

**T.C.
SİİRT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAL, POLEN, PROPOLİS VE ARI SÜTÜ EKSTRAKTLARININ
TİYOREDOKSİN REDÜKTAZ ENZİM AKTİVİTESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN *in vitro* ŞARTLARDA ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

**Gamze KALELİOĞLU AKBULUT
(153108002)**

Gıda Mühendisliği Mühendisliği Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK
Ortak Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Raciye MERAL**

**Haziran-2019
SİİRT**

TEZ KABUL VE ONAYI

Gamze KALELİOĞLU AKBULUT tarafından hazırlanan “Bal, Polen, Propolis ve Arı Sütü Ekstraktlarının Tioredoksin Redüktaz Enzim Aktivitesi Üzerindeki Etkilerinin *in vitro* Şartlarda Araştırılması” adlı tez çalışması 26/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Ender Sinan POYRAZOĞLU

İmza



Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK



Üye

Doç. Dr. Ramazan DEMİRDAĞ



Yukarıdaki sonucu onaylarım.



Doç. Dr. Fevzi HANSU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması Siirt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2016-SİÜFEB-07 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖN SÖZ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK yönetiminde, Siirt Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Gıda Teknolojileri Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Öncelikle çalışmalarında bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK'e ve yine desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Raciye MERAL'e derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca yardım ve destekleri için Gıda Mühendisliği çalışma grubu hocalarımdan Sayın Prof. Dr. Ender Sinan POYRAZOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Nevzat KONAR'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yakup ASLAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bülent HALLAÇ'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Rahmi UYAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Siirt Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görev yapan Sayın Öğr.Gör. Mesut GÖK'e, Sayın Öğr. Gör. Oğuzhan ÖZDEMİR'e, Sayın Laborant Zeynep ARAT'a, Sayın Öğr. Gör. Ümit ÇALIŞIR'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımları için Sayın Müge KARDEŞ'e, Sayın Derya ÖMEROSMANOĞLU'na, Sayın Merve AKALAN'a ve Sayın Sinan ÇELİK'e teşekkür ederim.

İş hayatı ile beraber yürütmüş olduğum tez çalışmalarım için göstermiş oldukları destek ve anlayıştan ötürü DOLLVET A.Ş. değerli yöneticilerine teşekkür ederim.

Ayrıca, ömrüm boyunca maddi ve manevi desteklerinin yanı sıra göstermiş oldukları sabır ve anlayıştan dolayı aileme, her zaman yanımda olan sevgili eşim Sayın Geylani Tuncay AKBULUT'a ve yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında dünyaya gelerek enerjimin kaynağı olan kızlarım Elif Ada ve Azra Deniz'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.



Gamze KALELİOĞLU AKBULUT
SİİRT-2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖN SÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	9
3. MATERYAL VE METOT.....	17
3.1. Materyaller	17
3.1.1. Kimyasallar	17
3.1.2. Cihazlar	17
3.2. Metod	18
3.2.1. Ekstraktların hazırlanması	18
3.2.2. Tioredoksin redüktaz enzimi katalitik aktivite ölçümü	18
3.2.3. Enzim aktivitesi üzerine çalışılacak ekstraktların <i>in vitro</i> etkilerinin belirlenmesi.....	19
3.2.4. Toplam fenolik içeriğin belirlenmesi.....	20
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	22
4.1. Örneklerin TrxR üzerindeki inhibisyonu	22
4.1.1. Yavla balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu.....	23
4.1.2. Kestane balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu	27
4.1.3. Çam balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu.....	30
4.1.4. Deli balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu	33
4.1.5. Polen ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu	36
4.1.6. Propolis ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu.....	38
4.1.7. Arı sütü ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu	41
4.2. Örneklerin Fenolik İçerikleri	46
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
6. KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	56

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1. Balın içeriğini oluşturan başlıca bileşenler	2
Tablo 3.1. Tiyoredoksin redüktaz aktivitesinin belirlenmesindeki küvet içeriği.....	19
Tablo 3.2. Toplam fenolik madde pipetleme prosedürü	21
Tablo 4.1. Arı ürünlerinin farklı çözücülerdeki çözünürlükleri.....	22
Tablo 4.2. Yayla balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	24
Tablo 4.3. Kestane balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	27
Tablo 4.4. Çam balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	30
Tablo 4.5. Deli balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	33
Tablo 4.6. Polen ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi....	36
Tablo 4.7. Propolis ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	39
Tablo 4.8. Arı sütü ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	41
Tablo 4.9. Arı ürünleri ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon değerleri.....	43
Tablo 4.10. Arı ürünleri fenolik içeriği.....	46
Tablo 5.1. Örneklerin TrxR inhibisyon değeri ve toplam fenolik içerikleri	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Apoptotik Süreç.....	7
Şekil 4.1. Yayla balı-hegzan ekstraktının küvet içi görünümü.....	23
Şekil 4.2. (a) Polen-su, (b) Propolis-su (c) Arı Sütü-su Ekstraktları	23
Şekil 4.3. Yayla balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	25
Şekil 4.4. Yayla balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi .	25
Şekil 4.5. Yayla balı-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi .	25
Şekil 4.6. Yayla balı-su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	26
Şekil 4.7. Yayla balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	26
Şekil 4.8. Kestane balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	28
Şekil 4.9. Kestane balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	28
Şekil 4.10. Kestane balı-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	28
Şekil 4.11. Kestane balı-Su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi ..	29
Şekil 4.12. Kestane balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	29
Şekil 4.13. Çam balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi..	31
Şekil 4.14. Çam balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	31
Şekil 4.15. Çam balı-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	32
Şekil 4.16. Çam balı-su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	32
Şekil 4.17. Deli balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi...	34
Şekil 4.18. Deli balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	34
Şekil 4.19. Deli balı-su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	34
Şekil 4.20. Deli Balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	35
Şekil 4.21. Polen-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	37
Şekil 4.22. Polen-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	37
Şekil 4.23. Polen-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	37
Şekil 4.24. Polen ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	38
Şekil 4.25. Propolis-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi ...	39
Şekil 4.26. Propolis-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	40
Şekil 4.27. Propolis ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	40
Şekil 4.28. Arı sütü-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi ...	42
Şekil 4.29. Arı sütü-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi	42
Şekil 4.30. Arı sütü-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi..	42
Şekil 4.31. Arı sütü ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	43

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
Trx	: Tioredoksin
TrxR	: Tioredoksin Redüktaz
Cys	: Cysteine
Gly	: Glycine
Pro	: Proline
Lys	: Lysine
Asn	: Asparagine
Val	: Valine
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat-Oksidaz
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EDTA	: Ethylene Daimine Tetra Acetic Acid Solution
DTNB	: 5,5'-Ditiyo-bis(2-Nitrobenzoic acid)
BSA	: Bovine Serum Albumin
TNB	: 5-tiyo-2-nitrobenzoic acid
GAE	: Gallic Acid Equivalent
IC₅₀	: Yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyonu

<u>Simge</u>	<u>Açıklama</u>
G	: Gram
Mg	: Milligram
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
G	: Gravity
λ	: Dalgaboyu
mL	: Mililitre
N	: Normalite
M	: Molarite

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAL, POLEN, PROPOLİS VE ARI SÜTÜ EKSTRAKTLARININ TİYOREDOKSİN REDÜKTAZ ENZİM AKTİVİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN *in vitro* ŞARTLARDA ARAŞTIRILMASI

Gamze KALELİOĞLU AKBULUT

Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK

II. Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Raciye MERAL

2019, 56+ix Sayfa

Binlerce yıllık geçmise sahip olan bal, birçok bitkinin çiçek özleri ve bitki gövdesindeki salgı özlerinden doğal olarak elde edilen bir gıda maddesidir. Kaynağının bitki olmasından dolayı yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu tespit edilmiş ve antioksidan ve antimikrobial özellikleri çalışılarak literatürlerde yer almıştır. Bu durum, balın, bal üretim sürecinin önemli parçaları olan polen, propolis ve arı sütünün çağın vebası olan kanseri önlemedeki etkilerinin araştırılması gereksinimini doğurmuştur. Bu çalışma ile doğal bir gıda maddesi olan bazı bal ve arı ürünlerinin kanser oluşumunu tetikleyen tiyoredoksin redüktaz enzimi (TrxR) aktivitesi üzerindeki etkileri *in-vitro* şartlarda araştırılmış ve örneklerin toplam fenolik içerikleri hesaplanmıştır. Çalışmada çam balı, kestane balı, yayla balı, deli balı ile polen, propolis ve arı sütünün dahil olduğu arı ürünlerinin hegzan, etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktları hazırlanmıştır. Ekstrelerin DTNB yöntemi ile TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi ölçülmüştür. Örneklerin hegzan ekstraktları enzimin tampon çözeltisi ile çift faz oluşturduğundan TrxR inhibisyonuna bakılamamıştır. Diğer örneklerin etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının TrxR inhibisyonu için IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve her örneğin en az bir ekstraktının TrxR enzimini inhibe ettiği görülmüştür. En yüksek inhibisyonu 0,024 mg/mL IC₅₀ değeri ile polen metanol ekstraktının gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca hazırlanan ekstraktların Folin-Ciocalteu metodu ile toplam fenolik içeriği incelenmiş ve en yüksek fenolik içerik 1.151,0 mgGAE/g ile polen-DMSO ekstraktı olduğu tespit edilmiştir. Çalışma neticesinde bal ve diğer arı ürünlerinin zengin fenolik içeriği ile kanser olumşunu destekleyen TrxR enzimi üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Arı sütü, Bal, İnhibisyon, Kanser, Polen, Propolis, Tiyoredoksin redüktaz

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HONEY, POLLEN, PROPOLIS AND ROYAL JELLY EXTRACTS ON THE ENZYME ACTIVITIES OF THIOREDOXIN REDUCTASE UNDER *In Vitro* CONDITIONS

Gamze KALELİOĞLU AKBULUT

The Graduate School of Natural and Applied Science of Siirt University
The Degree of Master of Science
In Food Engineering

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Ebru AKKEMİK

Co-Supervisor : Asst. Prof. Dr. Raciye MERAL

2019, 56 Pages

Honey, having thousands of years of history, is a food substance naturally obtained from flower essence of many plant and secretion essence of plant body. Due to the fact that the source is a plant origin, it has been determined that it has high phenolic content and its antioxidant and antimicrobial properties have been studied in the literature. This situation has created need to research of the effects of honey and important products of honey production process which are pollen, propolis and royal jelly on cancer called as plague of this era. With this study effects of some honey and some bee product on Thioredoxin reductase (TrxR) enzyme activity that triggering cancer formation was investigated under in-vitro conditions and total phenolic contents of sample was calculated. In this study, hexane, ethanol, methanol, DMSO and water extracts of pine honey, chestnut honey, spring honey, mad honey, pollen, propolis and royal jelly were prepared. Inhibition effects was investigated on TrxR enzyme activity of the extracts by using DTNB method. The hexane extracts of the samples could not be tested for TrxR inhibition since they formed two phases with enzyme buffer. IC₅₀ values for TrxR inhibition of ethanol, methanol, DMSO and water extracts of other samples were calculated and it was found that at least one extract of each sample inhibited TrxR enzyme. It was determined that pollen methanol extract showed the highest inhibition with IC₅₀ value of 0.024 mg/mL. In the study, the total phenolic content of the extracts were examined by Folin-Ciocalteu method and the highest phenolic content was found to be pollen-DMSO extract with 1.151,0 mg GAE/g. As a result of the study, it has been found that honey and other bee products, which they are rich phenolic content have, inhibitory effect on TrxR enzyme activity which supports cancer formation.

Keywords: Royal jelly, Honey, Inhibition, Cancer, Pollen, Propolis, Thioredoxin reductase

1. GİRİŞ

Bal, yaklaşık 8000 yıllık bilinen geçmişe sahip olan, arıların çeşitli bitkilerin çiçek özlerinden veya bitki özlerindeki salgılardan ürettikleri doğal bir gıda maddesidir. Hiçbir işlem görmeden doğal tatlandırıcı olarak kullanılan tek gıda maddesi olan bal, üretildikleri kaynağa göre çiçek balı ve salgı balı olarak iki gruba ayrılırlar (Bayrak, 2015; Ölmez, 2009; Arık ve Konar, 2015). Ülkemizde salgı balı olarak çam balı, çiçek balı olarak ise kestane, narenciye, kekik, akasya, yayla (karışık çiçek), ayçiçeği, pamuk, ihlamur, anzer, karakovan balı ve delibal üretilmektedir (Önalın (Ekiz), 2019).

Balın yapısal özelliği olan asidite, hidrojen peroksit içeriği ve osmotik etkiden kaynaklı düşük su aktivitesi mikroorganizmaların gelişimini engellemektedir. Böylece balın yapısında mikrobiyal bozulma görülmemekte ve balın raf ömrü uzamaktadır. Bu durum balı yalnızca gıda maddesi olarak değil, farklı alanlarda da cazibeli kılmıştır (Bayrak, 2015; Ölmez, 2009). Bal ile beraber bal oluşum döngüsü içerisinde yer alan polen, propolis ve arı sütü de cazip hale gelmiştir.

2000 yıl önceki çin metinlerine göre arı ürünlerinin halk arasında hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanıldığı beirtilmektedir (Bayrak, 2015). Balın ve bal oluşum döngüsünde yer alan ürünlerin antimikrobiyal özelliğinden dolayı çinliler ve hintliler tarafından pansuman ve deri hastalıklarında, İngiliz, Alman ve Amerikan hastanelerinde mikrop öldürücü olarak kullanılmıştır (Bayrak, 2015). Karadeniz bölgesine has olan ve Rhododendron ponticum bitki özlerinden elde edilen, halk arasında deli bal olarak bilinen bal türünün yapısında bulunan grayanotoksin özelliğinden dolayı az miktarda tüketilince baygınlık (halk arasında bal tutulması olarak bilinir), fazla miktarda tüketilince zehirlenmeye sebep olmaktadır. Kaynatılma ve bekletilme ile toksik özelliğini yitiren deli balı, Helenistik dönemlerde anestesi amaçlı kullanılmıştır (Sahin ve ark. 2010; Başgöl, 2017).

Günümüzde yapılan çalışmalarda da arı ürünlerinin 100'ü aşkın farmakolojik etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca, antioksidan içeriği ile bal arılarının antioksidan sistem gen yapısının literatürlerdeki çalışmaları balın doğal ilaç olarak kullanılabilmesini desteklemektedir (Ölmez, 2009; Önalın (Ekiz), 2009; Corona ve Robinson, 2006).

Balın bilinen en eski gıda maddesi olması, raf ömrünün uzun olması geçmişten günümüze balın şifa amaçlı kullanılmasına neden olmuştur. Bal ile ilgili yapılan

çalışmalar ve teknolojinin de ilerlemesi ile polen, propolis, arı sütü gibi diğer arı ürünleri de özellikle tıp ve eczacılık alanında yapılan çalışmalara konu olmuştur.

Bal, bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından bitkilerin içinde bulunan nektarların veya bitki üzerinde yaşayan canlılar tarafından salgılanan salgıların tüketilerek, vücutlarında yapılarının değiştirilip petek gözlerinde olgunlaştırılmasıyla oluşan bir gıda maddesidir (Artık ve Konar, 2015). Bitki nektarlarından elde edilen ballar çiçek balı, bitki üzerinde oluşan salgılardan üretilen ballar salgı balı olarak isimlendirilmektedir (Bayrak, 2005). Salgı balı olarak ülkemizde çam balı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada çiçek balı olarak yayla balı, deli balı ve kestane balı, salgı balı olarak ise çam balı kullanılmıştır.

Bal, kimyasal yapısı gereği yaklaşık %82 karbonhidrat, %17 su, %0,7 mineral, %0,3 protein içermekte ve bunlarla beraber vitamin, organik asit, fenolik bileşikler ve serbest aminoasit gibi bileşenleri de içermektedir. Balın kimyasal yapısında bulunan maddeler Tablo 1.1'de verilmiştir. Balın içeriğindeki düşük su miktarı balın antimikroial özelliğini arttırmakta ve içeriğindeki fenolik bileşikler antioksidan etkisini desteklemektedir (Mutlu ve ark., 2017).

Tablo 1.1. Balın içeriğini oluşturan başlıca bileşenler (Mutlu ve ark., 2017)

	Ortalama (%)	
	Çiçek Balı	Salgı Balı
Su	17,2	16,3
Monosakkaritler	69,5	57,9
Disakkaritler	1,2	4,5
Trisakkaritler	1,3	8,0
Oligosakkaritler	3,1	10,1
Mineraller	0,2	0,9
Amino asitler	0,3	0,6
Asitler	0,5	1,1

Baldaki şeker içeriğinin yüksek olması, şeker molekülleri ile su molekülleri arasındaki güçlü etkileşim sonucunda, mikroorganizmalar için çok az kullanılabilir serbest su kalmasını sağlamaktadır. Bu durum balın mikroorganizmalarca bozulmayacağını göstermektedir (Artık ve Konar, 2015).

Balın antimikroial ve antioksidan etkisi, yüzyıllardan bu yana şifa amaçlı kullanılmasını da sağlayarak apiterapi gelişmeye başlamıştır. Apiterapi ürünleri bal,

polen, propolis, arı sütü ve apilarnildir (Artık ve Konar, 2015; Bayrak, 2005). Bu çalışmada balın yanında kullanılan apiterapi ürünleri polen, propolis ve arı stdr.

Polen bitki ve çiçeklerde bitkilerin döllenmesini sağlayan erkek gametofitlere denir. Polenler, arılar tarafından yavrularını beslemek amacıyla kovanlara taşınmakta ve bu vesile ile insanlara sunulan değerli bir besindir (Bayrak, 2005). Arıların doğadaki tek protein kaynağı olan polen, farklı bitkilerden toplandığı için toplandığı her bitkinin özelliğini yapısında barındırır. Bu nedenle, polenlerin standart bir bileşiminin olduğu söylenemez (Artık ve Konar, 2015). Aynı Şekilde, polenlerin fiziksel olarak sabit bir rengi yoktur. Renkleri sarı, mor, turuncu, yeşil olabilmektedir. Polenin yapısında bulunan maddeler ve miktarları Tablo 1.2’de verilmiştir.

Tablo 1.1. Polenin yapısında bulunan maddeler (Sorucu, 2019)

Bileşenler	Min-Max (g/100g)
Protein	10-40
Yağ	1-13
Total Karbonhidrat	13-55
Vitamin A- β -karoten	10-200
B1-Tiyamin	6-13
B2-Riboflavin	6-20
B3-Niyasin	40-110
B5-Pantotenik Asit	5-20
B6-Pridoksin	2-7
Vitamin C- Askorbik Asit	70-560
Vitamin H- Biotin	0,5-0,7
Folik Asit –Pteroglutamik Asit (B9)	3-10
Vitamin E – Tokoferol	40-320

Polenin kimyasal yapısına bakıldığında protein, aminoasit, yağ ve Őekerin polenin ana bileşenleri olduğu görülmektedir. Ayrıca polen bal arılarının temel ihtiyaçları arasında olan kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor, klor ve demir gibi elementleri de içermektedir (Artık ve Konar, 2015). Polenin yetersiz olduğu durumlarda arı kolonisi popülasyonu azalmakta ve patojenlere karşı direnç düşüklüğü meydana gelmektedir (Mutlu ve ark., 2017).

Arı ürünlerinden iekli bitkilerin erkek organlarında meydana gelen, tozlaşmayı sağlayan ve bal üretimi için aroma verici temel bir madde olan polen de zengin besin

değeri ve antioksidan içeriği ile eski zamanlardan bu yana ilgi görmüştür (Artık ve Konar, 2015; BÍlikova ve ark., 2014). Birçok kutsal kitapta ve çin yapıtlarında polen ve propolisin insanlar tarafından tüketildiği yazılmaktadır (Bayrak, 2005).

İşçi arıların bitki filiz ve tomurcuklarından alınarak arılar tarafından elde edilen reçinemsi bir madde olan propolisin de diğer arı ürünlerinde olduğu gibi yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu ve antioksidan özellik gösterdiği görülmüştür. Bu özelliğinin yanısıra antibakteriyel ve antiviral özellikleri de literatürlerde bulunmaktadır (Sahin ve ark., 2010). Kompleks yapıya sahip olan propolis, yapısal özellikleri sebebiyle kozmetik, diş macunu gibi sektörlerde de kullanılmaktadır (Sahin ve ark., 2010; CZhang ve ark., 2014)

Propolis bal arıları tarafından bitkilerin tomurcuk ve filizleri ile ağaçların kozalak ve kabuklarından toplanarak yağ, polen, özel reçine ve mumsu maddeleri içeren, arılar tarafından farklı amaçlar için kullanılan bir arı ürünüdür (Bayrak, 2005). Bal arıları ürettikleri propolisi kovan onarımı, kovan yalıtımı, kovan ve petek dezenfeksiyon, kovana giren ve atılmayacak büyüklükte bulunan yabancı canlıların öldürülmesi ve mumyalanması ile kovanda bulunan arı kolonisinin hastalıklara karşı korunmasında kullanılmaktadırlar (Bayrak, 2005; Artık ve Konar, 2015; Sorucu, 2019).

Propolisin bileşimi temel olarak reçine, mumlu bitkiler, esansiyel yağlar, polen ve organik maddeler ile mineral maddeleri içermektedir Propolis yapısının %50 sini reçine oluştururken, %30 mumlu bitkiler, %10 esansiyel yağlar, %5 polen ve %5 organik ve mineral maddeler oluşturmaktadır (Sahinler, 2000). Propolisin fiziksel yapısı ve kimyasal olarak bileşiminde bulunan maddelerin oranları bitki ve iklim çeşitliliği ile arı türüne göre farklılık gösterebilmektedir (Sahinler, 2000). Propolisin rengi sarıdan yeşile, kırmızıdan koyu kahverengiye kadar değişiklik gösterebilmektedir (Sorucu, 2019). Propolis yapısının %50 sini reçine oluştururken, %30 mumlu bitkiler, %10 esansiyel yağlar, %5 polen ve %5 organik ve mineral maddeler oluşturmaktadır (Sahinler, 2000).

İşçi arıların alt çene ve boğaz bezlerinden salgılanan, hammaddesi polen ve nektar olan arı sütü içeriğindeki başta antioksidanlar ve yağ asitleri olmak üzere birçok madde sayesinde antitümoral, antihiperkolesterolemik aktivite, antifatigue (yorgunluk giderici) etki, insülin etkisi, östrojenik etki, antiinflammatuvar etki göstermektedir. Kollajen etkiyi tetiklemesi, yaşlanmayı geciktirmede önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, gram (-) ve gram (+) bakterilere karşı olan etkisi, antimikrobal özellik taşımasına neden olmaktadır (Bayrak, 2005; Artık ve Konar, 2015; BÍlikova ve ark., 2014).

Arı Sütü, 5-15 günlük işçi arıların alt çene ve boğaz bezlerinden salgıladıkları ve arı larvalarının beslenmesine yarayan bir maddedir. Arı sütü ana arı gözlerine bırakıldıktan 36-48 saat içinde toplanmaktadır (Artık ve Konar, 2015; Sahinler, 2000). Arı sütü içeriğinde protein, lipit, karbonhidrat ve aminoasitleri barındırır. Arı sütü kompozisyonu (Tablo 1.3.) arıların beslenme şekillerine, mevsime, larva yaşına ve üretim yöntemine göre değişiklik göstermektedir (Sahinler, 2000).

Tablo 1.3. Arı Sütü Kompozisyonu (Sahinler, 2000)

Bileşenler (%)	Su	%68,43
	Kuru Madde	%31,57
	Protein	%14,01
	Asitlik (mg/100mL)	%33,18
Amino Asitler (mg/100mL)	Aspartik Asit	3851 mg/100g
	Treonin	807 mg/100g
	Serin	980 mg/100g
	Glutamik Asit	3851 mg/100g
	Glisin	421 mg/100g
	Valin	573 mg/100g
	Metiyonin	403 mg/100g
	İsolösin	312 mg/100g
	Lösin	962 mg/100g
	Tirosin	818 mg/100g
	Fenilalanin	905 mg/100g
	Histidin	589 mg/100g
	Lesin	643 mg/100g
	Amonyak	139 mg/100g
	Alanin	517 mg/100g

Arı ürünlerinin hastalıklara karşı korunma ve iyileşme amacı ile kullanılması, tıp dünyasında apiterapi adı verilen farklı bir tedavi alanı oluşturmaktadır. Apiterapi, arı ürünlerinin bir veya birden fazla hastalığa karşı korunma ve tedavi amacı ile tüketilmesi anlamına gelmektedir (Bayrak, 2005; Artık ve Konar, 2015). Özellikle uzakdoğuda başlayarak hızla yayılan apiterapi, araştırmacıların toplumun dikkatini bu yöne toplayacak araştırmalar yapmasını sağlamıştır (Artık ve Konar, 2015). Apiterapinin yaygınlaşması, literatür çalışmalarının artması apiterapinin kansere karşı etkili olup olmayacağı düşüncesini akıllara getirmektedir.

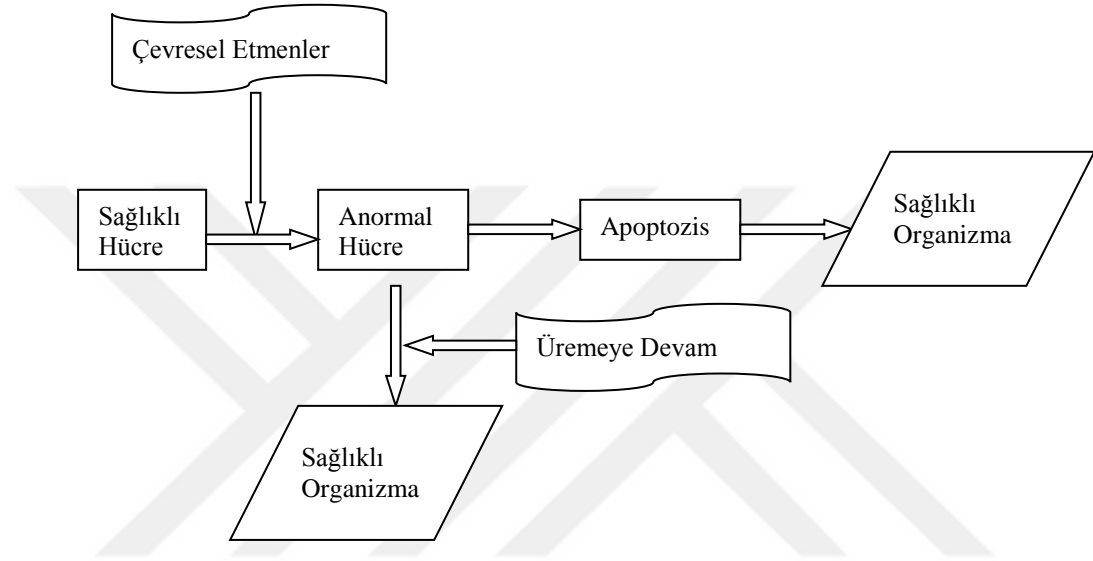
Kelime anlamı olarak organ veya dokularda bulunan ve düzensiz bir şekilde bölünüp çoğalan hücrelerin sebep olduğu kötü ur olarak tabir edilen kanser, genel olarak vücudun bazı kısımlarında bulunan hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan ve 100'den fazla çeşidi bulunan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kanser kelimesinin tıp dünyasına ilk giriş yapması, tıp tarihinin babası olarak adlandırılan Yunan Fizikçi Hippocrates sayesinde olmuştur (Anonim, 2017).

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre ise kanser, '*vücudun herhangi bir yerinde bulunan hücrelerin kontrol dışı büyüme ve yayılma göstermesidir*' (Anonim, 2019) Hücrelerin bu kontrol dışı büyümesi zamanla bulunduğu dokuyu ve çevre dokuları istila eder ve ölüme sebep olur (Anonim, 2019). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2015 yılında yapılan araştırmalar dünya üzerindeki ölümlerin 6 da birinin kanser kaynaklı olduğunu göstermektedir (Anonim, 2017). Aynı şekilde, 2014 yılı Türkiye Kanser Raporuna göre, bir yıl içerisindeki Ülkemizde gerçekleşen ölümlerin %21,54 ünün kanser kaynaklı olduğu tespit edilmiştir (World Health Organisation, 2014). Batı insanları incelendiğinde ise, her 3 insandan birinin kansere yakalandığı ve kansere yakalanan insanların beşte birinin kanser sebebi ile yaşamını yitirdiği görülmüştür (Yokuş ve Çakır, 2012).

Apoptozis veya apoptoz, programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir. Yani, ihtiyaç duyulmayan veya anormalleşmiş hücrelerden kurtulmanın normal yoludur. Özellikle kanser tedavilerinde hücrenin bu doğal mekanizmasından yararlanır. Çünkü tümör büyümesi, yalnızca kontrol edilemeyen hücre çoğalması anlamına gelmemektedir. Aynı zamanda apoptozisin azalmasını da içermektedir. Bu nedenle geliştirilen birçok anti kanser ilacı apoptozisi indüklemeye çalışır. Bu sayede kanser hücrelerinin yok olması hedeflenmiştir (Akkemik ve ark., 2015). Apoptozis döngüsünün baskılandığı durumlarda, örneğin, bazı viral enfeksiyolarda, kontrollü hücre ölümü gerçekleşemez ve istemsiz hücre bölünmeleri meydana gelir. Bu durum kanser oluşumunu tetiklemektedir.

Apoptozis mekanizması, insan hayatında 3 aşamada görülür. Bu aşamaların ilki embriyonik döneme el ve ayak parmakları taslaklarını oluşturan perdelerin yok olmasında görülür. İkinci aşama postnatal hayatta gerçekleşir ve genel olarak kemik iliğinden hücre üretilmesi için kan hücrelerinin uzaklaştırılması, menstruasyon sırasında endometriyum foksyonel tabakasının dökülmesi ve deri hücrelerinin doğal farklılaşması ile alt tabakadaki derilerin bir üst tabakaya geçmesi ile gerçekleşir. Üçüncü aşama apoptozis ise diyabet, parkinson, alzheimer, bağışıklık sistemi hastalıkları, viral

enfeksiyonlar, organ transplantasyonu, tümör oluşumu, x ışınları ve radyasyon ile meydana gelir (Coşkun ve Özgür, 2011). Vucudumuzda yapım (mitozis) ve yıkım (apoptozis) bir denge içerisinde. Bu denge, organizmanın hastalıklardan kurtulması için oldukça önemlidir. Apoptozisin baskılanması durumunda organizma için zararlı, hastalık yapabilecek potansiyeldeki hücre ve hücre gruplarının organizmada yaşamaya devam etmesi, başta kanser olmak üzere birçok hastalığı tetiklemektedir (Ulukaya, 2001). Apoptotik sürecin baskılanması Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.



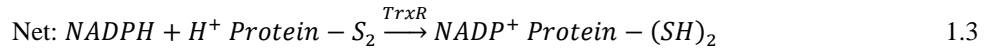
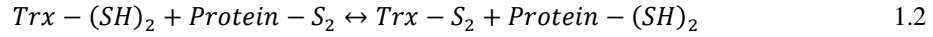
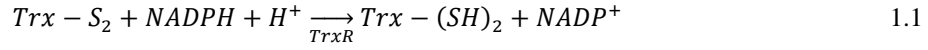
Şekil 1.1. Apoptotik Süreç

Apoptozis-mitozis dengesinin apoptozisin baskılanması üzerine bozulması, anormal hücrelerin çoğalarak sağlıklı organizma oluşmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar apoptozisi indüktlemeyi amaçlamaktadır. Apoptozisi baskılayan faktörler arasında Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) enziminin olduğu yapılan çalışmalarca desteklenmektedir. Bu sebeple, Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) enziminin inhibe edilmesi, apoptozisi indüktleyeceği için kanser tedavisi için oldukça önemlidir (Akkemik ve ark., 2015).

Apoptotik sürecin sürdürüleşi için apoptozisi destekleyen faktörler olduğu gibi, inhibe eden birtakım unsurlar da vardır. Bunlardan biri, Tiyoredoksin redüktaz enzimidir (Ulukaya, 2001; Tandoğan ve Ulusu, 2011).

Tiyoredoksin redüktaz enzimi Flavo enzim sınıfının bir üyesi olup, Tiyoredoksinin (Trx) indirgenmesinde kataliz görevi gören homodimetrik yapıya sahip bir enzimdir (Akbulut ve Akkemik, 2018). TrxR Cys-Val-Asn-Val-Gly-Cys katalitik

bölümü ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidadaz (NADPH) bağlanma bölümü bulunur. Trx ise Trp-Cys-Gly-Pro-Cys-Lys katalitik bölümüne sahip protein ailesidir. Trx, TrxR varlığı ile oksidasyon redüksiyona uğrar (Kemerdere, 2008). Trx/TrxR sisteminin hücre içindeki rolü aşağıdaki denklemlerde gösterilmiştir.



Trx salınımı birçok kanser türünde protein yapı ve fonksiyonunda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak kanseri tetiklemektedir. Trx/TrxR sisteminin hücre içindeki rolüne bakılacak olursa, TrxR nin baskılanması, Trx salınımını azaltacak ve apoptozis kendi programında çalışacaktır. Bu da kanser oluşumunu önleyecektir (Kemerdere, 2008)

Tiyoredoksin redüktaz, tiyoredoksinin indirgenmesini katalizleyen homodimerik bir flavoenzimdir. Enzim birçok organizmada karakterize edilmiş ve bakteri ve memeli olmak üzere iki sınıfta toplanmıştır. Memeli Tiyoredoksin redüktaz C-ucu aminoasit dizisinde selenosistein içerir. Sitololde, mitokondride ve testiste olmak üzere memeli TrxR' nin üç izoformu bulunur. Tiyoredoksin redüktaz'ın DNA sentezi, redoks sinyali, antioksidatif savunma, selenyum metabolizması ve apoptozisin düzenlenmesinde önemli fonksiyonları vardır. Özellikle apoptozdaki fonksiyonundan dolayı kanser araştırmaları için hedef proteindir (Tandoğan ve Ulusu, 2011; Peng ve ark., 2008; B. Cassidy ve ark., 2006). İnsanlarda sıklıkla görülen akciğer, kolon, pankreas gibi kanser türlerinde yapılan araştırmada, kanserli hücrelerde Tiyoredoksin redüktaz enzim salınımının fazla olduğu görülmüş, bu enzimin inhibisyonu sağlandığı takdirde kanserli hücre büyümesinin yavaşlatıldığı tespit edilmiştir (Kemerdere, 2008).

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

İnsan sağlığına faydalı gıdaların tüketiminin günden güne artması, içeriğindeki yüksek antioksidan, antitümoral, antiviral, antimikrobial özellikleri sayesinde arı ürünlerine rağbeti attırmış ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışma ile bal, polen, propolis ve arı sütünün farklı çözücülerle elde edilmiş ekstraktlarının kanser oluşumunu tetikleyen TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Saroğlu (2018) yaptığı çalışma ile Bayburt yöresine ait 9'ar çeşit bal, polen, propolis örnekleri ile Türkiye'nin farklı bölgelerinden gelen 16 bal türünün şeker, HMF, prolin, renk gibi kalite parametreleri ile fenolik içeriği, toplam antioksidan aktivitesi ile fenolik profil tayini analizlerini gerçekleştirilmiştir. Çalışmasının sonucunda bal örneklerinin toplam fenolik içeriği bal, polen ve propolis için sırasıyla 6,32-18,21, 769,4±17,7-547,64±15,43,1564±178-7206±120,8 mg GAE/100mg çıkmıştır. Saroğlu (2018) aynı çalışmada bal, polen ve propoliste fenolik bileşik sayısını sırasıyla 9, 23, 23 adet olarak tespit etmiştir.

Karaçelik ve Sahin (2018) Giresun ve Ordu'nun değişik yörelerine ait kestane ballarının hyaluronik asit (HYA), ksantin oksidaz (XOD) ve üreaz enzimlerinin inhibisyon üzerindeki etkilerini araştırmış ve çalışmasının sonunda kestane ballarının her üç enzim için de inhibisyon etkisinin olduğunu tespit etmiştir. Örneklerin hyaluronik asit (HYA), ksantin oksidaz (XOD) ve üreaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini IC₅₀ değerlerini tespit ederek sırası ile 0,793-12,639 mg/mL, 0,029-0,106 g/mL ve 0,002-0,054 g/mL olarak bulmuştur.

Ülgen (2017) Türkiye'de üretilen tıbbi balların biyoaktif özelliklerinin belirlenmesini içeren bir çalışma yapmış ve çalışma kapsamında 16 çeşit çiçek, 2 çeşit çam balının Folin-Ciocalteu metodu ile toplam fenolik içerikleri belirlenmiştir. Bal örneklerinden toplam fenolik içeriği en yüksek olan kişniş balı (212,06 GAE/100g), en düşük olan ise keçi boynozu balı (70,60 GAE/100g) olarak tespit edilmiştir. Kestane ve çam ballarının fenolik içeriği ise sırasıyla 158,25, 192,30 GAE/100g olarak bulunmuştur. Çalışmada ayrıca antioksidan aktivitesi ve antiradikal aktivitelere bakılmış, antioksidan aktivitesi en yüksek bal narenciye (138,28 mgAAG/g), en düşük bal lavanta balı (38,30 mgAAG/G); antiradikal aktivitesi en yüksek bal kestane (%66,02), en düşük bal kekik (%7.47), olarak tespit edilmiştir.

Ulusoy (2010), Anzer balı ve polenlerinin biyolojik aktif bileşenlerinin kompozisyonunun aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin tespit edilmesi kapsamında çalışma yaparak, anzer balı ve polen örneklerini ters faz-yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ile analiz ederek tüm örneklerin içerdiği miktarlar farklı olsa da 15 adet fenolik bileşiğe sahip olduğu tespit etmiştir. Çalışmada ayrıca bal ve polen örneklerinin antioksidan aktivitesinin tespiti için toplam fenolik madde içeriğine bakılmış ve polenin bala göre 10-20 kat daha fazla toplam fenolik madde içerdiği tespit edilmiştir.

Sahin ve ark. (2010), üç farklı deli balı örneği ile polen ve propolis örneklerinin farklı çözücülerdeki ekstraktlarının karbonik anhidraz enzimi aktivitesi üzerindeki etkilerinin fenolik içerikleri ile ilişkisini incelemiş, çalışma sonucunda metanol-propolis ekstraktının en yüksek inhibisyonu gösterdiğini belirtmiştir (0,036-0,039 mg/mL). Çalışmada çalışılan örneklerin sulu ekstraktlarının diğer estraktlara göre daha düşük inhibisyona (1.150-5.144 mg/mL) sahip olduğu görülmüştür.

Kolaylı ve ark. (2015), çalışmalarında aralarında kestane ve yayla balının da olduğu 6 farklı bal çeşidinin farklı konsantrasyonlarının sığır testis hyaluronidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi ölçülmüş ve tüm bal çeşitlerinin konsantrasyonlarına bağlı olarak sığır testis hyaluronidaz enzimini inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Çalışmasında en yüksek inhibisyonu meşe, kestane ve funda ballarının sağladığını tespit etmiştir.

Aker (2016), yaptığı çalışmada özel botanik kaynaklardan elde edilen 6 farklı bal türünün antioksidan kapasitesini araştırmış ve flavanoid seviyesi, fenol düzeyi ve antioksidan aktivitesi açısından çiçek balının en etkili bal olduğunu tespit etmiştir. Çalışmada ayrıca toplam fenol miktarının çam balında çiçek balına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sahin ve ark. (2011) çalışmalarında mantar, çay, bal, yosun gibi maddelerden elde ettikleri doğal ürünlerle ikincil metabolitlerin kanboik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyonunu araştırmıştır. Çalışma sonucunda örneklerden elde edilen doğal ürünlerin inhibisyon etkisinin (IC_{50} 0,09-54,54 mg/mL) ikincil metabolitlerin inhibisyon etkisine (IC_{50} 0.11-66.50 μ g / mL) göre daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur.

Korkmaz (2017), sulu türk polen ekstraktının T-BPH ile uyarılmış oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerini incelendiği çalışmasında sağlıklı bireylerin kanlarından izole edilen eritrosit hücreleri, oksidatif hasara neden olan Tersiyer bütül hidroperoksit (t-BHP) ve sulu Türk poleni ile hazırlanan kontrol, sulu Türk polen ekstraktı, pozitif kontrol ve negatif kontrol olarak çalışılmıştır. Çalışma kapsamında toplam oksidan

kapasite ve toplam antioksidan kapasitesi gibi değerlere bakılmış ve Türk polen ekstraktının in vitro şartlarda insan eritrosit hücrelerinde t-BHP ile uyarılmış oksidatif hasara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Gülhan, (2014), N-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME) ile hipertansif yapılan sıçanlarda kafeik asit fenil ester (CAPE), propolis ve polen uygulaması ile paraoksanaz aktivitesi, toplam antioksidan seviyesi, toplam oksidan seviyesi, oksidatif stres indeksi, asimetrik dimetil arjinin ve nükleer kappa B seviyeleri ile kan basıncında meydana gelen değişimleri araştırmış ve araştırma sonucunda polen ve propolis uygulanan sıçanlarda kan basıncı ile toplam oksidan seviyesinin düştüğü, paraoksanaz ve toplam antioksidan seviyelerinin ise yükseldiğini tespit etmiştir.

Bayrak (2005), arı ürünlerinin mikrofloralarının ve antimikrobial aktivitelerinin incelenmesi ile ilgili yapmış olduğu çalışmada değişik marka ve farklı üreticilerden temin ettiği bal polen ve propolis örneklerinin en yüksek miktarda propolis olmak üzere antimikrobial ve antifungal etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir. Bayrak (2005), ayrıca arı ürünlerinin küf, maya ve bakteri üremeleri bakımından da kıyaslamış ve küf ve maya üremesinin bal ve propolis örneklerinde negatif, polen ve arı sütünde pozitif olduğunu, bakteri üremesinin yalnızca propoliste negatif olduğunu gözlemlemiştir.

Sahin (2015), yapmış olduğu çalışma ile yayla balı, kestane balı ve salgı ballarından meşe balının ksantan oksidaz (XO) ve üreaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini ve fenolik içeriklerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda kestane ve meşe balının da yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu ve her iki enzim üzerinde de yüksek inhibisyon etkisinin olduğunu tespit etmiştir. Salgı ballarından meşe balı IC₅₀ değeri 0,012-0,021 g/mL, kestane balı IC₅₀ değeri 0,028-0,021 g/mL ve yayla balı IC₅₀ değeri 0,045-0,452 g/mL olarak hesaplanmıştır.

Yıldız (2011), yaptığı çalışmada kestane polenlerinin botanik, fiziksel, kimyasal özellikleri ile karaciğer hasarlarını önlemedeki rolünü araştırmıştır. CCl₄ ile deneysel hasar oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada polen beslenmesinin karaciğer hasarını önemli ölçüde tedavi ettiğini gözlemlemiştir. Ayrıca alışma kapsamında polenin fenolik madde içeriği 13,68-28,87 mg GAE/ g kuru polen ve antioksidan kapasitesinin 68,04-82,31 mM TEAC/g kuru polen olduğu tespit edilmiştir.

olak (2009), polen ve propolisin DMSO ve su ekstraktlarının canlılık testi ile prostat kanserinin farklı iki izorofmu ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmış ve polenin DMSO ekstraktının %55,98 ve %53,31 ile en yüksek, propolisin sulu ekstraktlarının %18,01 ve %2,58 en düşük baskılanma oranlarını tespit etmiştir. Çalışma

sonucunda prostat kanserinin her iki izoformunun da polen ve propolis ekstraktları tarafından değişik oranlarda baskılandığı görülmüştür.

Tahmaz (2000), polen ve propolisin antioksidan özelliklerini eritrosit peroksidasyonu üzerindeki etkilerini inceleyerek tespit etmiş ve sonucunda polen ve propolis ekstraktlarının lipid peroksidasyonunu *in vitro* inhibe ettiğini tespit etmiştir. Polen ve propolisin bu inhibisyon etkisini birbiri ile karşılaştıran Tahmaz (2000), propolisin polene göre inhibisyon sağlamanın daha güç gerçekleştiğini gözlemlemiştir.

Asgarı (2018), yaptığı çalışmada arı sütü ekstraktının hasarlı eritrosit hücreleri kullanılarak koruyucu etkilerini araştırmış ve arı sütü ekstraktının insanlardan izole edilen eritrosit hücrelerinde *in vitro* şartlarda oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olduğunu tespit etmiştir.

Karayel (2019), propolisin beyin dokusundaki oksidatif stres ve asetilkolinesteraz aktiviteleri üzerindeki etkilerini epilepsi modeli oluşturulan fareler üzerinde araştırmıştır. Çalışmada asetilkolinesteraz ve oksidatif stres aktivitesi tespiti için total antioksidan kapasite ve total oksidan kapasite değerlerine bakılmış olup propolis ekstraktlarının epilepsi ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir.

Değirmencioğlu (2018), çalışmasında propolisin botanik ve fenolik kökenini inceleyerek propolisi 3 ana tipe ayırmış, antioksidan ve antimikrobial aktivitelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Her 3 tip propolis de *Streptococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* suşlarına karşı antimikrobial etkiye sahip olduğu görülmüş ve propolis tipleri arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Aygün (2018), propolisin T-BPH ile uyarılmış oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerini araştırmış ve bu kapsamda propolisin etanol ekstraktının hasarlandırılmış eritrosit hücreleri üzerindeki koruma etkisini çalışmıştır. Çalışma sonucunda propolisin t-BPH'ı indükleyen eritrosit hücreleri üzerinde koruyucu etkisi tespit edilmiştir.

Hamo (2018), fermentasyon, ortam koşulları, farklı çözücülerin kullanımının bal, polen ve propolisin antioksidan kapasitesi üzerindeki etkilerini araştırmış ve örneklerin IC₅₀, toplam fenolik içeriği (TPC) ve toplam flavonoid içeriğini (TFC) hesaplamıştır. Araştırma sonucunda bal örnekleri arasında en yüksek TPC değerleri kaynatarak hazırlanan bal-su ekstresi (0.90± 0.09 mg (GAE)/g.), en yüksek TFC değeri oda sıcaklığında hazırlanan bal-metanol ekstresi (0.055 ± 0.002 mg (QUE)/g), en düşük IC₅₀ değeri oda sıcaklığında hazırlanan bal-metanol ekstresi (157.0 ± 9.8 mg/mL) olarak hesaplanmıştır. Polen ve propolis için en yüksek TPC, TFC ve en düşük IC₅₀ değerleri

oda sıcaklığında hazırlanmış polen-etanol ekstresi (22.8 ± 1.2 mg GAE/g , 4.68 ± 0.30 mg QUE/g ve 5.8 ± 0.8 mg/mL) ve sonbaharda toplanan propolis-etanol ekstresi (340.4 ± 34.5 mg GAE/g , 103.5 ± 5.2 mg QUE/g ve 0.011 ± 0.001 mg/mL) olarak tespit edilmiştir.

Özdal (2017), çalışmasında farklı yıllarda farklı bölgelerden toplanan propolis örnekleri üzerinde kalite, antioksidan, fenolik içerik analizlerini yapmış, propolisin anti-proliferatif ve proliferatif etkilerini araştırmış ve propolisin ısı işlem görmüş sucuk üretiminde sodyum nitrite alternatif koruyucu olarak kullanımını araştırmıştır. Çalışma sonucunda propolisin etanolik ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoid içeriklerini sırasıyla 6.18 ± 0.36 - 157.25 ± 12.2 mg GAE/g EEP arasında ve 10.24 ± 0.33 - 261.61 ± 13.6 mg QE/g EEP arasında olarak bulmuştur. Farklı bölgelerden toplanan propolislerin toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin farklılık gösterdiği de çalışmada tespit edilmiştir. Ayrıca, Özdal (2017), aynı çalışmada hazırladığı propolis ekstraktlarının anti-ploriferatif ve ploriferatif etkilerini meme kanseri ve fare mekanizmalı kök hücrelerde incelemiş, propolisin meme kanserinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu halde fare mekanizmalı kök hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahip olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmalara ek olarak propolisin sucuk üretiminde kullanımını da incelenmiş ve üretim aşamasında sucuklara farklı oranlarda sodyum nitrat ve propolis ilave edilmiştir. Üretim sonrası 200 depolama günü boyunca kalite analizleri ve mikrobiyolojik analizler yapılmış ve propolis içeren örneklerin analiz sonuçlarının Türk Gıda Kodeksine uygun olarak çıktığı, propolisin yüksek antioksidan kapasitesi sayesinde sodyum nitrite göre daha etkili olduğu tespit edilerek propolisin antimikrobial özelliği ile de gıda güvenliği açısından sodyum nitrate alternatif olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır.

Mahmood (2017) yapmış olduğu çalışmada propolisin astroglial reaktivite ve astroglial hücre iskeleti üzerindeki etkilerini araştırmış ve propolisin astrosit aktivasyonuna destek verdiğini tespit etmiştir.

Gülgen (2016) anadolu yöresinin farklı illerine ait propolis örneklerinin kanser üzerindeki etkilerini araştırmış ve uçucu yağların kimyasal içerikleri ile karşılaştırmıştır. Antikanser özellikleri propolis örneklerinin uçucu yağlarının IC_{30} ve IC_{50} değerleri ile tespit edilmiş ve antikanser özelliği en yüksek örneğin $44,89$ ve $108,61$ $\mu\text{g/mL}$ değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile propolisin antikanser özelliği ile uçucu yağ içeriği arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Kareem (2016), çalışmasında farklı konsantrasyonlardaki propolis-etanol ekstraktının primer rat astrosit hücre reaktifliği üzerindeki etkilerini araştırmış ve propolisin konsantrasyon miktarına bağlı olarak protein ekspresyonlarının artma-azalma mekanizmasında ajan rolü oynadığını tespit etmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, propolis eklendiği hücrenin Nf-kB ve GFAP ekspresyonunu arttırdığı ve buna bağlı olarak hücre reaktifliğine yol açtığı bulunmuştur.

Mısır (2013), farklı çözücülerde hazırlanmış propolis ekstraktlarının demir şelatlama aktivitesi ile serbest radikalleri yakalama kapasitesini incelemiş ve propolis metanol, etanol ve DMSO ekstraktlarının demir şelatlama aktivitesine %90 üzeri bir etkisi olduğunu tespit etmiştir. Çalışmada ayrıca propolisi radikal süpürücü aktivitesi de incelenmiş olup propolisin etanol ve metanol ekstraktlarının süpürücü aktivitesini %90 üzeri, DMSO ekstraktının süpürücü aktivitesini %73 olarak hesaplamıştır.

Taghiabad (2014), çalışmasında propolisin su ve etanol ile hazırlanmış ekstraktlarının antikanser özelliğini insan liaringeal epidermoid karsinoma hücrelerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini araştırmıştır. Çalışma sonuçlarına göre propolis su ekstraktının SOD ve CAT enzim aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Onur (2018), asidofilus sütü ve propolisin meme kanseri üzerindeki etkilerini fareler üzerinde *in vivo* olarak çalışmış ve antitümör etkisini incelemiştir. Çalışma kapsamında *in vitro* sonuçlara göre propolisin IC₅₀ değeri 129 µg/mL olarak ölçülmüş ve *in vivo* çalışmalar yapılmıştır. Asidofilus sütü ve propolis ile beslenen farelerin tümör boyutları ölçülmüş ve en iyi antitümöral özelliğin asidofilus sütü ve propolisin beraber kullanımının gösterdiği belirlenmiştir.

Ölmez (2009), yaptığı çalışmada Türkiyenin farklı bölgelerinde üretilen bal örneklerinin kalitatif ve besinsel özelliklerini incelemiş ve önceki senelerde hasat edilen örneklerle karşılaştırma yapmıştır. Çalışmanın sonucunda koyu renkli balların toplam fenolik madde ve antioksidan aktivitesinin diğer ballara göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.

Önalın (Ekiz) (2009), yaptığı çalışmada farklı yörelerden temin edilen balların içerdiği aroma maddelerini tespit ederek, tüm bal çeşitlerinde farklı miktarlarda hidrokarbon, alkol, fenol, aldehit ve keton gruplarının olduğunu tespit etmiştir.

Sahinler (2000), yaptığı araştırma neticesinde arı ürünlerinin apiterapik özelliklerini inceleyerek bal, polen, propolis, arı sütü, bal mumu ve arı zehrinin başta

damar sertliği olmak üzere astım, bronşit, bağırsak hastalıkları ve enfeksiyonlara karşı önleyici ve tedavi edici etkisinin olduğunu belirtmiştir.

Mutlu ve ark. (2017), bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkilerini araştırmış ve antioksidan, antimikrobial, antifungal özelliklerinin yanında mide bağırsak hastalıkları için tedavi edici özelliklerinin bulunduğunu ayrıca kanser oluşumunu inhibe ettiğini çalışmalarında belirtmişlerdir.

Xiao ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada balın hepatik yarananma, steatoz, fibroz, oksidatif stres ve inflamasyonu önemli ölçüde iyileştirdiğini tespit etmiş, ayrıca Tioredoksin proteinini de büyük oranda inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Tandoğan ve Ulusu (2011), yaptıkları çalışmada tioredoksin redüktaz enziminin inhibe edilmesinin başta kanser olmak üzere otoimmün sistem hastalıklarının önlenmesinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur.

Kara (2011), hiperkolesterolemik bireylerdeki fındık tüketiminin eritrosit oksidan-antioksidan sistemine etkilerini incelemiş ve fındık diyeti uygulanan hiperkolesterolemik bireylerin kolesterolünün düşüşüne ilaveten antioksidan enzimlerinin (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve tioredoksin redüktaz) aktivitelerinde de artışlar gözlemlemiştir.

Zeybekoğlu (2006), çalışmasında hareketsizlik ve soğuk strese maruz bırakılan sıçanların karaciğerinin antioksidan sistem aktivitesini incelemiş ve tioredoksin redüktaz enzim aktivitesinde azalma saptamıştır. Böylece stresin oksidan ve antioksidan aktiviteyi olumsuz etkilediğini beirlemiştir.

Yıldırım (2006), taurinin yaşlanmaya karşı antioksidan etkisini araştırmış ve genç, orta yaşlı ve yaşlı sıçan karaciğerlerindeki malondialdehit, glutasyon, glutasyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz enzim aktivitelerini incelemiştir. Çalışma sonucunda yaşlanmanın karaciğer dokusundaki serbest radikal miktarını arttırdığını tespit etmiş ve taurinin serbest radikal artışını önleyerek antioksidan mekanizmasını ve glutasyon, glutasyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz enzim aktivitelerini arttırdığını tespit etmiştir.

Artun (2018), çalışmasında farklı türlere ait endemik olan metanolik bazı bitkilerin çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmış, antikanser aktiviteye sahip *Centaurea hermannii* bitki ekstresinin ve kemoterapötik ajan olan Doxorubicin'in kanserli hücre üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu bağlamda, *C. hermannii* ekstreninin apoptotik aktivitesi de değerlendirilmiş olup sağlıklı hücrede

düşük, kanserli hücrede yüksek sitotoksositeye sahip olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda *C. hermannii* bitki ekstresinin apoptotik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Karuncula (2013), çalışmasında *Leucojum aestivum L.* Bitkisinden izole edilen bileşiklerin Alzheimerı tetikleyen asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerinin inhibisyon aktivitelerini ölçmüş ve *Leucojum aestivum L.* Bitkisinin Epinorgalantamin 2-O-asetildemetillikorenin bileşiklerinin butiril kolin esteraz enzimini inhibe ettiği ($IC_{50}=840.0, 19.3, 197.0 \mu M$) görülmüştür.

Zaimoğlu (2004), bazı bitki ekstrelerinin sığır lens aldoz redüktaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerini araştırmıştır. Bitki ekstraktlarından elde edilen petrol eter, dietil eter, etil asetat, n-butanol gibi organik fazlar içerisinde etil asetatın sığır lens aldoz redüktaz enzimi üzerinde en iyi inhibisyona sahip olduğu tespit edilmiş ve bulunduğu bitkiye göre IC_{50} değerinin 25,46-6,45 ug/mL arasında olduğu görülmüştür.

Alparslan (2013), yaptığı çalışma ile *Xanthium Strumarium l.* bitkisini kimyasal yönden incelemek amacıyla farklı çözücülerde ekstrakte ederek kromatografik olarak bazı bileşikler elde etmiştir. Elde edilen ve flavonoid, steroid, fenolik bileşik, fenil propanoid yapısına sahip bileşiklerin AChE ve BChE inhibisyon aktiviteleri tespit edilmiştir. AChE BChE için IC_{50} değerleri sırasıyla 0,90- 0,42 mM ile, BChE 8,68- 2,17 mM olarak tespit edilmiştir.

Literatür incelemeleri sonucunda arı ürünleri ile ilgili çeşitli çalışmaların yapıldığı, antikanser etkileri ve farklı enzimlerin inhibisyonuna bakıldığı görülse de TrxR enzim aktivitesinin inhibisyonu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile bal (yayla balı, çam balı, kestane balı, deli balı) ve arı ürünlerinin (polen, propolis, arı sütü) kanser oluşumu destekleyen TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyaller

Bu çalışmada Tioredoksin redüktaz enzimi üzerindeki inhibisyonuna bakılmak üzere bal çeşitleri ile, polen, propolis ve arı sütü kullanılmıştır. Kullanılan bal çeşitlerinden yayla balı, çam balı, kestane balı ile polen ticari olarak Siirt ilinde bulunan marketlerden TEMA vakfı markası ile temin edilmiş olup, deli balı karadeniz bölgesinde bulunan arıcılık çiftçilerinden, arı sütü ve propolis arıcılık çiftçilerinden ticari olarak temin edilmiştir.

3.1.1. Kimyasallar

- Tioredoksin redüktaz enzimi (Sigma-Aldrich-T9698)
- etanol (24102- Sigma-Aldrich)
- metanol (34860- Sigma-Aldrich)
- hekzan (208752- Sigma-Aldrich)
- Dimetilsülfoksit (DMSO-D5879- Sigma-Aldrich)
- Potasyum Fosfat (04243-1kg)
- EDTA (ethylene daimine tetra acetic acid solution-E9884 Sigma-Aldrich)
- NADPH(β -Nicotinediamine Adenine Dinucleotide Phosphate Solution-N1630 Sigma-Aldrich),
- BSA(Bovine Serum Albumin solution-A8531 Sigma-Aldrich),
- DTNB(5,5'-Ditiyo-bis(2-Nitrobenzoic acid)- D218200 Sigma-Aldrich)
- Folin-Ciocalteu (47641- Sigma-Aldrich)
- Na₂CO₃ (1613757 Sigma-Aldrich)
- Gallik asit (G7384 Sigma-Aldrich)

3.1.2. Cihazlar

- Hassas Terazı (Bel Engineering –M214Aİ)
- Evolution 201 UVVisible Spektrofotometre (Thermo Scientific-VWR-UV-6300 PC double beam spectrophotometer)
- Vorteks (Velp Scientifica-F202A0173)
- Çalkalamalı inkübatör (MÇİ serisi-120-Mipro-150603)
- Evporatör (Heldoph-Heizbad-Hei-VAP-517-61000-00-0)

- Liyofilizatör (LABCONCO-7670530)
- Saf su cihazı (Water story mini püre-Mm-1140516-3)
- pH metre (Bante Instrument-PHS-3BW-Microprocesser)
- Santrifüj (Thermo Scientific/Megfuge 16R)
- Otomatik Pipet seti, (Mettler Toledo, Rainin LTS /2-20 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl, 100-10000 µl)
- Buzdolabı (Vestel +4°C)
- Derin dondurucu (-20°C)

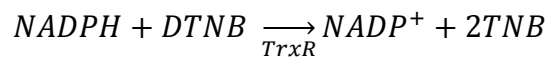
3.2. Metod

3.2.1. Ekstraktların hazırlanması

Ekstraktların hazırlanması ile ilgili belirtilen prosedür Sahin ve ark. (2010)'nın çalışmasındaki ekstrakt hazırlama prosedüründen alınarak, çalışmaya uyarlanmıştır. Buna göre; çalışmada kullanılan her bir örnekten (yayla balı, çam balı, kestane balı, deli balı, polen, propolis ve arı sütü) 5 g tartılarak 100 mL çözücü ile çözülmüştür. Çözücü ortamının yarattığı farklılıkları tespit etmek amacı ile farklı polaritelere sahip çözücüler olan metanol, etanol, DMSO, hekzan ve su kullanılmıştır. Elde edilen çözeltiler etkin bir şekilde çözülme olması için 24 saatlik süre ile oda sıcaklığında karıştırma işlemine tabi tutulmuştur. Karıştırma işlemi sonrası çözeltiler 1000xG'de 15 dakika boyunca santrifüj edilerek çökelek kısmı atılmış ve supernatant kısımları alınarak sonraki çalışma için muhafaza edilmiştir. Supernatantlar daha sonra evaporatör ve liyofilizatör yardımı ile konsantre edilmiştir. Evaporasyon hekzan, etanol ve metanol içeren supernatantlar vakumlu döner evaporatör ile, DMSO ve su içeren supernatantlar ise -52°C sıcaklık ve 0,132 bar basınç altında liyofilizatör ile gerçekleşmiştir. Evaporasyon sonrası elde edilen tortular (10-40 mL) oranlarında kendi çözücülerini ile karıştırılarak +4°C de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Tiyoredoksin redüktaz enzimi katalitik aktivite ölçümü

Tiyoredoksin redüktaz enziminin katalitik aktivitesinin ölçülmesinde DTNB yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde tiyoredoksin redüktaz NADPH bağımlı olarak DTNB'deki disülfid bağlarının redüksiyonunu katalizlemesi esas alınmaktadır (Holmgren, 1977).



Çalışmada 100 mM potasyum fosfat pH 7’de 10 mM EDTA, 0,2 mM NADPH, 0,2 mg/mL sığır serum albümin, %1 etanol ve 5 mM DTNB reaksiyon karışımına eklenmiştir. 1000 µL’lik küvetteki karışıma Tiyoredoksin redüktaz enzimi (1-50 µL), 25°C’de eklenmiş ve 412 nm’de absorbans artışı belirlenerek spektrofotometre ile kaydedilmiştir. Küvet içeriği Tablo 3.1.’de gösterilmektedir. Küvet spektrofotometreden çıkarılmadan her 60 saniyede bir aktivite ölçümü yapılmış olup bu işleme 3 dakika boyunca devam edilmiştir. Daha sonra Lambert-Beer denklemi kullanılarak 1 dakikada harcanan DTNB miktarı belirlenmiştir. Aktivite dakikada TNB oksidasyonunun belirlenmesine dayanmaktadır.

Tablo 3. 1. Tiyoredoksin redüktaz aktivitesinin belirlenmesindeki küvet içeriği

Çözeltiler	Numune (µl)	Kör (µl)
100 mM potasyum fosfat /10 mM EDTA tamponu	200	200
%1’lik etanol	100	100
Sığır serum Albumin(0,2 mg/mL)	100	100
Enzim çözeltisi	50	-
Saf su	350	400
NADPH (0,2 mM)	100	100
DTNB (5 mM)	100	100

Enzim ünitesi hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$EU/mL = \frac{(\Delta A_{412} / dk \text{ Numune} - \Delta A_{412} / dk \text{ Kör})(V_T)(sf)}{(13,6 \times 2)(V_E)}$$

EÜ/mL: 1 mL’deki enzim ünitesi

ΔOD : Bir dakikadaki absorbans değişimi

13,6 : Bir Ünitenin eşiti olan 412 nm’deki absorbans değişimi

V_T : Ölçümün yapıldığı toplam küvet hacmi

V_E : Ölçümün yapıldığı küvete ilave edilen enzim numunesinin hacmi

sf : Seyreltme faktörü (seyreltilen örnek için kullanılır)

3.2.3. Enzim aktivitesi üzerine çalışılacak ekstraktların *in vitro* etkilerinin belirlenmesi

Enzim aktivitesi üzerindeki etkisine bakılacak olan örneklerin her biri DMSO, su, metanol, etanol ve hekzan ile ekstrakt hazırlama yönteminde belirtildiği gibi

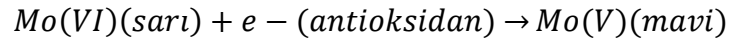
ekstrakte edilmiştir. Farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan her bir ekstrakt için enzim aktivitesi üzerindeki etki hesaplanmıştır.

Ekstraktların, enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla küvet ortamına Tablo 3.1 de belirtilen farklı konsantrasyonlarda inhibitörler katılarak 412 nm’de aktivite değerleri okunmuştur. İnhibisyon etkileri mümkün olan en yüksek konsantrasyonlarda ön denemelerle belirlenmiştir. Enzim aktivitesini yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu olan IC₅₀ değerlerinin belirlenmesi için %aktivite-inhibitör konsantrasyonu grafiği çizmek amacıyla, 5 farklı inhibitör konsantrasyonunda aktivite ölçümleri yapılmıştır.

Yapılan tüm matematiksel hesaplamalar ve grafik çizimleri için Microsoft Office Excel 2010 programı kullanılmıştır.

3.2.4. Toplam fenolik içeriğin belirlenmesi

Toplam fenolik içeriğin belirlenmesi için Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılmıştır. Bu metodun reaktifi molibdofosfotungstik heteropoliasit olup aktif merkezi Mo (VI) dır. Folin-Ciocalteu metodu indirgeme kapasitesini ölçer (Büyüktuncel, 2013).



Farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan her bir ekstrakt için Folin-Ciocalteu metoduna göre işlem yapılmış olup, gallik asit standart olarak kullanılmıştır. Standart hazırlanırken 10 mg gallik asit, metanol ilavesi ile 10 mL’ye tamamlanmıştır. Her bir örneğe ait ekstraktlara Folin reaktifi (0,5N Folin-Ciocalteu), %10’luk Na₂CO₃ eklenerek vezin kapları içerisinde saf su ilavesi ile son hacim 50 mL’ye tamamlanmıştır. Vezin kapları içerisine gerçekleştirilen piitleme prosedürü Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3. 2. Toplam fenolik madde pipetleme prosedürü

Standard/Örnek	Hazırlanan vezin sayısı	Folin (0,5 N) (mL)	Na₂CO₃ (%10) (mL)	Standart/Örne k Miktarı (mL)	Saf Su (mL)	Toplam Hacim (mL)
Gallik asit (100µL)	3	1	3	0,1	45,9	50
Gallik asit (200µL)	3	1	3	0,2	45,8	50
Gallik asit (300µL)	3	1	3	0,3	45,7	50
Gallik asit (400µL)	3	1	3	0,4	45,6	50
Gallik asit (500µL)	3	1	3	0,5	45,5	50
Çalışılacak ekstraktlar	3	1	3	0,25	45,75	50

Hazırlanan standartlar ve çalışılacak ekstraktların her biri üçer vezine hazırlanarak ve 2 saat çalkalamalı inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası UVSpektrofotometrede 761 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır. Her standart ve örneğe ait elde edilen 3 okuma değerinin ortalaması alınarak absorbans değerine karar verilmiştir. Toplam fenolik içerik, her bir gramlık ekstraktta bulunan gallik asit (mg) miktarı hesaplanması sonucu elde edilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Farklı polaritelere sahip çözücülerde (etanol, metanol, su, hegzan, DMSO) çözdürülerek ekstakte edilmiş yayla balı, kestane balı, çam balı, deli balı, polen, propolis ve arı sütünün 1 mL çözücüdeki çözünme miktarları Tablo 4.1. de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Arı ürünlerinin farklı çözücülerdeki çözünürlükleri

Çözücü	Örnek	Çözünürlük (g/mL)	Çözücü	Örnek	Çözünürlük (g/mL)
Etanol	Yayla balı	0,0263	DMSO	Yayla balı	0,4582
	Kestane Balı	0,0313		Kestane Balı	0,4708
	Çam Balı	0,0240		Çam Balı	0,4580
	Deli Balı	0,1289		Deli Balı	-
	Polen	0,4445		Polen	0,2064
	Propolis	0,4104		Propolis	-
	Arı Sütü	0,0065		Arı Sütü	0,0881
Metanol	Yayla balı	0,2909	Su	Yayla balı	0,3668
	Kestane Balı	0,3071		Kestane Balı	0,3781
	Çam Balı	0,3036		Çam Balı	0,3400
	Deli Balı	0,4188		Deli Balı	0,3395
	Polen	0,1797		Polen	0,2025
	Propolis	0,3643		Propolis	0,0152
	Arı Sütü	0,1084		Arı Sütü	0,0109

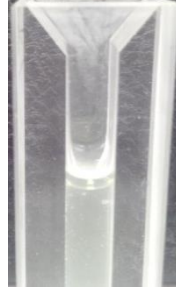
Not:-çözücü uzaklaştırılmamıştır.

Örneklerin farklı çözücülerdeki çözünürlüklerini incelediğimizde, etanolün polen ve propolis için iyi bir çözücü olduğu ancak bal türleri için daha zayıf çözünürlük oraya çıktığı görülmüştür. Metanol, tüm ürünler için uygun bir çözücü olup, örnekler arasından en yüksek çözünürlüğü deli balı göstermiştir. DMSO bal çeşitleri için iyi bir çözücü olsa da deli bal-DMSO çözeltisinde buharlaşma sağlanamadığı için çözünürlük hesaplanamamıştır. Aynı şekilde propolis de DMSO içerisinde yapışkan bir yapıya büründüğü için oldukça zor çözdürülmüş ve buharlaşma sağlanamadığı için çözünürlüğü hesaplanamamıştır. Çalışmanın sonraki aşamalarında deli balının ve propolisin DMSO ekstraktları çalışılmamıştır. Çalışılacak tüm örneklerin suda çözüldüğü görülmüş olup, bal çeşitleri için daha uygun bir çözücü olduğu tespit edilmiştir.

4.1. Örneklerin TrxR üzerindeki inhibisyonu

Örneklerin TrxR üzerindeki inhibisyonunu belirlemek için etanol, metanol, su, DMSO ile ekstakte edilmiş bal örnekleri, polen, propolis ve arı sütünün TrxR aktivitesi

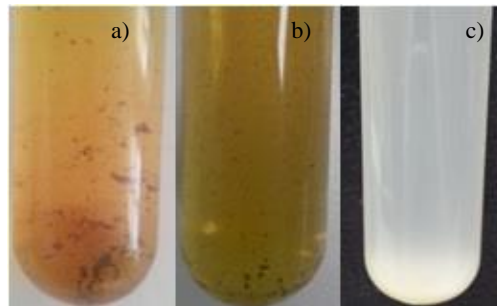
üzerindeki etkileri çalışılmış ancak hegzan ile ekstrakte edilen tüm örneklerin UV Spektrofotometre öncesi Tablo 3.1. de belirtilen maddeler ile homojen bir karışım oluşturmadığı ve küvet içerisinde iki fazlı bir görünüm oluşturduğu tespit edilmiştir. Şekil 4.1.'de yayla balı-hegzan ekstraktının küvetteki iki fazlı görünümü verilmiştir.



Şekil 4.1. Yayla balı-hegzan ekstraktının küvet içi görünümü

Hegzan çözücüsünün tampon çözelti ve diğer maddeler ile homojen karışım oluşturamaması hatalı okumaya sebebiyet vereceğinden, çalışmamın geri kalan kısımlarında örneklerin hegzan ile ekstraktları çalışılmamıştır.

Enzim aktiviteleri farklı konsantrasyonda inhibitör ilavesi ile IC_{50} değerleri bulunarak hesaplanmıştır. İnhibitör ilave edilmeden yapılan ölçüm kontrol olarak alınmış ve %100 aktivite değeri olarak kabul edilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda polen, propolis ve arı sütünün su ekstraktlarının çökelti oluşturması sebebi ile Şekil 4.2 de gösterildiği üzere heterojen görünüm oluşmuş, bu nedenle bu ekstraktların absorbans değerleri ölçülememiştir.



Şekil 4.2. (a) Polen-su, (b) Propolis-su (c) Arı Sütü-su Ekstraktları

4.1.1. Yayla balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

Yayla balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının tümünün TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup su ekstraktı ile yapılan çalışmada

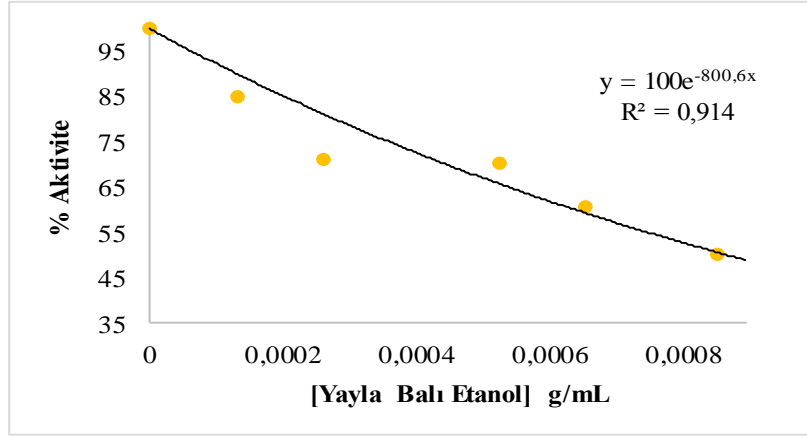
absorbans değeri 3 ölçüm üzerinden hesaplanmıştır. Elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Yayla balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

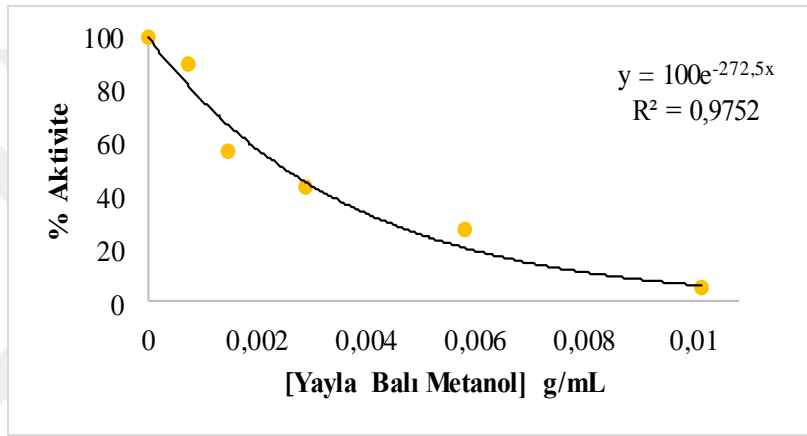
Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,0263	10	20	C	0,0119
				50	0,0965
				100	0,0809
				200	0,0797
				250	0,0690
				325	0,0568
				350	0,0307
METANOL	0,2909	10	10	C	0,0625
				25	0,0565
				50	0,0354
				100	0,0273
				200	0,0171
				300	0,0488
				350	0,0034
DMSO	0,4582	10	10	C	0,1056
				15	0,0802
				25	0,0654
				50	0,0785
				75	0,0719
				100	0,0862
				125	0,0594
				150	0,0360
				200	0,0538
				300	0,0090
400	-0,0072				
SU	0,3668	100	10	C	0,0340
				5	0,0170
				15	0,0100
				25	0,0240
				50	0,0170
				75	0,0140
				100	0,0110
				150	0,0040

C:Kontrol

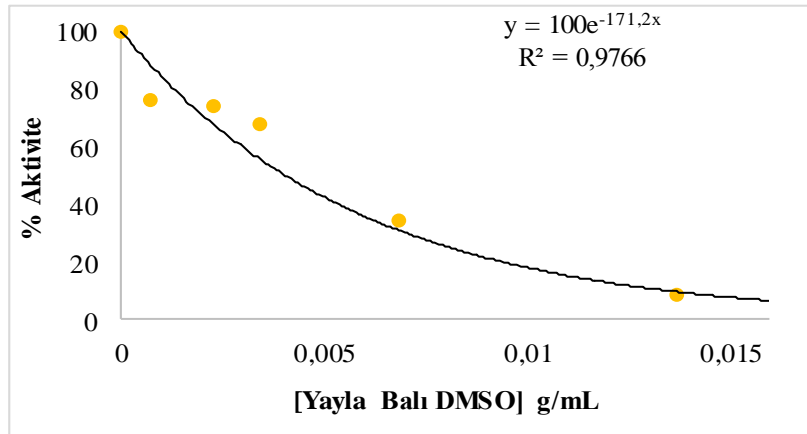
Yayla balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının IC₅₀ değerleri sırası ile Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da verilen % aktivite-[inhibitör] grafiklerine göre hesaplanmıştır. Elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,862, 2,500, 4,030 ve 0,191 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Yayla balının tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.7’de verilmiştir.



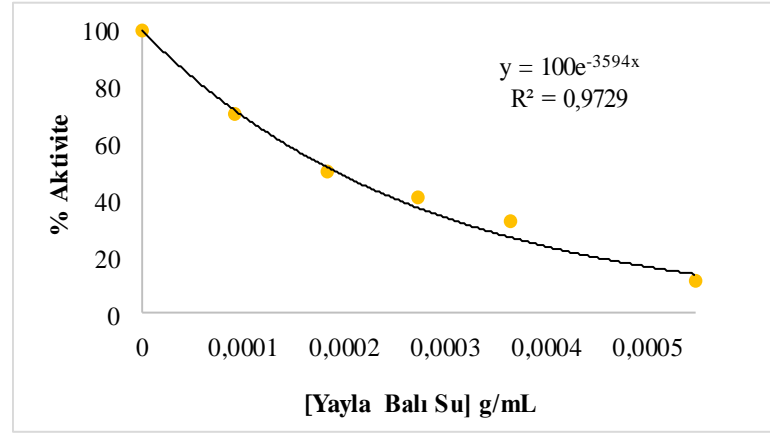
Şekil 4.3.Yayla balı-etanol ekstaktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



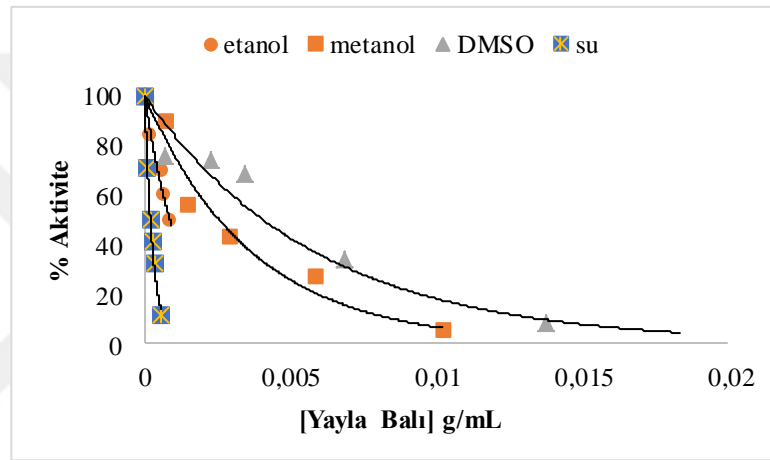
Şekil 4.4.Yayla balı-metanol ekstaktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.5. Yayla balı-DMSO ekstaktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.6. Yayla balı-su ekstaktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.7. Yayla balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Yayla balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisini incelediğimiz zaman Tablo 4.9'a göre yayla balının su ekstaktının yayla balı için 0,191 mg/mL IC_{50} değeri ile en yüksek inhibisyona sahip olduğu görülmektedir. Yayla balının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi için çözücülerin uygunluk sırasının su, etanol, metanol ve DMSO olduğu görülmüştür. Sonuçları literatür çalışmaları ile karşılaştırdığımız zaman Xiao ve ark. (2015), çalışmaları ile balın tiyoredoksin proteinini büyük oranda inhibe ettiğini kanıtlamıştır. Ayrıca, Sahin (2015) çalışmasında yayla balının üreaz ve ksantin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkisini araştırarak ve en küçük-en büyük IC_{50} değerlerini 0,045-0,452 g/mL olarak hesaplamıştır. Yapılan bu çalışmalar yayla balının enzimler üzerinde bir inhibisyon etkisinin olduğunu göstererek çalışmamızı desteklemektedir.

4.1.2. Kestane balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

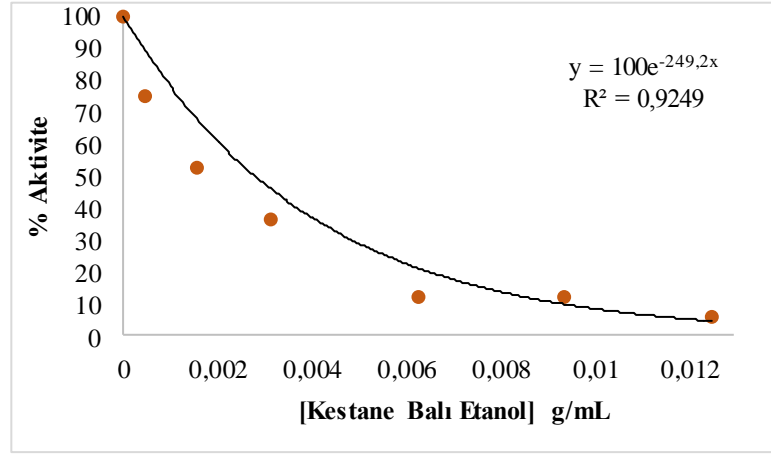
Kestane balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının tümünün TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup su ekstraktı ile yapılan çalışmanın tümünde ve etanol ekstraktının 300 µL inhibitör ilave edilen çalışmada absorbans değeri 3 ölçüm üzerinden hesaplanmıştır. Elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Kestane balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

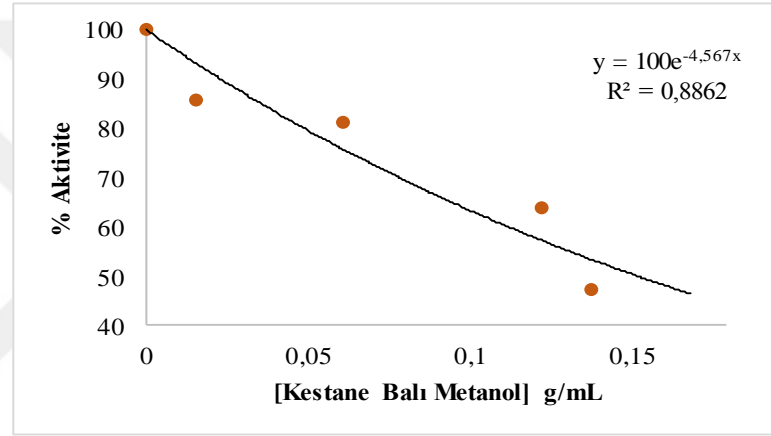
Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,0313	0	10	C	0,1146
				15	0,0860
				50	0,0602
				100	0,0418
				200	0,0139
				300	0,0092
				400	0,0062
METANOL	0,3071	0	10	C	0,0477
				25	0,0628
				50	0,0408
				100	0,0257
				200	0,0387
				300	0,0190
				400	0,0304
				450	0,0225
550	0,0457				
DMSO	0,4708	10	10	C	0,0990
				50	0,0917
				100	0,0748
				200	0,0609
				250	0,0231
				300	0,0026
SU	0,3782	0	10	C	0,0230
				5	0,0260
				35	0,0180
				75	0,0130
				100	0,0090
				150	0,0040

C:Kontrol

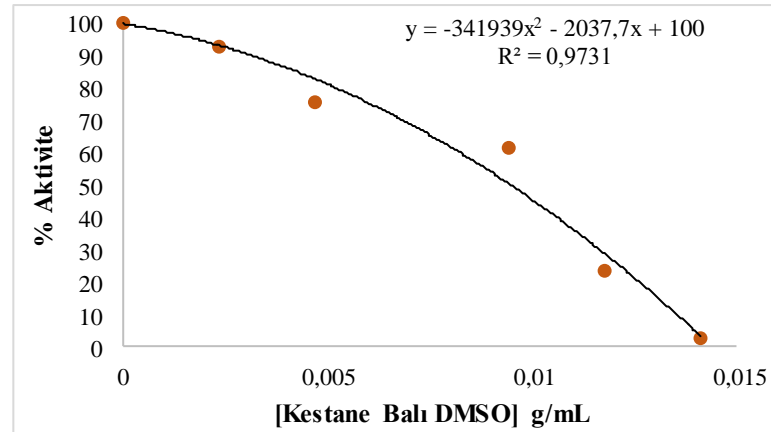
Kestane balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının IC₅₀ değerleri sırası ile Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de verilen % aktivite inhibisyon grafiklerine göre hesaplanmıştır. Elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 2,768, 151,1, 4,200 ve 25,24 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Kestane balının tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.12'de verilmiştir.



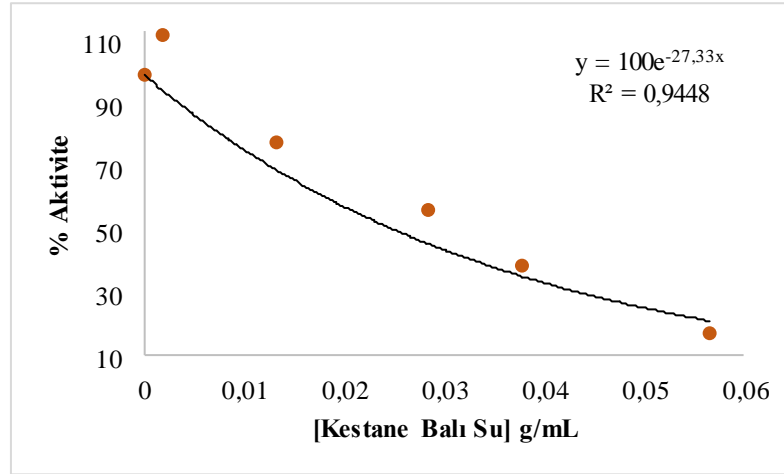
Şekil 4.8. Kestane balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



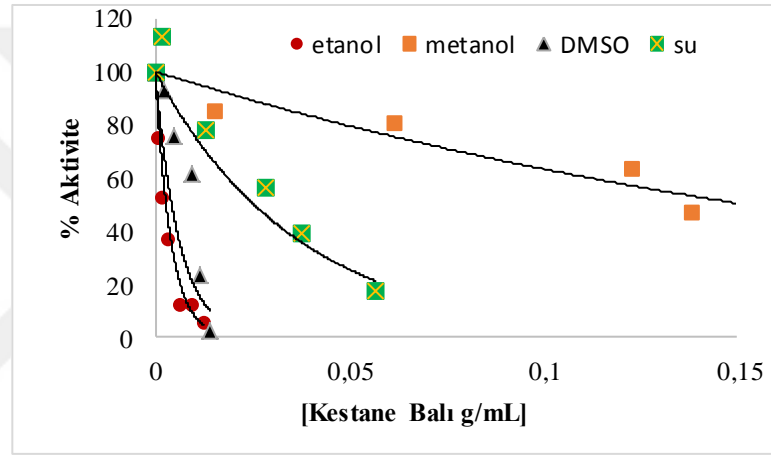
Şekil 4.9. Kestane balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.10. Kestane balı-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.11. Kestane balı-Su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.12. Kestane balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Kestane balı ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerinde inhibisyonu incelendiğinde Tablo 4.9'a göre kestane balı etanol ekstraktı IC_{50} değeri 2,768 mg/mL kestane balının diğer ekstraktlarına göre en yüksek TrxR inhibisyonunu göstermiştir. Kestane balının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi için çözücülerin uygunluk sırasının etanol, DMSO, su ve metanol olduğu görülmüştür. Kestane balı ile ilgili yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde Karaçelik ve Sahin (2018)'in kestane balı örnekleri ile hyaluronik asit, ksantin oksidaz ve üreaz enzimlerinin inhibisyonu üzerinde çalışma yapmış ve enzimlere ait IC_{50} değer aralıklarını sırası ile 0,793-12,639 mg/mL, 0,029-0,106 g/mL ve 0,002-0,054 g/mL olarak hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada Kolaylı ve ark. (2015) kestane balının yayla balına oranla sığır testis hyalurodinaz enzimini daha yüksek oranda inhibe ettiğini tespit etmiştir. Yine ksantan oksidaz ve üreaz enzimleri üzerinde Sahin (2015)'in yapmış olduğu bir çalışma her iki enzim aktivitesi üzerinde de yüksek inhibisyon etkisi (IC_{50} : 0,028-0,021 g/mL) olduğunu tespit etmiştir. Aynı

çalışmada yayla balı ile de çalışılmış olup, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak kestane balının inhibisyon etkisinin yayla balından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Böylece kestane balının enzimler üzerinde inhibisyon etkisinin olduğunu ve bazı enzimleri TrxR enzimine kıyasla daha etkili inhibe ettiğini söyleyebiliriz. Enzimlerin üç boyutlu yapısı, aktif merkezdeki amino asit cinsi ve sayısı enzimin inhibitör ile etkileştiği bölge enzimlerin inhibitörlere karşı verdiği etkiyi değiştirebildiği gibi inhibisyon seviyesini de değiştirebilir. Bu nedenle iki farklı enzim aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisi göstermiş ancak farklı konsantrasyon aralıklarında inhibisyon etkisi göstermiştir.

4.1.3. Çam balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

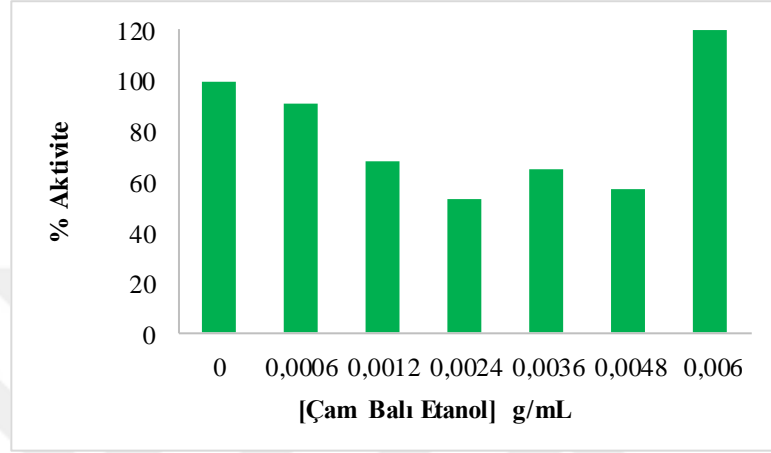
Çam balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının tümünün TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup su ekstraktı ile yapılan çalışmada absorbans değeri 3 ölçüm üzerinden hesaplanmıştır. Elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Çam balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

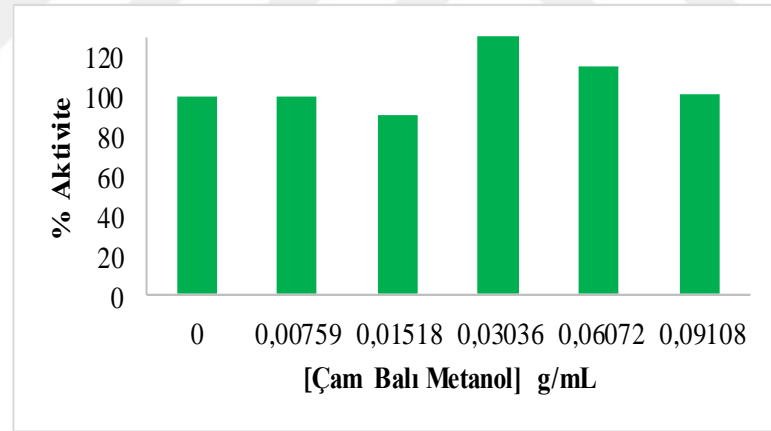
Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,0240	0	10	C	0,0462
				25	0,0422
				50	0,0314
				100	0,0246
				150	0,0301
				200	0,0264
				250	0,0557
METANOL	0,3036	0	10	C	0,0425
				25	0,0427
				50	0,0386
				100	0,0556
				200	0,0492
				300	0,0431
DMSO	0,4580	0	10	C	0,0467
				35	0,0456
				50	0,0337
				75	0,0248
				100	0,0205
				125	0,0135
SU	0,3400	0	10	C	0,0210
				5	0,0220
				10	0,0190
				50	0,0230
				100	0,0210
				400	0,0340

C:Kontrol

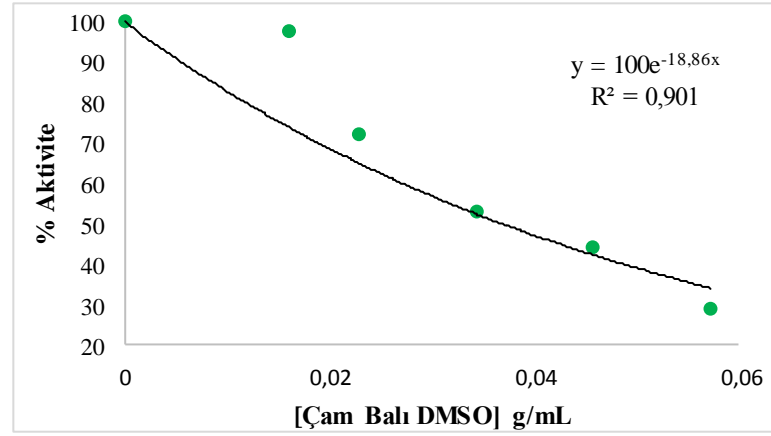
Çam balının etanol, metanol, DMSO ve su ekstraktlarının IC₅₀ değerleri için Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’de % aktivite-[inhibitör] grafiklerine bakılmış ve yalnızca çam balı-DMSO ekstraktında inhibisyon görülmüş olup IC₅₀ değeri 36,58 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Çam balının tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.17’de verilmiştir.



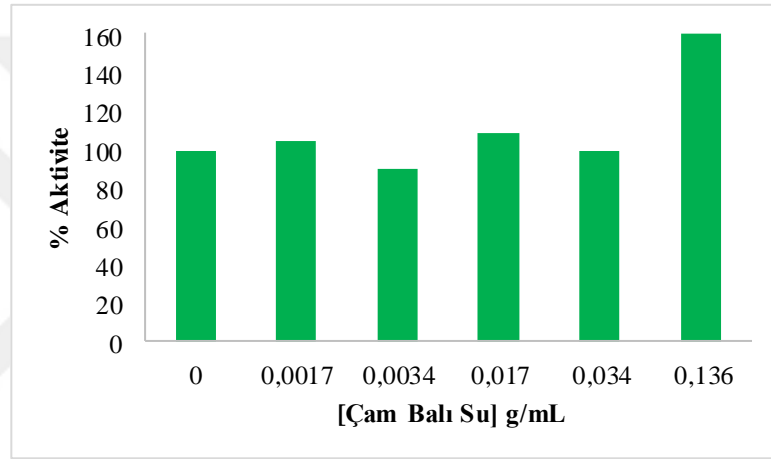
Şekil 4.13. Çam balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.14. Çam balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.15. Çam balı-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.16. Çam balı-su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Çam balı ekstaktlar içerisinde yalnızca çam balı-DMSO ekstraktının TrxR'yi inhibe ettiği görülmüş ve IC₅₀ değeri 36,58 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Salgı balı olan çam balı ile ilgili literatürdeki farklı çalışmaları incelediğimiz zaman Sahin (2011)'in çam balı gibi salgı balı olan meşe balının ksantan oksidaz ve üreaz enzimi üzerindeki inhibisyonunu 0,012-0,021 g/mL olarak hesapladığını, yine meşe balı ile benzer bir çalışma yapan Kolaylı ve ark. (2015)'in sığır testis hyaluronidaz enzimini en iyi nhibe eden balın meşe balı olduğunu tespit ettiği görülmüştür. Mevcut çalışmalar ile yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları gösteriyor ki diğer bal çeşitleri gibi salgı balları da enzimler üzerinde inhibisyon etkisi mevcut olup fakat meşe balının çam balına göre enzimler üzerinde inhibisyon etkisine sahiptir.

4.1.4. Deli balı ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

Deli balının etanol, metanol ve su ekstraktlarının tümünün TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

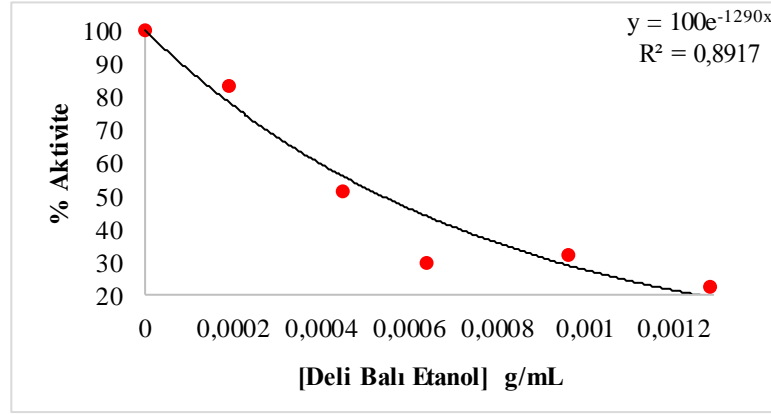
Tablo 4.5. Deli balı ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,1289	10	10	C	0,0410
				15	0,0340
				35	0,0210
				50	0,0120
				75	0,0130
				100	0,0090
METANOL	0,4188	100	5	C	0,0729
				25	0,0626
				35	0,0595
				75	0,0388
				100	0,0320
DMSO	-				
SU	0,3395	0	5	C	0,0701
				50	0,0650
				100	0,0550
				200	0,0624
				250	0,0750
				300	0,0388
				400	0,0404
				550	0,0474

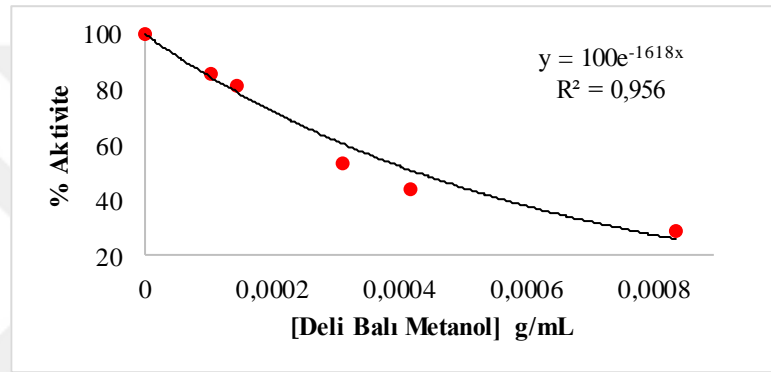
C:Kontrol

-:Çözücü buharlaşmamıştır

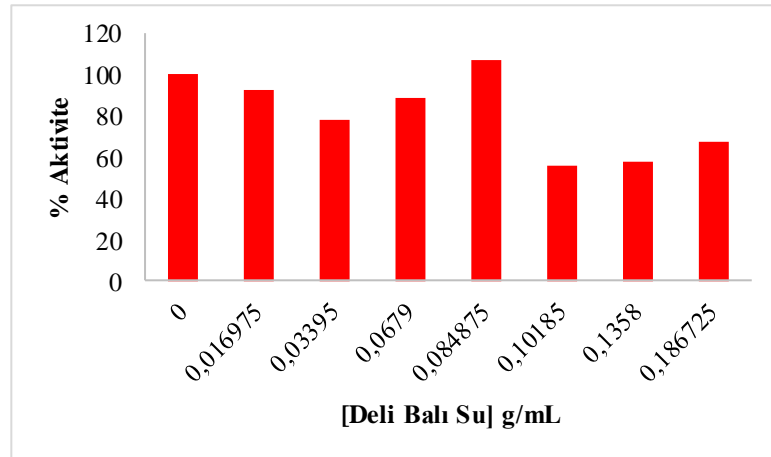
Deli balının etanol, metanol ve su ekstraktlarının IC₅₀ değerleri için Şekil 4.17, Şekil 4.18 ve Şekil 4.19’da verilen % aktivite-[inhibitör] grafiklerine bakılmış ve deli balı-su ekstraktında inhibisyon görülmemiştir. Etanol ve metanol ekstraktlarında inhibisyon görülmüş olup IC₅₀ değerleri sırası ile 5,350 ve 4,260 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Deli balının çalışılan tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.20’de verilmiştir.



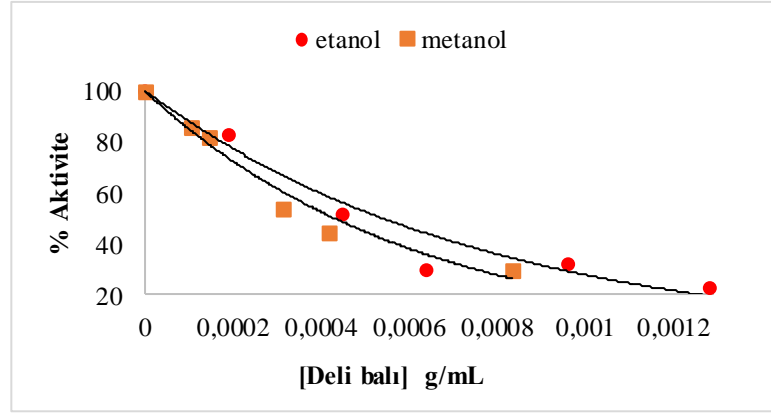
Şekil 4.17. Deli balı-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.18. Deli balı-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.19. Deli balı-su ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.20. Deli Balı ekstaktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Deli balı ekstaktlarının TrxR aktivitesi üzerinde inhibisyonu incelendiğinde çalışılan etanol, metanol ve su ekstraktlarından Tablo 4.9'a göre yalnızca etanol ve metanol ekstraktlarında inhibisyon görülmüş olup IC_{50} değeri sırası ile 3,350 ve 4,260 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Bu durumda, deli balının TrxR inhibisyonu en uygun ekstaktın etanol olduğu görülmektedir. Sahin ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada deli balı ekstraktlarının karbonik anhidraz enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisini araştırmış ve IC_{50} değer aralığını 0,123-3,150 mg/mL olarak hesaplamıştır. Çalışmada deli balının hegzan, etanol, metanol ve sulu ekstraktlarının tümünün inhibisyon etkisinin olduğu görülmüş ve en yüksek inhibisyonların hegzan ve metanol ekstraktlarına ait olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmayı kendi çalışma sonuçlarımız ile karşılaştırdığımız zaman, deli balının farklı enzimleri farklı oranlarda inhibe ettiğini ve ekstakt hazırlanın çözeltilinin inhibisyonu etkilediğini görmekteyiz.

Tüm bal çeşitleri incelendiğinde, en yüksek TrxR inhibisyonunu yayla balı su ekstraktında, en düşük TrxR inhibisyonunun ise kestane balı metanol ekstraktında olduğu Tablo 4.9.'da görülmektedir. Ayrıca, çam balının etanol metanol ve DMSO ekstraktlarında TrxR inhibisyonunun görülmediği de tespit edilmiştir. Yayla balının diğer bal çeşitlerine oranla TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyonunun yüksek olması içeriğinde barındırdığı farklı çiçek özlerinden kaynaklı multifloral bir yapısının olmasından kaynaklandığını çalışmamız neticesinde söyleyebiliriz. Bu anlamda literatür çalışmalarına bakıldığında Önalın (Ekiz) (2009), yaptığı çalışma ile farklı yörelerden temin edilen bal çeşitlerinin farklı özellikler taşıdığını tespit etmiş, Ölmez (2009) ise çalışmasında koyu renkli çiçeklerden elde edilen balların da renklerinin koyu olduğunu tespit ederek, balların üretimlerinde görev alan bitki floralarının özelliklerini yansıttığını göstermiştir.

4.1.5. Polen ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

Polenin etanol, metanol ve DMSO ekstraktlarının tümünün TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.6’de verilmiştir.

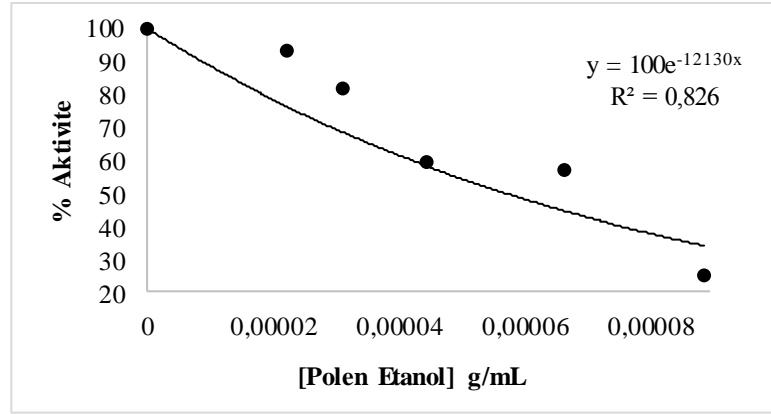
Tablo 4.6. Polen ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,4445	100	10	C	0,0720
				50	0,0670
				70	0,0590
				100	0,0430
				150	0,0410
				200	0,0180
METANOL	0,1797	1000	10	C	0,0890
				25	0,0880
				75	0,0650
				100	0,0540
				150	0,0370
				250	0,0260
DMSO	0,2064	10	10	C	0,1020
				50	0,0930
				70	0,0600
				100	0,0580
				200	0,0220
				300	0,0150
S D	0,2025	*			

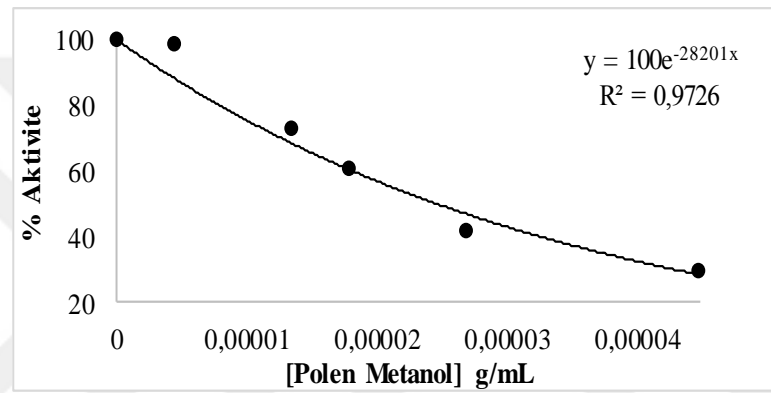
C:Kontrol

*: Çökelti oluşmuştur

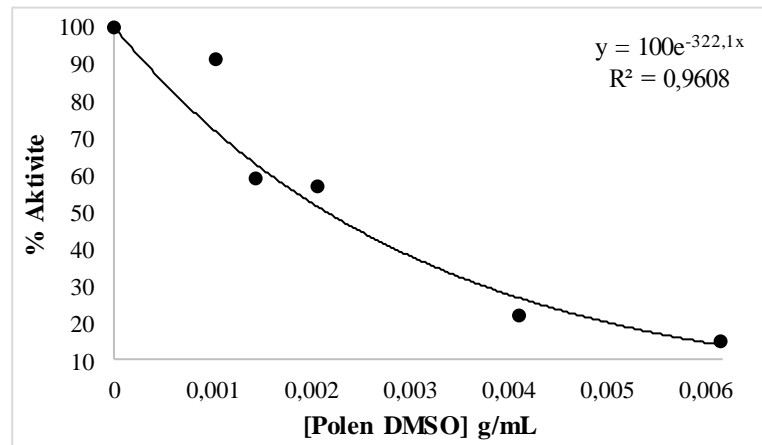
Polenin etanol, metanol ve DMSO ekstraktlarının IC₅₀ değerleri sırası ile Şekil 4.21, Şekil 4.22 ve Şekil 4.23’de verilen % aktivite-[inhibitör] grafiklerine göre hesaplanmıştır. Elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,056, 0,024 ve 2,14 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Polenin çalışılan tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.24’de verilmiştir.



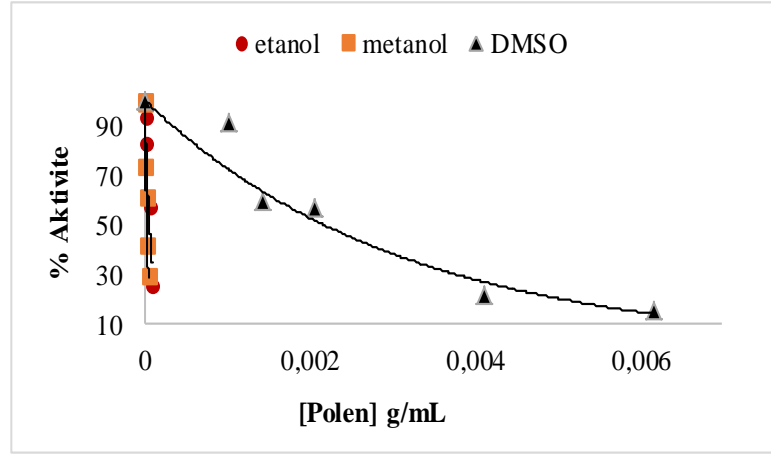
Şekil 4.21. Polen-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.22. Polen-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.23. Polen-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.24. Polen ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Polen, ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisine tek tek baktığımızda Tablo 4.9'a göre polenin çalışılan etanol, metanol ve DMSO ekstraktları içerisinde metanol ekstraktının 0,024 mg/mL IC_{50} değeri ile en yüksek inhibisyon değerine sahip olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmada polenin çalışılan ekstraktları arasında TrxR inhibisyonu için en uygun ekstraktın metanol olduğu görülmektedir. Sahin ve ark. (2010) çalışmalarında polenin karbonik anhidraz enzim üzerindeki inhibisyonunu IC_{50} değeri 0,337-7,680 mg/mL olarak hesaplamış ve deli balının inhibisyonunun daha etkili olduğunu (0,123-3,150 mg/mL) ortaya koymuştur. Çalışmamız ile karşılaştığımız zaman polenin TrxR inhibisyonunun karbonik anhidraz enzimine göre daha fazla olduğu ve TrxR için polenin baldan daha etkili bir inhibe edici özellikte olduğu söylenebilir. Yapılan farklı çalışmalara baktığımızda Çolak (2009)'un çalışmasında polenin prostat kanseri üzerinde %55,98 oranında inhibisyon etkisinin olduğunu kanıtlamıştır. Bu durum, çalışmamız sonuçlarında da belirtildiği gibi kanser üzerinde etkili bir doğal ürün olduğunu göstermektedir.

4.1.6. Propolis ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

Propolisin etanol ve metanol ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Propolis ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

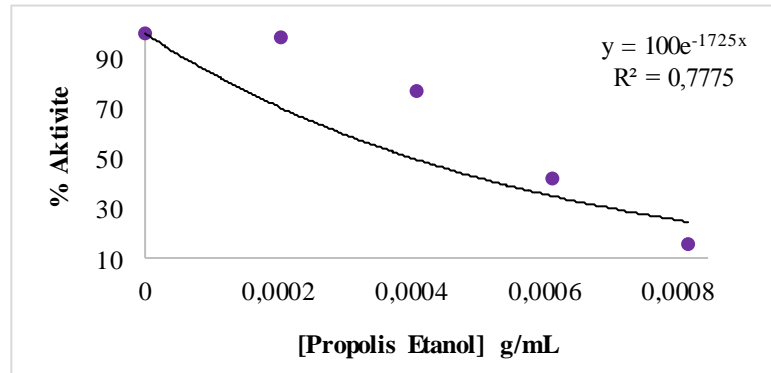
Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,4104	100	10	C	0,1100
				50	0,1080
				100	0,0850
				150	0,0460
				200	0,0170
METANOL	0,3643	100	10	C	0,1200
				10	0,0750
				20	0,0240
				30	0,0710
				35	0,0230
				40	0,0850
				40	0,1100
				50	0,0330
				50	0,0780
60	0,0080				
DMSO	-				
SU		0,0152			*

C:Kontrol

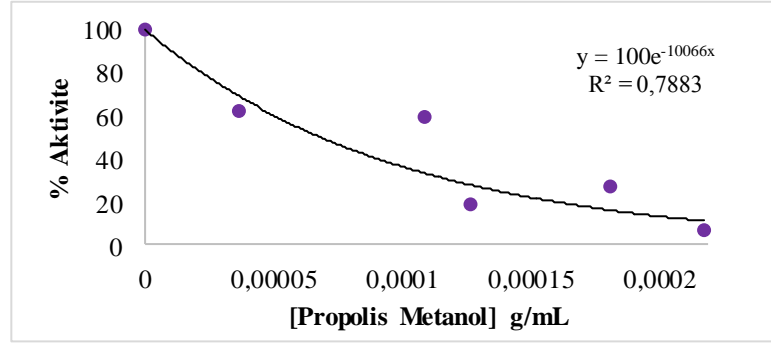
-:Çözücü buharlaşmamıştır

*: Çökelti oluşmuştur

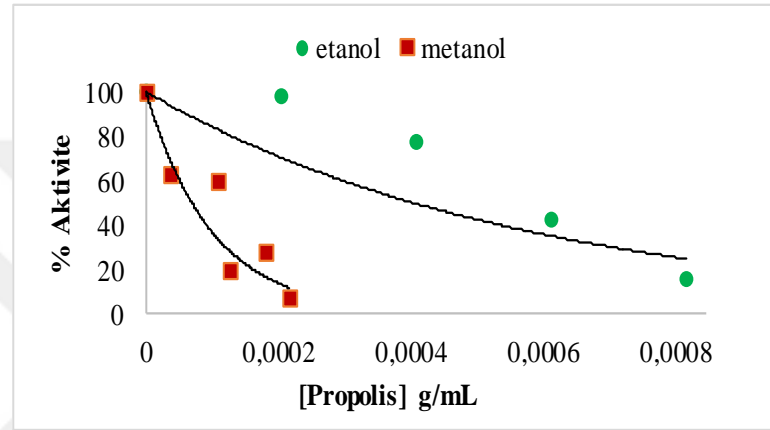
Propolisin etanol ve metanol ekstraktlarının IC₅₀ değerleri sırası ile Şekil 4.25, ve Şekil 4.26'da verilen % aktivite-[inhibitör] grafiklerine göre hesaplanmıştır. Elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,400, ve 0,068 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Propolisin çalışılan tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.27'de verilmiştir.



Şekil 4.25. Propolis-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.26. Propolis-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.27. Propolis ekstaktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Propolisin çalışılan etanol ve metanol ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisine baktığımızda Tablo 4.9'a göre propolis metanol ekstraktının 0,068 mg/mL IC_{50} değeri ile etanol ekstraktına göre daha yüksek inhibisyon etkisine sahip olduğu görüşmüştür. Propolis etanol ekstraktı IC_{50} değeri 0,400 mg/mL olarak kaydedilmiş olup, metanolün etanole göre propolisin TrxR üzerindeki aktivitesini inhibe etmede daha etkili bir çözücü olduğunu görmekteyiz.

Propolis ile ilgili literatür çalışmalarını araştırdığımız zaman Sahin ve ark. (2010) çalışmalarında propolisin karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyonunu hesaplayarak IC_{50} değer aralığını 0,056-2,250 g/mL olarak bulmuştur. Bu durumda propolisin TrxR ile karbonik anhidraz enzimini aynı oranlarda inhibe ettiğini söyleyebiliriz. Propolis ile ilgili farklı çalışmalara baktığımızda Gülgen (2016), propolisin antikanser özelliklerini inceleyerek IC_{30} ve IC_{50} değerlerini 44,89 ve 108,61 μ g/mL olarak hesaplamıştır. Onur (2018), propolisin meme kanseri üzerindeki etkisini inceleyerek IC_{50} değerini 129 μ g/mL olarak tespit etmiştir. Kareem (2016), çalışmasında propolisin miktarına bağlı olarak protein ekspresyonu üzerinde artma-

azalma mekanizması ajanı olarak görev aldığını tespit etmiştir. Yine Taghiabad (2014), çalışmasında propolisin su ve etanol ekstraktlarının superoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitesini inhibe ettiğini tespit etmiştir. Yapılan bu literatür çalışmaları propolisin protein ve enzimler üzerindeki inhibisyon etkisinin var olduğunu ve kanseri baskıladığını göstererek çalışmamızı desteklemektedir.

4.1.7. Arı sütü ekstraktlarının TrxR üzerindeki inhibisyonu

Arı sütünün etanol, metanol ve DMSO ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisine bakılmış olup elde edilen absorbans değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

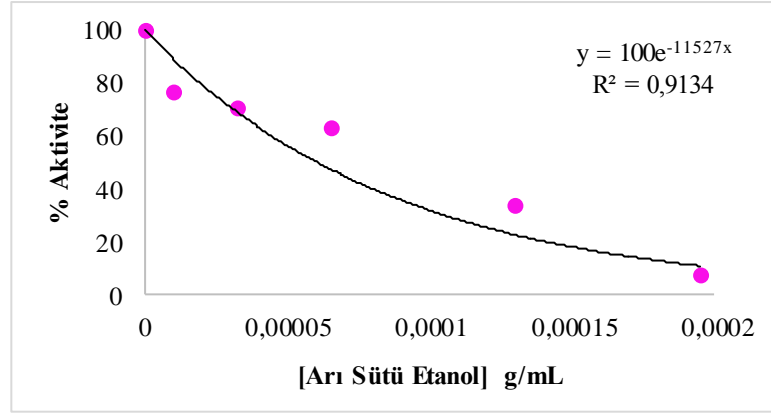
Tablo 4.8. Arı sütü ekstraktlarının TrxR enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	Seyreltme oranı	Enzim Miktarı (µL)	İnhibitör Miktarı (µL)	3 dakidaki ΔOD
ETANOL	0,0065	10	10	C	0,0964
				15	0,0740
				50	0,0680
				100	0,0608
				200	0,0322
				300	0,0071
METANOL	0,1084	10	10	C	0,0888
				50	0,0821
				100	0,0770
				200	0,0594
				300	0,0407
DMSO	0,0881	0	10	C	0,0814
				25	0,0655
				50 µ	0,0600
				100	0,0513
				150	0,0275
				250	0,0219
SU	0,0109	*			

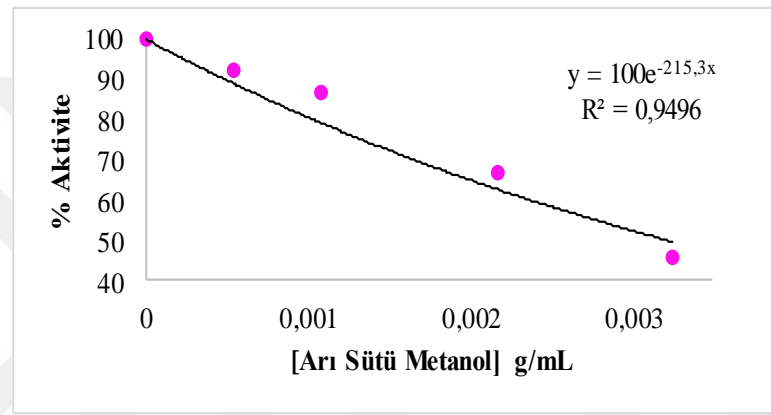
C:Kontrol

*: Çökelti oluşmuştur

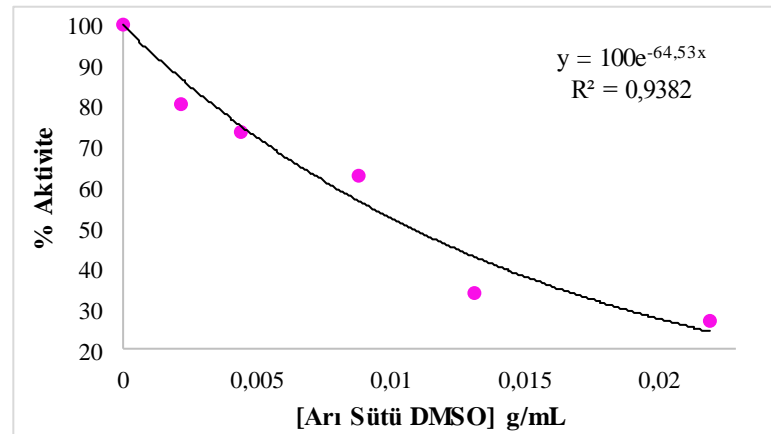
Arı sütünün etanol, metanol ve su ekstraktları IC₅₀ değerleri sırasıyla Şekil 4.28, Şekil 4.29 ve Şekil 4.30’de verilen % aktivite-[inhibitör] grafiklerine göre hesaplanmış olup IC₅₀ değerleri 0,060, 3,204 ve 10,69 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Arı sütünün çalışılan tüm ekstraktlarının % aktivite-[inhibitör] grafiği Şekil 4.31’de verilmiştir.



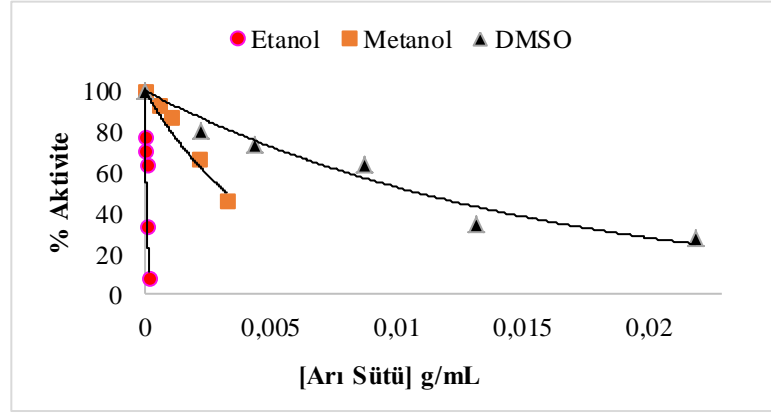
Şekil 4.28. Arı sütü-etanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.29. Arı sütü-metanol ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.30. Arı sütü-DMSO ekstraktının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.31. Arı sütü ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi

Arı sütü ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisini incelediğimizde Tablo 4.9'e göre arı sütünün çalışılan etanol, metanol ve DMSO ekstraktları içerisinde arı sütü etanol ekstraktının 0,060 mg/mL IC_{50} değeri ile en yüksek inhibisyon etkisini gösterdiği görülmektedir. Arı sütünün TrxR üzerindeki aktivitesini inhibe etmede etanolün çalışılan diğer çözücülere göre daha etkili bir çözücü olduğu görülmektedir. Arı sütü ile ilgili yapılan farklı çalışmalarını incelediğimiz zaman Asghari (2018), arı sütü ekstraktlarının insan eritrosit hücrelerinde oksidatif hasarı baskılayarak koruyucu etki meydana getirdiğini tespit etmiştir. Ayrıca, Sahinler (2000), yaptığı araştırmada arı sütünün de içinde bulunduğu arı ürünlerinin damar sertliği, bronşit, bağırsak hastalıkları ve enfeksiyonlara karşı tedavi edici özelliği olduğunu belirtmiştir.

Elde edilen sonuçların grafiklerinden yola çıkarak bal çeşitleri ile polen, propolis ve arı sütü ekstraktlarının IC_{50} değerleri hesaplanarak Tablo 4.9'de verilmiştir. Grafik incelemelerinde yayla balının tüm ekstraktlarının TrxR inhibisyonunda etkili olduğu görülmüş, IC_{50} değerleri 0,191-4,030 mg/mL arasında olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. Arı ürünleri ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon değerleri

Örnek Adı	Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	TrxR	
			IC_{50} (mg/mL)	R^2
Yayla Balı	Etanol	0,0263	0,862	0,9140
	Metanol	0,2909	2,500	0,9752
	DMSO	0,4581	4,030	0,9766
	Su	0,3668	0,191	0,9729

Tablo 4.9. devamı Arı ürünleri ekstraktlarının TrxR aktivitesi üzerindeki inhibisyon değerleri

Örnek Adı	Çözücü	Çözünürlük (g/mL)	TrxR	
			IC ₅₀ (mg/mL)	R ²
Kestane Balı	Etanol	0,0313	2,768	0,9249
	Metanol	0,3071	151,1	0,8862
	DMSO	0,4708	4,200	0,9731
	Su	0,3781	25,24	0,9448
Çam Balı	Etanol	0,0239	İnh yok	İnh yok
	Metanol	0,3036	İnh yok	İnh yok
	DMSO	0,4580	36,58	0,9010
	Su	0,3399	İnh yok	İnh yok
Deli Balı	Etanol	0,1289	5,350	0,8917
	Metanol	0,4187	4,260	0,9560
	DMSO	-	-	-
	Su	0,3395	İnh yok	İnh yok
Polen	Etanol	0,4447	0,056	0,8260
	Metanol	0,1796	0,024	0,9726
	DMSO	0,2063	2,14	0,9608
	Su	0,2024	*	*
Propolis	Etanol	0,4104	0,400	0,9832
	Metanol	0,3643	0,068	0,9534
	DMSO	-	-	-
	Su	0,0152	*	*
Arı Sütü	Etanol	0,0065	0,060	0,9134
	Metanol	0,1084	3,204	0,9496
	DMSO	0,0880	10,69	0,9382
	Su	0,0088	*	*

- : Çözücü buharlaşmamıştır

*: Çökelti oluşmuştur

Tablo 4.9'a göre deli balı ekstraktlarından etanol, metanol ve su ekstraktları ile çalışılmış ve deli balı-su ekstraktının TrxR'yi inhibe etmediği görülmüştür. Deli balının etanol ve metanol ekstraktları IC₅₀ değerleri sırası ile 5,350, 4,260 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Polen ekstraktlarından etanol, metanol ve DMSO ekstraktları ile çalışılmış ve her üçünün de TrxR inhibisyonunda aktif olduğu tespit edilmiştir. IC₅₀ değerleri 0,024-2,14 mg/mL arasında hesaplanmıştır. Propolisin çalışılan etanol ve metanol ekstraktlarının her ikisinde de TrxR inhibisyonu görülmüş ve IC₅₀ değerleri sırası ile 0,400 ve 0,068 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Arı sütünün de çalışılan tüm

ekstraktlarının TrxR inhibisyonu üzerinde etkili olduğu görülmüş ve IC₅₀ değerlerinin 0,060-10,69 mg/mL arasında olduğu tespit edilmiştir.

TrxR aktivitesi inhibisyonu açısından bal çeşitleri, polen, propolis ve arı sütünü beraber değerlendirdiğimiz zaman polenin en iyi inhibisyon etkisine sahip olduğunu görmekteyiz (IC₅₀ 0,024mg/mL). Arı ürünlerinden arı sütü ve propolis de 0,060 ve 0,068 mg/mL IC₅₀ değerleri ile polenden sonra en iyi inhibisyonu gösteren örnekler olmuştur. Bal örneklerinden en iyi TrxR inhibisyonuna sahip yalya balı IC₅₀ değeri 0,191 ile arı ürünleri IC₅₀ değerleri arasındaki farkın arı ürünlerinin üretilen balın özelliği ile beraber daha zengin bir içeriğe sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Bayrak (2005) de yapmış olduğu çalışmada arı ürünlerinin mikrobiyal özellikleri ve antimikrobial etkilerini araştırmış olup arı ürünlerinin antimikrobial, antifungal, antibakteriyel özelliklerinin bal çeşitlerine göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Literatür çalışmalarına bakıldığında arı ürünlerinin enzim inhibisyonu ve kanser ile ilgili çalışmalarında en iyi sonuçların çoğunluk propolis olmak üzere polen ve propoliste daha etkili sonuçlar alındığı görülmüştür. Bazı literatür çalışmaları ile sonuçlarımızı karşılaştırdığımız zaman çalışmaların kısmen de olsa sonuçlarımızı desteklediğini ve arı ürünlerinin kansere karşı koruyucu etkisinin olduğunu görmekteyiz. Sahin ve ark. (2010), bal, polen ve propolis örneklerinden propolisin 0,036-0,039 mg/mL IC₅₀ değeri ile karbonik anhidraz enzim aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisinin olduğunu göstermiştir. Korkmaz (2017), polen ekstraktlarının in vitro şartlarda insan eritrosit hücrelerinde oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olduğunu belirtmiştir. Çolak (2009), polen ve propolis ekstraktlarının prostat kanserini değişik oranlarda baskıladığı ve polenin baskılama oranının (%55,98-53,31) propolis göre daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Ayrıca Tahmaz (2000) de benzer bir çalışma yaparak polen ve propolis ekstraktlarının lipid peroksidasyonunu in vitro şartlarda inhibe ettiğini ve polen inhibisyonunun daha kolay gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçları çalışmamız ile beraber değerlendirdiğimiz zaman çalışmamızda kanseri tetikleyen TrxR aktivitesinin inhibisyonunda polenin propolise göre daha etkili olduğu ve yapılan çalışmaların da polen ve propolisin farklı aktivitelerin inhibisyonunda benzer başarıları gösterdiği görülmektedir. Xiao ve ark. (2015), çalışmalarında balın tiyoredoksin proteinini büyük oranda inhibe ettiğini tespit etmiştir. Bu tespit bizim çalışmamızı da desteklemektedir.

4.2 Örneklerin Fenolik İçerikleri

Bal çeşitleri ile polen, propolis ve arı sütü ekstraktlarının toplam fenolik içeriği tespit edilmiş ve Tablo 4.10 de gösterilmiştir. Tüm bal çeşitlerinin hazırlanan ekstraktlarının fenolik içeriği hesaplanmış ancak polenin metanol ve su ekstraktları, arı sütünün su ekstraktı ile propolisin tüm ekstraktları fenolik içeriği oluşan pıhtılaşmalar sebebiyle hesaplanamamıştır.

Tablo 4.10. Arı ürünleri fenolik içeriği

Örnek Adı	Çözücü	Toplam Fenolik İçeriği (mgGAE/g)
Yayla Balı	Etanol	28,067
	Metanol	68,733
	DMSO	84,400
	Su	53,233
Kestane Balı	Etanol	30,733
	Metanol	85,900
	DMSO	116,91
	Su	87,233
Çam Balı	Etanol	31,067
	Metanol	81,233
	DMSO	80,733
	Su	86,733
Deli Balı	Etanol	31,733
	Metanol	54,733
	DMSO	-
	Su	48,900
Polen	Etanol	471,567
	Metanol	*
	DMSO	1.151,0
	Su	*
Propolis	Etanol	*
	Metanol	*
	DMSO	-
	Su	*
Arı Sütü	Etanol	48,233
	Metanol	81,567
	DMSO	113,40
	Su	*

-:Çözücü buharlaşmamıştır

*: Çökelti oluşmuştur

Toplam fenolik içeriği sonuçlarını incelediğimizde bal çeşitlerinden yayla balı ekstraktları fenolik içeriği 28,067-84,400 mg GAE/g arasında, kestane balı ekstraktları fenolik içeriği 30,733-116,91 mg GAE/g arasında, çam balı ekstraktları fenolik içeriği 31,067-86,733 mg GAE/g arasında ve deli balı ekstraktları fenolik içeriği 31,733-

54,733 mg GAE/g arasında olduğu görülmüştür. Aynı şekilde diğer arı ürünleri fenolik içeriği incelendiğinde polen etanol ve DMSO ekstraktları fenolik içeriği sırasıyla 471,567 ve 1.151,0 mg GAE/g, arı sütü ekstraktlarının fenolik içeriği 48,233-113,40 mg GAE/g arasında olduğu hesaplanmıştır.

Toplam fenolik içeriği sonuçlarının değerlendirilmesi ile polenin 1.151,0 mgGAE/g ile çalışılan tüm örnekler arasında en yüksek toplam fenolik içeriğinin olduğu tespit edilmiştir. Bal çeşitlerini bir bütün olarak değerlendirdiğimiz zaman ise kestane balının 116,91 mg GAE/g ile çalışılan bal örnekleri arasında en yüksek fenolik içeriğe sahip olduğunu görmekteyiz.

Bal çeşitleri ve arı ürünlerini fenolik içerik yönünden ayrı ayrı değerlendirdiğimiz zaman yayla balı ekstraktlarının en yüksek ve en düşük fenolik içerik miktarları DMSO ve etanol ekstraktlarında sırasıyla 84,400 ve 28,067 mg GAE/g olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalara göz atarsak Saroğlu (2018), balın fenolik içeriğini 6,32-18,21 GAE/100 mg olarak hesaplamıştır. Hamo (2018) de çalışmasında bal-su ekstresi toplam fenolik içeriğini 0,90±0,09 mgGAE/g olarak hesaplamıştır. Yayla balından elde edilen sonuçların farklılık göstermesinde, bal üretiminin gerçekleştiği mevsim, balların sahip olduğu flora ve kullanılan çözücülerin etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Kestane balı ekstraktlarının fenolik içeriklerini incelediğimiz zaman en yüksek fenolik içeriğin 116,91 mgG AE/g ile DMSO ekstraktı olduğunu en düşük fenolik içeriğin 30,733 mg GAE/g ile etanol ekstraktı olduğunu görmekteyiz. Ülgen (2017), çalışmasını incelediğimizde kestane balı fenolik içeriğini 158,25 mg GAE/g olarak tespit etmiştir. Sahin (2015), çalışmasında kestane balı fenolik içeriğini 38.900-65.300 GAE/g aralığında hesaplayarak çalışmamıza benzer şekilde yayla ve meşe balından daha yüksek fenolik içeriğe sahip olduğunu belirtmiştir.

Çam balı ekstraktlarının fenolik içeriklerine baktığımız zaman en yüksek fenolik içeriğin 86,733 mg GAE/g ile çam balı su ekstraktında olduğunu en düşük fenolik içeriğin ise 31,067 mg GAE/g ile çam balı etanol ekstraktında olduğunu görmekteyiz. Literatür araştırmalarına baktığımız zaman Ülgen (2017), çalışmasında çam balı fenolik içeriğini 192,30 GAE/100g olarak hesaplamış ve çalışmamızdan farklı olarak çam balı fenolik içeriğinin kestane balından daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Yine farklı bir çalışmada çam balı gibi salgı balı olan meşe balının fenolik içeriği Sahin (2015) tarafından 36,806-62,260 GAE/g olarak hesaplanmış ve çalışmamıza benzer şekilde

yayla balından daha yüksek, kestane balından daha düşük fenolik içeriğe sahip olduğu görülmektedir.

Deli balı ekstraktlarının çalışılan örnekleri arasındaki fenolik içeriklerine bakıldığı zaman en yüksek ve en düşük fenolik içeriklerin sırasıyla 48,900 mg GAE/g ile deli balı su ekstraktı, 31,733 mg GAE/g ile deli balı etanol ekstraktı olduğu tespit edilmiştir.

Arı ürünlerinden fenolik içerik çalışması yapılan arı sütü ve polen örneklerini incelediğimiz zaman arı sütünün fenolik içeriği en yüksek ekstraktının 113,40 mg GAE/g ile DMSO ekstraktı, fenolik içeriği en düşük olan ekstraktının 48,233 mg GAE/g ile etanol ekstraktı olduğu görülmektedir.

Polenin çalışılan etanol ve DMSO ekstraktlarının fenolik içeriklerinin sırasıyla 1.151,0 - 471,567 mg GAE/g olduğu tespit edilmiştir. Polen fenolik içeriği ile ilgili literatür çalışmalarını incelediğimiz zaman Saroğlu (2018), polen fenolik içeriğini 769,4±17,7-547,64±15,43 mgGAE/100mg olarak hesaplamış olup sonuçları çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Yıldız (2011), çalışmasında kestane polenlerinin fenolik içeriklerini 13,68-28,87 mgGAE/g olarak hesaplamıştır. Hamo (2018), çalışmasında polenin toplam fenolik içeriğini 22,8±1,2 mgGAE/g olarak hesaplamış ve elde ettiği sonucun çalışmamıza benzer şekilde balın toplam fenolik içeriğinden daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışılan tüm ürünlerin fenolik içeriklerini karşılaştırdığımız zaman polenin bal çeşitleri ve arı sütüne göre daha fazla fenolik içeriğinin olduğu görülmüştür. Polenin fenolik içeriğinin en yüksek fenolik içeriğe sahip olan kestane balı metanol ekstraktından yaklaşık olarak 9,8 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ulusoy (2010) çalışmasında bizim çalışmamızın sonuçları ile paralel bir sonuç elde etmiş ve polenin bala göre 10-20 kat daha fazla toplam fenolik madde içerdiğini belirtmiştir. Saroğlu, (2018) yaptığı çalışmada polenin bal çeşitlerine göre yaklaşık 30 kat daha fazla fenolik içeriğe sahip olduğunu ortaya koymuş ve bal, polen ve propolisin fenolik bileşik sayısını hesaplayarak sırasıyla 9, 23 ve 23 adet olarak tespit etmiş olup çalışmamız sonuçlarını da desteklemektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma ile bal çeşitlerinden yayla balı, çam balı, kestane balı ile arı ürünlerinden polen propolis ve arı sütünün kanser oluşumunun en önemli sebebi olan apaptoz mekanizmasının baskılanmasına neden olan TrxR enzim aktivitesi üzerindeki etkisini ne olduğu sorusunun cevabı aranmaya çalışılmıştır. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızdaki bal çeşitleri ve arı ürünlerinin farklı polariteye sahip çözücülerde hazırlanmış ekstraktlarının TrxR üzerindeki en yüksek inhibisyonu gösteren ekstraktı bulmayı hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında ayrıca örneklerin farklı ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri de tespit edilerek inhibisyon sonuçları ile ilişkili olup olmadığı yorumlanmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar Tablo 5.1 de belirtilmiştir.

Tablo 5.1. Örneklerin TrxR inhibisyon değeri ve toplam fenolik içerikleri

Örnek Adı	Çözücü	IC ₅₀ değeri (mg/mL)	Toplam Fenolik İçeriği (mg GAE/g)
Yayla Balı	Etanol	0,862	28,067
	Metanol	2,500	68,733
	DMSO	4,030	84,400
	Su	0,191	53,233
Kestane Balı	Etanol	2,768	30,733
	Metanol	151,1	85,900
	DMSO	4,200	116,91
	Su	25,24	87,233
Çam Balı	Etanol	İnh yok	31,067
	Metanol	İnh yok	81,233
	DMSO	36,58	80,733
	Su	İnh yok	86,733
Deli Balı	Etanol	5,350	31,733
	Metanol	4,260	54,733
	DMSO	-	-
	Su	İnh yok	48,900

-:Çözücü buharlaşmamıştır

*: Çökelti oluşmuştur

Tablo 5.1. devamı Örneklerin TrxR inhibisyon değeri ve toplam fenolik içerikleri

Örnek Adı	Çözücü	IC ₅₀ değeri (mg/mL)	Toplam Fenolik İçeriği (mgGAE/g)
Polen	Etanol	0,056	471,567
	Metanol	0,024	*
	DMSO	2,14	1.151,0
	Su	*	*
Propolis	Etanol	0,400	*
	Metanol	0,068	*
	DMSO	-	-
	Su	*	*
Arı Sütü	Etanol	0,060	48,233
	Metanol	3,204	81,567
	DMSO	10,69	113,40
	Su	*	*

--:Çözücü buharlaşmamıştır

*: Çökelti oluşmuştur

Yapmış olduğumuz çalışmalarımızın sonuçları (Tablo 5.1) ve literatürlerde yapılan benzer araştırma sonuçları ile ilişkisi gösteriyor ki fenolik içeriği bal çeşitleri ve arı sütüne göre oldukça yüksek olan polen aynı zamanda TrxR aktivitesini de en iyi inhibe eden arı ürünüdür. Bu özelliği ile polenin TrxR inhibisyonu aracılığı ile kanserin önlenmesi ve korunmasında önemli bir rol oynadığı çalışmamızca tespit edilmiştir.

Literatür çalışmalarında bal ve arı ürünlerinin antikanser özelliğini ortaya koyan ve sonuçları ile bizim çalışmamızı da destekleyen birçok çalışma mevcut olmasına rağmen bal ve arı ürünlerinin kanseri önlemedeki mekanizması, antikanser özelliğinin kanser hücrelerini hangi yol ile etkilediğiyle ilgili çalışmaların az olduğu görülmektedir. Yapmış olduğumuz çalışma ile, bal ve arı ürünlerinin kanseri önlemedeki mekanizmalarından birinin TrxR enzim inhibisyonu ile apoptotik sürecin normal seyrini sürdürmesini sağlaması olduğunu tespit ederek bu literatürdeki boşluğu doldurmuş olduk.

Bu tez çalışması sonucunda bal ve arı ürünlerinin doktor rehberliğinde kanserli hastaların tedavisi amaçlı hasta diyetlerine eklenmesi ve ilaç endüstrisinde kanser ilaçlarının hammaddesi kullanılması tavsiye edilebilir.

6. KAYNAKLAR

- Akbulut, G. and Akkemik, E. 2018. Investigation of İnhibition Effects of Honey, Pollen, Propolis and Royal Jelly Extract on Thiotedoxin Reductase Enzym Activity, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitü Dergisi*, 22(6), 1585-1590
- Aker, D., 2016. Farklı botanik kaynaklardan elde edilen balların antioksidan kapasitesinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Samsun, 1-48
- Akkemik, E., Kalelioğlu, G., Baykara, H, Tektaş, O, Özdemir, O, Alım, Z, 2015. Doğal Fenolik Bileşiklerle Sentetik Fenolik Bileşiklerin Tiyoredoksin Redüktaz Enzim Aktivitesi Üzerindeki Etkilerinin in-vitro şartlarda araştırılması, *18. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi*, Konya, 286
- Alparsan, P., 2013. Xanthium Strumarium L. Bitkisinden Biyolojik Aktif Bileşiklerin İzolasyonu, Yapılarının Aydınlatılması ve Asetilkolinesteraz ve Butirilkolinesteraz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, 1-146
- Anonim, 2017. Kanser Nedir?[online], Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı, Ankara,
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri/kanser-nedir-belirtileri1/377-genel-tan%C4%B1m.html> [Ziyaret Tarihi: 20.04.2019]
- Anonim 2019, Cancer [online], World Health Organisation, Geneva,
<https://www.who.int/topics/cancer/en/> [Ziyaret Tarihi: 20.04.2019]
- Artık, N. ve Konar N., 2018. Arı Ürünleri ve Apiterapi-1: Arı Ürünlerinden Bal, Arı Sütü ve Perga Bileşimi, *Arıcılık, Arı Ürünleri ve Apiterapi. 1. Baskı, Türkiye Klinikleri*, Ankara, 11-9.
- Artık, N. ve Konar N., 2018. Arı Ürünleri ve Apiterapi-2: Arı Ürünlerinden Propolis, Polen ve Apilarnil Bileşimi *Arıcılık, Arı Ürünleri ve Apiterapi. 1. Baskı, Türkiye Klinikleri*, Ankara, 2018, 20-5.
- Artun, F.T., 2018. Bazı Bitki Ekstrelerinin *in Vitro* Antikanser ve Apoptotik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-118
- Asghari, A., 2018. Arı Sütü Ekstraktının T-BHP İle Uyarılmış Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-56
- Aygün, P., 2018. Etanollü Türk Propolis Ekstraktının T-BHP İle Uyarılmış Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-65
- Başgöl, A., 2003. Deli Bal Zehirlenmesi, *Yoğun Bakım Dergisi*, 3(1), 33-36
- Bayrak, N., 2005. Arı Ürünlerinin (Bal, Arısütü, Poşen ve Propolis) Mikrofloralarının ve Antimikrobial Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Elazığ, 1-47
- Bılıkova, K., Huang, S., Lin, I., Simuth, J., Peng, C., 2015. Structure and Antimicrobial Activity Relationship of Royalisin, An Antimicrobial Peptide From Royal Jelly of *Apis mellifera*, *Peptides*, 68(2015), 190-196

- Büyüktuncel, E., 2013. Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler, *Marmara Pharmaceutical Journal*, İstanbul, 17(2013), 91-103
- Calábria, L.K., Hernandez, L.G., Teixeira, R.R., Souza, M.V., Espindola, F.S., 2008. Identification of Calmodulin-Binding Proteins in Brain of Worker Honeybees, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B* 151(2008), 41-45
- Cassidy, P. B., Edes, K, Nelson, C. C, Parsawar, K, Fitzpatrick, F.A., Moos, P. J., 2006. Thioredoxin reductase is required for the inactivation of tumor suppressor p53 and for apoptosis induced by endogenous electrophiles Carcinogenesis, *Advance Access Publication June*, 15, 2006. 27(12), 2538–2549
- Coşkun, G. ve Özdür, H., 2011. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, Adana, 20(3)
- Corona, M. ve Robinson, G.E., 2006. Genes of the antioxidant system of the honey bee: annotation and phylogeny, *Insect Molecular Biology*, 15(5), 687-701.
- Çolak, M., 2009. Arı Poleni ve Propolisinin Metastatik İnsan Prostat Kanseri Hücre Serilerinde Voltaj Kapılı Sodyum Kanalları Ekspresyonu Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-111
- Değirmencioglu, H.T., 2018. Türk Propolisinin Fenolik Profili, Botanik Kökeni, Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-98.
- Gülhan, M. F., 2014. Nitrik Oksit Sentaz Blokağı ile Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Propolis, CAPE ve Polen'in Kan Basıncı, ADMA, NF-Kb Ve Paraoksanaz Düzeylerine Etkileri, Doktora Tezi, *Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Niğde, 1-129
- Gülgel, S., 2016. Chemical Composition And *in Vitro* Anticancer Properties of Essential Oil Obtained From Anatolia Propolis, Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Malatya, 1-81
- Hamo, A.A., 2018. Çeşitli Ekstraksiyon ve Fermentasyon İşlemlerinin Bal, Propolis ve Polen Örneklerinin Antioksidan Kapasitesi Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-85
- Kara, H., 2011. Hafif Düzeyde Hiperkolesterolemik Kişilerde Fındık Tüketiminin Eritrositlerdeki Antioksidan Enzimlere Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-65
- Karaçelik, A.A. ve Sahin, H., 2018. Determination Of Enzyme Inhibition and Antioxidant Activity in Some Chestnut Honeys, *Foods and Raw Materials*, vol. 6, no. 1, 210-218.
- Karayel, B., 2019. Farelerde Deneysel Epileptik Modelde Propolisin Beyinde Asetilkolinesteraz ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Van, 1-78
- Kareem, H.S.K., 2016, Propolisin Etanol Ekstraktının Primer Rat Astrosit Hücre Kültüründe Nf-Kb, P53 ve Parp Ekspresyonları Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bingöl, 1-69

- Karuncula, C., 2013. Leucojum Aestivum L. Bitkisinden Alkaloidlerin İzolasyonu, Yapılarının Aydınlatılması Ve Asetilkolinesteraz Ve Butirilkolinesteraz İnhibisyon Aktivitelerinin (Anti-Alzheimer) İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, 1-124
- Kemerdere, R., 2008. Glial Tümörlerde Tiyoredoksin Redüktaz Değerleri, Uzmanlık Tezi, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirurji AnaBilim Dalı*, İstanbul, 1-62
- Kolaylı, S., Sahin, H., Can, Z., Yıldız, O., Sahin, K., 2015. Honey Shows Potent Inhibitory Activity Against The Bovine Testes Hyaluronidase, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicine Chemistry*, 31(4), 599-602
- Korkmaz, K., 2017. Sulu Türk Polen Ekstraktının T-BHP İle Uyarılmış Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-73
- Mahmood, M.Q.R., 2017 Primer Rat Astrosit Hücre Kültüründe C60 Fulleren Nanopartikülleri Tarafından Absorbe Edilen Propolisin Etanol Ekstraktının Astroglial Reaktivite ve Hücre İskeleti Üzerindeki Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bingöl, 1-84
- Mısır, S., 2013. Türk Propolisinin Farklı Çözücülerdeki Eksraktlarının Radikal Yakalama ve Demir Şelatlama Aktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-71
- Mutlu, C., Erbaş, M., Arslan Tontul, S., 2017. Bal ve Diğer Arı ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, *Akadmik Gıda*, 15(1), 75-83
- Onur, E., 2018. Asidofilus Sütü ve Propolisin *in Vivo* Olarak Kanser Tedavisinde Kullanım Potansiyelinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, 1-93
- Ölmez, Ç., 2009. Türkiyede Üretilen Farklı Çiçek ve Salgı Bal Çeşitlerinin Kalitatif ve Besinsel Analizleri, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 1-63
- Önalın(Ekiz), E.S., 2009. Bazı Bal Çeşitlerinde Uçucu(Aroma) Bileşiklerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-54
- Özdal, T., 2017. Propolisin Antioksidan ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi ve Gıda Ürünlerinde Potansiyel Kullanımı, Doktor Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-280
- Peng, Z.F. Lan, L.X., Zhao, F. Tan, J. Li Q., Yin, H.W., Zeng, H.H. J., 2008. A novel thioredoxin reductase inhibitor inhibits cell growth and induces apoptosis in HL-60 and K562 cells, *Journal of Zhejiang University. Science, B*, 9 (2008) 16-21
- Saroğlu, Ö., 2018. Bayburt ve Türkiye'nin Çeşitli Bölgelerinden Elde Edilmiş Bal, Polen ve Propolis Gibi Arı Ürünlerinin Bazı Kalite Özelliklerinin ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-55.
- Sorucu, A., 2019. Arı Ürünleri ve Apiterapi, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10(1), 1-15

- Sahin, H. (2015). Honey As An Apitherapeutic Product: Its Inhibitory Effect On Urease And Xanthine Oxidase, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Volume 31, 2016 -Issue 3, 490-494.
- Sahin, H. Aliyazicioğlu, R., Yildiz, O., Kolaylı, S., Innocati, A., Supuran, T., 2010. Honey, Polen and Propolis Extracts Show Potent İnhibitory Activity Against The Zinc Metalloenzyme Carbonic Anhydrase, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(3), 440-444
- Sahin, H., Can, Z., Yildiz, O., Kolaylı, S., Innocenti, A., Scozzafava, G., Supuran, C.T., 2011. İnhibition of Carbonic Anhydrase Isozymes I and II With Natural Products Extracted From Plants, Mushrooms and Honey, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Volume 27, Issue 3, 395-402
- Sahinler, N., 2000. Arı Ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi, *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(1-2), 139-148
- Taghiabad, J.G., 2014, Türk Propolisinin Sulu Ekstraktının İnsan Laringeal Epidermoid Karsinoma (Hep-2) Hücre Serilerinde Süperoksit Dismutaz (Sod) Ve Katalaz (Cat) Düzeylerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Twknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-71
- Tahmaz, M., 2000. Polen ve Propolis Ekstraktlarının Eritrosit Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-37
- Tandoğan, B., Ulusun, N.N, 2011. Thioredoxin Reductase, *Hacettepe Journal Of Biology & Chemistry*, 39(1), 87-92
- Tomatır, A.G., 2003. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 23, 449-508
- Türk Gıda Kodeksi, 2012. Bal Tebliği, *TGK*, 2012/58, 1-2
- Ulukaya, E., 2001. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide İlkeler ve Uygulamalar, Engin, K., Özyardımcı, N., *Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.*, Bölüm 3, 1-15.
- Ulusoy, E., 2010. Anzer Balı ve Polenin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Fenolik Bileşiminin Belirlenmesi ve Antioksidan Özellikleri, Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-143
- Ülgen, N., 2017. Türkiye’de Üretilen Özel Balların Biyoaktif Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erciyes, 1-55
- Yıldırım, Z., 2006. Sıçan karaciğerindeki yaşlanmaya bağlı antioksidan sistem değişikliklerine taurinin etkisi, doktora Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 1-99
- Yıldız, O., 2011. Bioactive Properties of Chestnut Pollen as a Food And It’s Protective Role On The Liver İnjury, Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Blimleri Enstitüsü*, Trabzon, 1-152
- Yokuş, B. ve Çakır, D.Ü., 2012. Kanser Biyokimyası, *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(2), 7-18

- Zaimoğlu, S., 2004. Bitki Kökenli Ekstrelerin Sığır Lens Aldoz Redüktaz Enzimi zerine İnhibitör Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *Orta Doğu teknik niversitesi Fen Bilimleri Endtits*, Ankara, 1-111
- Zeybekoğlu, G., 2006. Sıçan Karaciğerinde Antioksidan Sistemlere Leptinin Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi niversitesiSağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 1-70
- Zhang, J., Cao, X., Ping, S., Wang, K., Shi, J., Zhang, C., Zheng, H., Hu, F., 2015. Comparisons of Ethanol Extracts of Chinese Propolis (Poplar Type) and Poplar Gums Based On The Antioxidant Activities and Moleccular Mechanism,*Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, China (2015)
- Xiao, J., Liu, Y., Leung, T.M., Liong, C.E., Tipoe, L.G., 2015. Bee's honey attenuates non-alcoholic steatohepatiitis-induced hepatic incury through the tegulation of thioredoxin-interacting protein-NRLP3 inflammasome pathway, *European Journal of Nutrition*, 55(4), 1465-1477
- World Health Organisation, 2014. Cancer Country Profiles[online], Turkey, Geneva, https://www.who.int/cancer/country-profiles/tur_en.pdf
[Ziyaret Tarihi: 20.04.2019]

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı Gamze KALELİOĞLU AKBULUT
Doğum Yeri ve Tarihi Batman 0107.1987
Telefon 05058164141
E-posta akbulut.gmz@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Fatih Lisesi, Merkez, Batman	2004
Üniversite	: Gaziantep Üniversitesi, Gıda Mühendisliği	2011
Yüksek Lisans	: Siirt Üniversitesi	2019

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2016-.....	Dollvet Veteriner Aşıları	Kalite Güvence Uzmanı
2013-2016	Batman Ticaret Borsası	Akreditasyon Sorumlusu
2012-2013	Boran Unlu Mamuller	Sorumlu Yönetici

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

- 1- Akkemik, E. (Yürütücü), **Kalelioğlu Akbulut, G.** (Araştırmacı), Bal, Polen, Propolis Ve Arı Sütü Ekstraktlarının Tiyoredoksin Redüktaz Enzim Aktivitesi Üzerindeki Etkilerinin İn Vitro Şartlarda Araştırılması, 2016,BAP Projesi. Proje No:2016-SİÜFEB-07 Bütçe: 6.000.000 TL
- 2- **Akbulut,G**, Akkemik,E, 2018. Investigation of İnhibition Effects of Honey, Pollen, Propolis and Royal Jelly Extract on ThioRedoxin Reductase Enzym Activity, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitü Dergisi*, 22(6), 1585-1590
- 3- Akkemik,E., **Kalelioğlu,G.**, Baykara,H, Tektaş,O, Özdemir,O, Alım,Z, 2015. Doğal Fenolik Bileşiklerle Sentetik Fenolik Bileşiklerin Glutatyon Redüktaz Enzim Aktivitesi Üzerindeki Etkilerinin in-vitro şartlarda araştırılması, *18.Ulusal Biyoteknoloji Kongresi*, Konya,286