, s.58-68.
89. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2015.
90. Baş, DF.,Topçuoğlu, MA., Arsava, EM., Yeni antikoagülanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme, **Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases**, Sayı 19, 2013, s.35-45.
91. Demir, M., Tekgündüz, E., Antitrombotik ve antikoagülan kullanım ilkeleri, **Trakya Univ Tip Fak Derg**, Sayı 1, 2010, s.69-73.
92. Sforcin, JM., Biological properties and therapeutic applications of propolis. Phytotherapy Research, 2016, p.894-905.
93. Gómez-Caravaca AM, Gómez-Romero M, Arráez-Román, D., Segura-Carretero A., FernándezGutiérrez, A., Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. **J Pharm Biomed Anal**, 2006, p. 1220.

94. Braakhuis, A., Evidence on the health benefits of supplemental propolis. Nutrients, 2019, p.2705.
95. González-Correa, J.A., Navas, M.D., Muñoz-Marín, J., Trujillo, M., FernándezBolaños, J., De La Cruz, J.P. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 2008, p. 7872–7876.
96. Abdulrhman, M., Elbarbary, N.S., Amin, D.A., Ebrahim, R.S. Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil–Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Pilot Study. **Journal Pediatric Hematology and Oncology**. 2012, p.3-29-41-47.
97. Waterman, E., Lockwood, B. Active Components and Clinical Applications of Olive Oil. **Alternative Medicine Review**. 2007, p.331-342.
98. Visioli, F., Caruso, D., Grande, S., Bosisio, R., Villa, M., Galli, G., Sirtori, C., Galli, C. Virgin Olive Oil Study (VOLOS), vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. **European Journal of Nutrition.** 2004, p.121-127.
99. Karakaya, E., İstanbul warfarin kullanan hastalarda etkin INR değerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi ,Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2017, s.76.
100. Kim, K. H., Choi, W. S., Lee, J. H., Lee, H., Yang, D. H., & Chae, S. C. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. **Thrombosis & Haemostasis,** 2010, p.104-755.

ÖZGEÇMİŞ

1.KİŞİSEL BİLGİLER

Ad – Soyad **:** Hatice KARAKAYA

Uyruğu :T.C.

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

2.1. YÜKSEK LİSANS BİLGİLERİ

2.1.1 Enstitü **:** Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Anabilim Dalı/Programı **:** Tarımsal Biyoteknoloji (Y.L.)

2.2. LİSANS BİLGİLERİ

2.2.1 Okul Adı **:** Erciyes Üniversitesi (Ziraat Mühendisliği **)**

Bölüm Adı **:** TarımsalBiyoteknoloji

Mezuniyet Tarihi **:** 01.02.2017

Şehir **:** Kayseri / TÜRKİYE

2.2.2 Okul Adı **:** Anadolu Üniversitesi (İşletme Fakültesi)

Bölüm Adı **:** İşletme

Mezuniyet Tarihi **:** 01.03.2021

Şehir **:** Eskişehir / TÜRKİYE

2.3. ÖNLİSANS BİLGİLERİ

2.3.1 Okul Adı **:** Selçuk Üniversitesi Sarayönü MYO

Bölüm Adı **:** Gıda Teknolojisi

Mezuniyet Tarihi **:** 15.07.2011

Şehir **:** Konya / TÜRKİYE

2.4. BİLGİSAYAR BİLGİLERİ

Windows , World , Excel , Power Point (orta düzey)

Donanım (orta düzey)

MS – DOS Komutları (orta düzey)

Microsoft Teams (orta düzey)

Microsoft To Do – Planner (orta düzey)

2.5 SERTİFİKALAR

2.5.1 TS EN ISO 22000:2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi

2.5.2 TS EN ISO 9001 : 2008 Kalite Yönetim Sistemi

2.5.3 Türk Halk Oyunları Yöre Oyunları Öğreticisi (26/10/2015)

2.5.4 Dekoratif Ahşap Süsleme (20/01/2015)

2.5.5 Türk Halk Oyunları Kayseri Yöresi (31/05/2015)

2.5.6 İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimi (18/05/2015)

2.5.7 Evonia Sales Specialist (17/12/2022)

2.5.8 3dexperience Desing Roles (06/01/2022)

2.5.9 Enovia Sales Professional (22/12/2022)

2.5.10 Collaborative Business Innovator 2021x(13/12/2022)

2.5.11 Collaborative Business Innovator 2021x(10/12/2022)

2.5.12 Structural Designer Sales Specialist (27/12/2022)

2.5.13 Structural Performance Engineer (21/01/2022)

2.5.14 Process Assessment Specialist (21/01/2022)

2.5.15 Business Intelligence Sales (18/02/2022)

2.5.16 Fluid Dynamics Engineer Fmk Sales Specialist (07/01/2022)

2.5.17 Social Selling Mastery Specialist (07/01/2022)

2.5.18 Customer Center Specialist

2.5.19 Sales Onboarding (28/03/2022)

2.5.20 Electrical Specialist (30/03/2022)

2.5.21 Delmia I Works Sales (10/03/2022)

2.5.22 Structural Mechanics Engineer Sales (10/03/2022)

2.5.23 Structural Performance Engineer And Structural Mechanics Engineer Tech Sales (10/10/2022)

2.5.24 Prospecting Specialist

2.6 STAJ YAPTIĞI YERLER

2.6.1 Trakya Birlik Entegre Tesisleri Laboratuarı

Çorlu / TEKİRDAĞ - 2011

2.6.2 Salim Ekinci Lokum Ve Cezerye

KONYA - 2010

2.6.3 Konya Selçuk Üniversitesi Sarayönü MYO Gıda Teknolojisi Laboratuarı

Sarayönü / KONYA – 2009

2.6.4 Kayseri Seyrani Ziraat Araştırma Birimi

Kayseri -2015

2.7 İŞ DENEYİMİ

2.7.1 Boğaziçi A.Ş / KiptaşEsenyurt 5. Etap Site Yönetimi Aidat Takip Ve Muhasebe (İSTANBUL/ 2013)

2.7.2 MEB Devali Anadolu Lisesi / Kimya Öğretmenliği

(Develi/KAYSERİ 2014)

2.7.3 MEB İbrahim Tennuri Orta Okulu / Fen ve Teknoloji Öğretmenliği

(Eskişehir Bağları / KAYSERİ 2014)

2.7.4 Deniz Bank A.Ş / Tarım Portföy Yöneticisi

(KAYSERİ 2017)

2.7.5 Tekyaz Teknolojik Yazılımlar ve Makine Tic.A.Ş.

(KAYSERİ 2021/çalışmaya devam ediyor)

2.8 PROJELER

2.8.1 TUBİTAK 2209A kapsamında projem kabul görülmüş ve desteklenmiştir.

2.9.1 ZEYTİNYAĞI BAZLI PROPOLİSİN RATLARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİLERİ / ERÜ BAP tarafından desteklenmiştir**.**