

PROPOLİS VE BÖBREĞİ KORUYUCU ETKİSİ

PROPOLIS AND ITS KIDNEY PROTECTIVE EFFECT

Züleyha DOĞANYIĞIT¹

¹ Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Karabük

ÖZET

Propolis bal arıları tarafından çeşitli bitki kaynaklarından toplanan reçineli karışımdır. Propolisin kompozisyonu floral kaynağına bağlı olarak değişir. Genellikle propolis %50 reçine ve bitki balsamı, %30 balmumu, %10 esansiyel yağlar, %5 polen ve %5 diğer çeşitli maddelerden oluşur. Propolis, özellikle etonolik özütleri, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve hepatoprotektif etkileri ile geniş spektrumlu aktivite gösterir. Bu yüzden günümüzde diyet katkısı olarak propolisin kullanımı yaygındır. Propolisin antioksidan, antimutajenik ve immünomodülatör özellikleri onun zengin flavonoid, fenolik asit ve terpenoid içeriklerinden kaynaklanır. Bu derlemede propolisin özellikleri ve böbrek koruyucu etkinliği ile ilgili çalışmalardan bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Propolis, böbrek koruyucu etki, CAPE, krisin

GİRİŞ

Propolis, bal arıları (*Apis mellifera L.*) tarafından bitki ve ağaçların yaprak ve sürgünlerinden toplanan reçineli bir karışımdır. Propolis üretimi için arılar tarafından kullanılan materyal, bitkilerin yara bölgelerinden salgılanan maddeler olabildiği gibi, yapraklardaki lipofilik maddeler ile reçine, müsilaj, zamk gibi maddeler de olabilmektedir. Arılar bu salgıya daha sonra çeşitli enzimlerle polen kaynaklı maddeler de katmaktadırlar (1). Arılar, propolisi kovanlarındaki oyukları kapatmak, kovanın iç duvarlarını sıvamak, kovan girişini davetsiz misafirlere karşı korumak ve kovan içindeki ölmüş istilacıların cesetlerini mumyalamak için kullanırlar (1-4). Ayrıca propolis, kovanın içinin sıcak tutulmasına yardımcı olduğu gibi mikrobiyal kontaminasyona karşı da en iyi savunmayı sağlar (5) ve antiseptik özelliği ile de koloniyi hastalıklardan korur (3).

PROPOLİSİN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Propolis yaşına ve toplandığı alanın coğrafik yapısına, iklimine bağlı olarak koyu sarı, yeşil ve koyu kahverengi

ABSTRACT

Propolis is the general name for the resinous material collected by honeybees from various plant sources. The precise composition of propolis varies depending on its the source. In general, it is composed of 50% resin and vegetable balsam, 30% wax, 10% essential oils, 5% pollen and 5% other various substances. Propolis, particularly ethanol extracts, exhibits a wide spectrum of activities, including antioxidant, antibacterial, antifungal, antiviral and hepatoprotective effects, so that use of propolis as a dietary supplement is now widespread. Anti-oxidative, anti-mutagenic and immunomodulatory properties of propolis is based on its rich flavonoid, phenolic acid and terpenoid contents. This review is about the studies on properties of propolis and its protective effects on the kidney.

Key words: Propolis, kidney protective effects, CAPE, Chrysin

gibi değişik renklerde olabilir (6,7). Genel olarak 60-69 °C arasında erime noktasına sahiptir (8). Düşük sıcaklıklarda sert, kırılabilir özelliğe sahiptir. Propolis eskidikçe rengi koyulaşabilir ve kırılabilir (2). Propolis su ve hidrokarbon çözücülerde düşük, alkollerde ise yüksek oranda çözünürlük gösterir (9).

Propolisin kimyasal bileşimi toplandığı alanın vejetasyonuna bağlıdır (9,10). Propolisin toplanma sezonu da, aynı bölgeden toplanan propolisin kimyasal yapısını etkileyebilmektedir (9,11).

Ham propolisin bileşimi kaynağına göre değişmekle birlikte, genellikle % 45-50 reçine, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden oluşmaktadır (Tablo 1) (3,12-16). Dünyanın değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde 200'den fazla kimyasal bileşik tanımlanmıştır (17). Propolis; polifenoller (flavonoid aglikonlar, fenolik asitler ve onların esterleri, fenolik aldehydler, alkoller ve ketonlar), seskiterpen kinonlar, kumarinler, steroidler, aminoasitler ve inorganik bileşikler gibi çeşitli kimyasal bileşikler içermektedir (10,17). Ayrıca

Tablo 1. Propolisin Kimyasal Bileşimi

Bileşenler	Ana Maddeler	Miktar (%)
Reçine	Flavonoidler	45-55
	Terpenler	
	Kumarinler	
	Fenolik asitler ve esterleri	
Mum ve yağ asitleri	Arılardan veya bitkilerden mum	25-35
	Bitkilerden çoklu doymamış yağ asitleri	
Esansiyel yağlar	Uçucu bileşenler	10
	Proteinler	
Polen	Eser elementler	5
	Serbest aminoasitler	
	Vitaminler (A, B, C, E, PP, vs)	
	Eser elementler (Cu, Mn, Fe, Zn, Al, Ag, Ca, Mg, Co, vs)	
	Ketonlar	
Diğer Maddeler	Laktonlar	5
	Kuinonlar	
	Steroidler	
	Şekerler	

propolisin yapısında pinosembrin, akasetin, krisin, rutin, katesin, naringenin, galangin, luteolin, kamferol, apigenin, mirisetin, kuarsetin gibi flavonoidlerin yanı sıra kafeik asit ve sinnamik asit gibi fenolik asitler de saptanmıştır (10, 17). Bununla birlikte propoliste magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), iyot (I), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve demir (Fe) gibi mineraller ile A, B1, B2, B6, C ve E vitaminleri ile çok sayıda yağ asidi tanımlanmıştır (17). Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanmış propolislerin ana bileşenlerinin naringenin, galangin, krisin, pinobaksin, kuarsetin gibi flavonoidler ve kafeik asit gibi fenolik asitlerden oluştuğu gösterilmiştir (18). Propolis örneklerinden izole edilen bileşiklerin en büyük grubu, bitkiler aleminde oldukça yaygın olan flavonoid pigmentleridir (2,19). Flavonoidler, bitkisel orijinli, düşük molekül ağırlıklı, genellikle flavon çekirdeğine sahip olan bileşiklerdir. Bugüne kadar bitkisel orijinli 4.000 den fazla flavonoid türü tanımlanmıştır. Bitkilerin sahip oldukları renk, koku ve aromalardan da büyük oranda flavonoidler sorumludur (20). Bu bileşikler, sekonder bitki metabolitleri olduğu için, insanlar tarafından sentezlenemezler ve insan diyetinde önemlidir (19).

PROPOLİSİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Propolisin tıbbi özellikleri tarihsel olarak çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Yıllar boyunca propolis insanlar tarafından değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarla propolisin etanolik özütünün antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, antiinflamatuvar, antikarsinogenik, antioksidan, lokal-anestetik ve immünostimülatör özellikler gösterdiği tespit edilmiştir (2). Araştırmalarda en çok kullanılan propolisin etanolik

özütünün, gram pozitiflere daha güçlü olan antibakteriyel (21-24), en fazla *Candida albicans*'a olmakla birlikte *Candida* türleri ve dermatofitlere karşı antifungal (22,25-30), influenza (22), *Herpes simplex* ve reovirüs üzerine antiviral (31), antiinflamatuvar (32, 33), antioksidan (19,22,34-36), nöroprotektif (35), radyoprotektif (37), kardioprotektif (38), hepatoprotektif (17,39), immünostimülatör (40, 41), sitostatik (42), yara iyileşmesi (32,43) ve gastrik ülser üzerine olumlu etki gösterdiği (44) belirlenmiştir. Propolisin yapısında bulunan bileşiklerin biyolojik aktiviteleri Tablo 2'de özetlenmiştir (1, 12, 45, 46).

PROPOLİSİN BÖBREĞİ KORUYUCU ETKİSİ

Böbrekler, çeşitli metabolik artık ürünleri içeren idrarı oluşturur. Su ve elektrolit dengesini sağlayarak osmoregülasyonda, salgıladıkları renin ile kan basıncının düzenlenmesinde görev alırlar (47). Böbrek enfeksiyonları, insanlarda özellikle çocukluk döneminde yaygın olarak görülen ciddi sorunlardan birisidir (48). Sepsiste otoregülasyon mekanizmalarının bozulması enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan sitokinler, tromboz ve kanama, vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon, oksidasyon ve redüksiyon, katabolik ve anabolik aktivite arasındaki dengesizlik ve enzim aktivitelerindeki düzensizlik tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalarla organ fonksiyon bozukluğuna yol açar. İşte bu patolojik koşullar altında da böbrek fonksiyon kaybı meydana gelir (49) Bhardauria (2012) ratlarda alüminyuma (Al) bağlı renal toksiteye karşı propolis ve N-(2-hidroksi etil etilen diamin triasetik asit) HEDTA'nın birlikte uygulanmasının koruyucu etkilerini araştırmıştır (50). Alüminyum

Tablo 2. Propolisin Yapısındaki Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Bileşik	Biyolojik Aktiviteler
Galangin	Anti-inflammatuar, anti-oksidan, anti-viral, anti-bakterial, hepatoprotektif
Kafeikasit fenil esteri (CAPE)	Anti-inflammatuar, anti-bakterial, anti-tümör, hepatoprotektif, anti-kanser
Kafeikasit	Anti-bakterial, anti-fungal, anti-viral, anti-inflammatuar
Krisin	Anti-inflammatuar, anti-viral,
İzopentil ferulat	Anti-viral,
Acacetin	Anti-viral, anti-oksidan, anti-inflammatuar
Pigenin	Anti-viral,
Kaempferol	Anti-viral, anti-ülser
Kuersetin	Anti-viral, anti-bakterial, anti-histamin, anti-ülser, kapiller güçlendirici
Rutin	Anti-viral,
Hesperitin	Anti-ülser
Naringin	Anti-ülser
Pinocembrin	Anti-bakterial, anti-fungal, lokal anestezi
Pinobanksin	Anti-mikrobial, anti-fungal
prenillenmiş p-kumarik	anti-bakterial, sitotoksik
Diterpenik asitler	anti-bakterial, sitotoksik
Kaffeoilkuinik asit türevleri	İmmunomodulator, hepatoprotektif
Dikeafeoilkuinik asit türevleri	Güçlü anti-oksidan
Atrepilin C (Brezilya propolisi)	Anti-tümör
Propol (Brezilya propolisi)	Güçlü anti-oksidan

kalp, böbrekler, karaciğer, beyin, kan ve kemik de dahil olmak üzere bir çok dokuda birikmektedir. Böbrekler dışkılamada idrar atılımıyla alüminyum'u uzaklaştırırlar böylece alüminyum birikiminin önlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Ancak normal atılım süresince böbrekler alüminyumun nefrotoksik etkilerine karşı savunmasız olabirler. Bu çalışmanın sonucunda HEDTA ve propolisin birlikte uygulanmasının histolojik özellikleri koruduğu gibi oksidatif stresi de azalttığı gösterilmiştir (50).

Garoui ve ark. (51), kobalt bağlı renal hasarlara karşı Tunus propolisinin olası koruyucu rolünü ve kobalt'a maruz bırakılan sıçanlardaki biyokimyasal değişiklikleri belirlemek için yaptıkları çalışmada kobalt uygulanan sıçanlarda vasküler konjesyon ve lökosit infiltrasyonu gözlemiş ve propolisin bu etkiyi hafiflettiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre yetişkin ve genç sıçanlarda kobalt nefrotoksitesine karşı propolis erken postnatal dönemde ve gebeliğin son döneminde verildiğinde potansiyel olarak engelleyicidir.

Propolis muhtemel koruyucu etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu propolisin aktif bir bileşeni olan ve son yıllarda halk tıbbında sıklıkla kullanılmakta olan kafeik asit fenil esteri (CAPE) üzerine yoğunlaşmıştır (52). CAPE'in nefroprotektif aktivite gösterdiği son yıllarda yapılan birkaç çalışma ile belirlenmiştir. CAPE'in sıçanlarda cisplatin nefrotoksitesine karşı koruyucu olduğu bildirilmiş (53), ayrıca iskemi/reperfüzyon ile indüklenen böbrek lipid peroksidasyonu ve doku hasarına karşı baskılayıcı olduğu gösterilmiştir

(54,55). Fadilloğlu ve ark. (56), CAPE'in nefroprotektif özelliklerine spesifik olmamakla birlikte CAPE uygulaması ile antioksidan enzim aktivitesinin arttığını rapor etmişlerdir.

Ögetürk ve ark. (57), yaptıkları çalışmada sıçanlarda karbon tetra klorür (CCl₄) ile oluşturulan böbrek hasarına karşı CAPE'nin muhtemel koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Karbon tetra klorür insanlarda hepatotoksitesiteye neden olduğu gibi nefrotoksitesiteye de neden olmaktadır. Bu çalışmada böbrek dokusu histopatolojik olarak değerlendirilmiş kontrol grubundaki sıçanlarda yapısal ve mimari bütünlüğü normal böbrek dokusu gözlenirken CCl₄ verilen gruptaki sıçanlarda özellikle renal kortekste önemli ölçüde morfolojik hasar izlenmiş, medulla üzerindeki etkisi ise daha az olmuştur. Renal kortekste glomerular ve tübüler dejenerasyon, interstitial mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis, peritübüler kan damarlarında vasküler konjesyon gözlenmiş, CCl₄+CAPE uygulanan gruplarda bu histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir.

İskemik böbrek reperfüzyonu aktive olmuş nötrofillerin birikimi ve serbest oksijen radikallerinin salınımıyla oluşan erken iskemik hasarın tehlikeli etkisini arttırmaktadır (52). Miyeloperoksidaz monositlerde de bulunan büyük bir nötrofil proteindir. Nötrofillerde azurofilik granüllerde depolanır ve fagositoz boyunca salınır. Gürel ve ark. (52), renal iskemik reperfüzyon hasarına nitrik oksit (NO) üretimi, nötrofil infiltrasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine α-tokoferol (E vitamini) ve CAPE'in etkilerini belirlemek için yaptıkları

çalışmada CAPE'in intraperitoneal olarak önceden uygulanması doku miyeloperoksidaz aktivitesini önemli ölçüde azaltmıştır (52).

Kobroob ve ark.'nın (58) kadmiyum toksisitesine karşı CAPE'in böbrek mitokondrisi üzerine koruyucu bir etkisi olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında böbrek mitokondri fonksiyonu, ultra yapısı ve oksidatif stres durumu değerlendirilmiştir. Kadmiyuma maruz bırakılan böbrek mitokondrilerinde şişme, membran potansiyelinde bozulma, reaktif oksijen türlerinin aşırı dağılması ve ultra yapıda bozulma gözlenmiştir. Ayrıca mitokondriyal nitrik oksit ve malondialdehit (MDA) düzeylerinde artış gözlenmiştir. Kobroob ve ark. (58), kadmiyum muamelesinden önce CAPE uygulamasının bütün bu etkiyi azalttığını göstermişlerdir.

Fouad ve ark. (59), ratlarda gentamisine bağlı böbrek hasarına karşı naringenin koruyucu bir etkisi olup olmadığını araştırdıkları çalışmada, gentamisin rat böbreklerinde MDA, nitrik oksit, interlökin 8 ve serum kreatinin düzeylerini önemli ölçüde yükseltirken, glutatyon peroksidaz aktivitesini ise ciddi oranda azaltmıştır. Naringenin ise gentamisinin neden olduğu biyokimyasal ve histolojik doku hasarını önemli ölçüde azaltmıştır.

Sonuç olarak herhangi bir nedenle oluşan böbrek hasarına karşı propolis ya da CAPE, naringenin, krisin gibi propolisin aktif bileşenlerinin böbrek üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu görülmektedir. Özellikle propolisin protektif etkisi ön plana çıkmaktadır. Bu etkinin bilhassa propolisin ve aktif bileşenlerinin antioksidan ve anti inflamatuvar kapasitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bunun etki mekanizması hala tam olarak belirlenememiştir. Bu konuda araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73: 1-6
2. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food and Chemical Toxicology* 1998; 36: 347-363
3. Sforcin JM. Propolis and the immune system: A review. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 113: 1-14.
4. Santos FA, Bastos E, Abra M, et al. Brazilian propolis: Physicochemical properties, plant origin and antibacterial activity on periodontopathogens. *Phytotherapy Research* 2003; 17: 285-289.
5. Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, et al. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytotherapy Research* 2008; 22: 1256-1263.
6. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, et al. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 72: 239-246.
7. Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, et al. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 80: 67-73.
8. Woo KS, Park JS. Eucalyptus propolis beverages with their composition and effects. In Mizrahi A, Lensky Y. (Eds), *Bee Products Properties, Applications and Apitherapy* Plenum Press New York 1997; pp 125-128.
9. Doğanyigit Z. Endotoksemi Oluşturulmuş Sıçanlarda Propolisin Karaciğer Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 2012, ss 21-22.
10. Marcucci MC. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995; 25: 83-99.
11. Bankova V, Boudourova-Krasteva G, Popov S. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *Journal of Essential Oil Research* 1998; 10: 693-696.
12. Schmidt JO. Bee Products Chemical Composition and Application in Mizrahi. A, Lensky Y. (Eds). *Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy* Plenum Press, New York 1997; pp 15-26.
13. Szczêsna T. Concentration of selected elements in honeybee-collected pollen. *Journal of Apicultural Science* 2007; 1: 5-13.
14. Szczêsna T. Protein content and amino acids composition of bee-collected pollen originating from Poland, South Korea and China. *Journal of Apicultural Science* 2006; 2: 91-99.
15. Carpes ST, Beghini R, Alencar SM, et al. Study of preparations of bee pollen extracts, antioxidant and antibacterial activity. *Ciência e Agrotecnologia Lavras* 2007; 6: 1818-1825.
16. Cuesta A, Rodriguez A, Esteban MA, et al. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & Shellfish Immunology* 2005; 18: 71-80.
17. Doganyigit Z, Ozturk Kup F, et al. Protective effects of propolis on female rats histopathological, biochemical and genotoxic changes during LPS induced endotoxemia. *Phytomedicine* 2013; 20: 632-639
18. Kuru O, Toksoy F, Acikel CH, et al. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe* 2007; 13: 140-145.
19. Jaspica Ivona I, Mornar A, Debeljak Z, et al. In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 110: 548-554.
20. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13: 572-584.
21. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, et al. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 64: 235-240.
22. Moreno MIN, Isla MI, Cudmani NG, et al. Screening of antibacterial activity of amaiche del valle (Tucuman, Argentina) propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 68: 97-102.

23. Sforcin JM, Fernandes JA, Lopes CAM, et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 73: 243-249.
24. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, et al. Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46: 1302-1309.
25. Cafarchia C, de Laurentis N, Millilo MA, et al. Antifungal activity of apulia region propolis. *Parassitologia* 1999; 4: 587-590.
26. Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, et al. Antifungal activity of propolis on different species of candida. *Mycoses* 2001; 44: 375-378
27. Sawaya ACHF, Palma AM, Caetano FM, et al. Comparative study of in vitro methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of candida. *Letters on Applied Microbiology* 2002; 35: 203-207.
28. Dauria FD, Tecca M, Scazzocchio F, et al. Effect of propolis on virulence factors of *Candida albicans*. *Journal of Chemotherapy* 2003; 15: 454-460
29. Murad JM, Soares AM, Bankova V, et al. Effects of propolis from Brazil ve Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 79: 331-334.
30. Koç AN, Silici S, Ayangil D, et al. Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay. *Mycoses* 2005; 48: 205-210.
31. Hady FK, Hegazi AG. Egyptian propolis: 2. Chemical composition, antiviral and antimicrobial activities of East Nile delta propolis. *Journal of Biosciences* 2002; 57: 386-394.
32. Miyataka H, Nishiki M, Matsumoto H, et al. Evaluation of propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physicochemical methods. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 1997; 20: 496-501.
33. Naito Y, Yasumuro M, Kondou K, et al. Antiinflammatory effect of topically applied propolis extract in carrageenan-induced rat hind paw edema. *Pytotherapy Research* 2007; 21: 452-456.
34. Orhan H, Marol S, Hepsen IF, et al. Effects of some probable antioxidants on selenite induced cataract formation and oxidative stress related parameters in rats. *Toxicology* 1999; 139: 219-232.
35. Nakajima Y, Shimazawa M, Mishima S, et al. Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. *Life Sciences* 2007; 80: 370-377.
36. Russo AA, Troncoso B, Sanchez F, et al. Propolis protects human spermatozoa from DNA damage caused by benzo[a]pyrene and exogenous reactive oxygen species. *Life Sciences* 2006; 78: 1401-1406.
37. Benkovi V, Orsoli N, Knezevic A, et al. Evaluation of the radioprotective effects of propolis and flavonoids in gamma-irradiated mice: The Alkaline Comet Assay Study. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2008; 31: 167-172.
38. Benguedouar L, Bousenane HN, Wided K, et al. Efficiency of propolis extract against mitochondrial stress induced by antineoplastic agents (doxorubicin and vinblastin) in rats. *Indian Journal of Experimental Biology* 2008; 46: 112-119.
39. Kismet K, Sabuncuoglu MZ, Kilicoglu SS, et al. Effect of propolis on oxidative stress and histomorphology of liver tissue in experimental obstructive jaundice. *European Surgical Research* 2008; 41: 231-237.
40. Fischer G, Leite FP, Conceicao FR, et al. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with suhv- 1. *Vaccine* 2007; 25: 1250-1256.
41. Fischer G, Cleff MB, Dummer LA, et al. Adjuvant effect of green propolis on humoral immune response of bovines immunized with bovine herpesvirus type 5. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2007; 116: 79-84.
42. Trusehva B, Popova M, Bankova V, et al. Bioactive constituents of brazilian red propolis, evid based complementary. *Alternative Medicine* 2006; 3: 249-254.
43. Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, et al. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: A naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2002; 8: 77-83.
44. Gabbianelli R, Falcioni G. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nutrition Research* 2006; 26: 130-137.
45. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, et al. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science* 2008; 9: R117-R124.
46. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research* 2001; 15: 561-571.
47. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji, Medipres Matbaacılık Yayıncılık, Malatya, 2009, ss 106-120.
48. Evirgen O, Gökçe A, Ozturk OH, et al. Effect of thymoquinone on oxidative stress in *Escherichia coli* induced pyelonephritis in rats. *Current Therapeutic Research* 2011; 72: 204-215.
49. Mete B. Sepsiste Böbrek ve Karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyumu Bildirisi 2006; 51: 35-43.
50. Bhadauria M. Combined treatment of HEDTA and propolis prevents aluminum induced toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 2487-2495.
51. Garoui EM, Hamadi F, Soudani N, et al. Propolis attenuates cobalt induced-nephrotoxicity in adult rats and their progeny. *Experimental and*

- Toxicologic Pathology 2012; 64: 837-846.
52. Gurel A, Armutcu F, Sahin S, et al. Protective role of a-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 33-41.
 53. Ozen S, Akyol O, Iraz M, et al. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Applied* 2004; 24: 27-35.
 54. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with α -tocopherol in rat kidneys. *Urological Research* 2001; 29: 190-193.
 55. Ozyurt H, Irmak MK, Akyol O, et al. Caffeic acid phenethyl ester changes the indices of oxidative stress in serum of rats with renal ischaemia-reperfusion injury. *Cell Biochemistry and Function* 2001;19: 259-263.
 56. Fadillioglu E, Oztas E, Erdogan H, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Applied Toxicology* 2004; 24: 47-52.
 57. Ogeturk M, Kus I, Colakoglu N, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2005; 97: 273-280.
 58. Kobroob A, Chattapakorn N, Wongmekiat O. Caffeic acid phenethyl ester ameliorates cadmium-induced kidney mitochondrial injury. *Chemico-Biological Interactions* 2012; 200: 21-27.
 59. Fouada A, Albualib WH, Zahranc A, et al. Protective effect of naringenin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2014; 38: 420-429.