



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları
Dairesi Başkanlığı



Apiterapi Uygulaması Kitabı

Ankara 2021



T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-2021

ISBN:
978-975-590-845-8

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

HAZIRLAYANLAR

Sevil SERİN
Dr. Mehmet Zafer KALAYCI
Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Prof. Dr. Banu YÜCEL
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ
Prof. Dr. Kadircan KESKİNBORA
Prof. Dr. Levent AYDIN
Prof. Dr. Mehmet Adnan ÖZTÜRK
Prof. Dr. Özgen ÖZER
Prof. Dr. Semih ÖTLEŞ
Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI
Doç. Dr. Abdullah DEMİRTAŞ
Doç. Dr. Aslı ÖZKÖK
Doç. Dr. Bayram KIRAN
Doç. Dr. Evren Homan GÖKÇE
Doç. Dr. Oktay YILDIZ
Doç. Dr. Onur GİRİŞGİN
Dr. Öğr. Gör. Eren AKÇİÇEK
Dr. Öğr. Gör. Meltem SOYLU
Uzm. Dr. Esra AKYÜZ
Uzm. Dr. Necdet ATALIK
Dr. Mustafa Tolga TOLON
Dr. Sakine TUNCAY TANRIVERDİ



Uzm. Dr. Yılmaz SEÇİLMİŞ

Uzm. Dr. Ersin ÖZARSLAN

Dr. Seda ÖZCAN

Dr. Berkan SARI

Öğr. Gör. Atiye DEĞİRMENCİ

Zir. Yük. Müh. Erkan TOPAL

Zir. Yük. Müh. Mustafa KÖSOĞLU

Zir. Yük. Müh. Olgay Kaan TEKİN

Sağlık Uzmanı Cihat ÇELEBİ

Bakanlık Yayın No:

1232



Bu kitapta yer alan bilgiler ve sorumlukları yazarlarına aittir.

Tüm hakları T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Bazı resimlerin kullanım hakkı yayına hazırlayan kişinin iznine tabidir. Yapıldığında kaynak gösterimi: " Editör/yazar adları, kitabın adı, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı yayın no, basım yeri, basım yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır. 5446 Sayılı yasa gereği Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün onayı olmaksızın tamamen veya kısmen çoğaltılamaz



Önsöz

İnsanlık tarihi boyunca hastalıkların tedavilerinde çok sayıda yöntem denenip uygulanmış, etkin oldukları gözlenen veya varsayılan bazıları insanların ilgisine mazhar olmuş ve nesilden nesile aktarılacak insanlığın ortak mirası içindeki yerlerini almışlardır. Bu yöntemler onbinlerce belkide yüzbinlerce yıllık insanlık tarihi içinde oldukça yeni sayılabilecek bir geçmişte Hipokrat veya İbn-i Sina gibi meşhur tıp adamlarınca incelemeye alınmışlardır. Daha sonraki süreçte ve nihayet son iki yüzyılda bu ortak mirastan devralınan tedavi modaliteleri, yeni araştırma usulleri ile detaylı bir analiz, kritik ve dönüştürme işlemlerinden geçirilmiş ve ana akım yepyeni bir tıp anlayışı ortaya çıkmıştır. Bugün “modern tıp”, “batı tıbbı” veya kısaca “tıp” denildiğinde bu anlayış kastedilmektedir.

Modern tıp anlayışı bugün geldiği noktada kendine özgü ve sağlam bir etkinlik ölçme ve kanıt paradigması kullanarak fevkalade özgün bir görünüme kavuşmuştur. Bu tıp anlayışı tüm dünyada yaygın olarak kabul görmüş olsada bazı kadim tedavi uygulamalarından derinlemesine bir kopukluk içinde olamamaktadır. Nitekim süreç çok dinamik işlemekte ve sürekli olarak insanlığın eski tıp mirasından yöntemler, bu tıp anlayışının kendi ölçüm ve değerlendirme sistematiklerinden geçirilmekte ve geçerli kanıt seviyesine ulaşabilenleri ana gövdeye eklenmektedir. Bugün “geleneksel tıp” tamlaması aslında bir yerde insanlığın ortak tıp mirasına işaret etmek kastıyla; hatta ana akım tıba eklenme potansiyeli ile de zaman zaman “tamamlayıcı tıp” tamlaması ile eşanlamli kullanılmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi süreç çok dinamiktir ve dışarıdan tamda kontrol edilemeyen ve belli oranda kendine has kural ve otonomi ile işlemektedir. Bu nedenle bir öngörü yapmak gerekirse geleneksel yöntem havuzundaki modalitelerden yeterli kanıt seviyesine ulaşabilenleri gelecekte ana akım modern tıp eksenine ile bütünleşerek “İntegratif Tıp” denilen yepyeni bir ana akım oluşturabilecektir. Nitekim günümüz modern tıp yaklaşımı, klasik medikal ve cerrahi tedavi etkinliğinin diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi kimi düzenlemelerin eklenmesiyle dikkat çekici bir şekilde arttığını gözlemlemiş ve ister istemez bir entegrasyon süreci içine girmiştir. Bu bağlamda özellikle batı dünyasında içlerinde Harvard üniversitesinin de olduğu çok sayıda entegratif tıp merkezi kurulmaya başlamıştır. Bu gerekçelerle ülkemizde toplum içinde zaten yaşamını sürdüregelen ve neredeyse hiç regülasyon olmadan uygulanan geleneksel tıp yöntemlerinin odağa alınarak mevcut literatürün süzgecinden geçirilerek kanıt düzeylerine bakılması ve bu yolla içlerinde ana akım tıp ile entegrasyon potansiyeli taşıyanlarının tespit edilmesi zarureti bulunmaktaydı. Bunun aksi, çok fazla sayıdaki geleneksel yöntemin herhangi bir etkinlik ve zarar kanıt ölçme sistemi olmadan ve yetkilendirilmemiş uygulayıcılar tarafından kullanılmaya devam etmesi anlamına gelecekti. Yayınlanan yeni yönetmelikle akademik bilim insanlarından oluşan bir komisyon kurulmakta ve bu yolla geleneksel yöntemler ve uygulayıcıları çok dinamik bir değerlendirme ve gözetim altına alınmaktadır. Anılan bu düzenlemeyle konu yasal ve bilimsel bir çerçeveye kavuşturulmuş olmaktadır. Böylece modern tıp disiplini dışında kalan tüm yöntemlerin toplumda sağlıklı bir zeminde tartışılması ve sonrasında bu yapı tarafından yasal ve bilimsel bir çerçeveye yerleştirilmesi mümkün olabilecektir. Dolayısıyla bu yönetmelik asla paradigmatik bir kaymayı temsil etmemekte, tam aksine söz konusu geleneksel metotları, bugün için en iyi ve sağlam etkinlik ölçüm metodu olan klasik modern bilimsel paradigma ile değerlendirmeye almaktadır.

Sonuç olarak geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin bilimsel bir zeminde ele alınarak düzenlenmesiyle, dünya tıbbının muhtemel gidiş yönlerinden biri eğer integratif yaklaşım olacaksa bu noktaya kanıta dayalı sağlıklı ve sağlam bir yolla ilerlenmesi mümkün olabilecektir.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINDA DEONTOLOJİ VE ETİK.....	7
2. ARI ÜRÜNLERİYLE TEDAVİ: TARİHSEL, ETKİNLİK ve ETİK ANALİZ	14
3. ARICILIK KAYNAKLARIMIZ VE ANADOLU'YU BEKLEYEN FIRSAT 'APİTERAPİ'	20
4. HASTALIKLARDA İMMUNOMODULASYON: İMMUNOTERAPİDE APİTERAPİNİN VAZGEÇİLEMEZLİĞİ.....	28
5. ARI ÜRÜNLERİNİN ÇOCUK VE ERİŞKİN BESLENMESİ AÇISINDAN ÖNEMİ.....	33
6. APİTERAPİ NEDİR VE FAYDALARI NELERDİR?	40
7. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA APİTERAPİ UYGULAMALARI	43
8. VETERİNER APİTERAPİ	48
9. ARI ÜRÜNLERİNİN SU ÜRÜNLERİNDE KULLANIMI	52
10. BAL ARISI ÜRÜNLERİ KİMYASAL BİYOLOJİK VE TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİ.....	58
11. APİTERAPİ'DE BALIN ÖNEMİ	83
12. CİLT BAKIMINDA APİTERAPİ	92
13. PROPOLİS: BİYOAKTİVİTESİ ve SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI	97
14. DİYABETTE PROPOLİSİN ETKİNLİĞİ.....	107
15. MANTAR ENFEKSİYONLARI VE PROPOLİS.....	116
16. ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA BAL VE PROPOLİS.....	119
17. BAL ve PROPOLİSİN HELİCOBACTER PYLORİ ÜZERİNE ETKİLERİ	137
18. KANSER TEDAVİSİNE YENİ BİR YAKLAŞIM: PROPOLİS.....	146
19. ORMAN GÜLÜ BALI (DELİ BAL) TOKSİKASYONU	157
20. İNFERTİLİTEDE ETKİLİ İKİ ARI ÜRÜNÜ: ARI SÜTÜ VE APİLARNİL.....	173
21. APIS TOTALE (PODMORE), APİLARNİL ve ARI HAVASI'NIN APİTERAPÖTİK ETKİLERİ	181
22. YENİ KEŞFEDİLEN PROBİYOTİK BİR ÜRÜN: ARI EKMEĞİ (PERGA)	186
23. POLEN ve ARI EKMEĞİ	196
24. ARI ZEHİRİNİN APİTERAPİDE KULLANIMI	206



GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINDA DEONTOLOJİ VE ETİK

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
İstanbul Medipol Üniversitesi, GETAT Uygulama Merkezi Müdürü

Deontoloji ve Etik

İnanışlar, gelenekler, töreler, alışkanlıklar ve kamuoyunun gücünden destek alan, kendiliğinden biçimlenmiş, genel kabul görmüş bir kurallar sistemi olan “ahlâk” ile kişilerin birbirleriyle veya devletle olan ilişkilerini düzenleyen yazılı kurallar bütünü olan “hukuk” bizim tüm hayatımızda uymamız gereken kurallardır. Ahlâk yazılı olmadığı ve maddi yaptırım bulunmadığı halde yine de uyulması gereken kurallarken, hukuk yazılı olan ve uyulmadığında maddi yaptırım (ceza) uygulanan kurallardır.

Kelime anlamı itibarıyla görev bilimi, mesleki davranış ve meslek ahlakı anlamına gelen “deontoloji” ise kısaca “yükümlülükler ve sorumluluklar bilgisi” olarak tanımlanabilir. Her mesleğin kendine özgü bir deontolojisi mevcuttur. Tıp uygulamalarında deontoloji denildiğinde kastedilen “tıbbî deontoloji”dir. Özetle yazılı olsun ya da olmasın sağlık meslek mensuplarının uyması gereken kuralların tamamına “tıbbî deontoloji” denir.

Genel olarak fayda-zarar, iyi-kötü, doğru-yanlış gibi kavramları inceleyen, ahlaki ilkeler, değerler ve standartlar sistemi olarak tanımlanan “etik” ise pratik bir etkinlik alanı olan ahlaki teorik bir inceleme konusu kılan bir felsefî disiplindir. Ancak sadece kuramsal bir disiplin olmayıp aynı zamanda uygulamalı bir etkinliktir.

Tıp uygulaması içinde etkinlik gösteren ve tıptaki değer sorunlarının ele alındığı alan da “tıp etiği” olarak adlandırılan ve sağlık hizmeti verenler ile sağlık hizmeti alanların ve yakınlarının beklentileri-değerleri arasındaki farklılıklardan doğan ikilemleri aydınlatmaya çalışan bir disiplindir. Temel tıp, koruyucu sağlık, klinik tıp... gibi, tıbbın bütün alanlarında ortaya çıkabilen değer sorunları tıp etiğini ilgilendirmektedir.

Tıp etiğinin konusunu oluşturan sorunlar eskiden beri var olan etik sorunlar olabildiği gibi, günümüzün bilimsel, teknik ve sosyo-kültürel gelişmelerinin yarattığı etik sorunlar da olabilmektedir.

Tıp etiğinin 4 temel ilkesi vardır:

- 1- Yararlılık
- 2- Zarar vermeme
- 3- Özerklik
- 4- Adalet

Yararlılık ilkesi yapılacak tüm tıbbi eylemlerin mutlaka yararlı olma amacını gütmesi zorunluluğu olup yararlı olmayacak hiçbir eylemin yapılmaması anlamındadır.

Zarar vermeme ilkesi ilk anda yararlılıkla aynı gibi görünse bile yararlılık her zaman bir eylemi gerektirmesine rağmen zarar vermeme bazı durumlarda bir eylemsizlik olabilir. Yani zarardan emin değilsek hiç müdahale etmemenin müdahaleden daha önemli olduğu durumlar vardır.

Tıbbın babası sayılan Hipokrat’ın birinci kural olarak öğrettiği “Primum non nocere” (Önce zarar verme) prensibi zarar vermeme ilkesinin temeli sayılır.

Yararlı olması için yapacağımız tıbbi eylemler aynı zamanda zarar da verebilir. Burada önemli olan yarar/zarar dengesinin yarar tarafına bariz şekilde üstün olmasına dikkat edilmesidir.

Özerklik ilkesi hastanın kendisi hakkında tıbbi kararları kendisinin vermesidir. Ancak bu kararı verebilmesi için yeterli bilgiye sahip olması gerekir. Hâlbuki sağlık alanı hizmet alanla hizmet veren arasında bilgi dengesizliğinin olduğu alandır ve hizmeti verenin sahip olduğu



bilgileri hastasına anlayacağı bir dille ve yeterli bir şekilde vermesinden sonra kişi kendisi hakkında karar verebilir.

Adalet ilkesi ilk anda eşitlik ile aynı görünse de şartların eşit olduğu durumlarda eşitlik adalet olmasına rağmen şartların eşit olmadığı durumlarda eşitlik adaletsizlik olabilmektedir. Bu itibarla adalet ilkesini herkese hak ettiğini vermek olarak değerlendirebiliriz.

Etik ilkeler gibi davranışlara yön gösteren ve ölçüt oluşturan “etik kurallar”, etik ilkelere göre daha özel ve somut olan ve etik ilkelerden türetilen düzenlemelerdir. Belirli bir konudaki etik kurallar kümesini tanımlamak için ise “etik kod” kavramı kullanılır.

Tıbbi deontoloji ve etik, sağlık hizmeti verenler ve alanlara yetki verir ve sorumluluk yükler. Etikte, kural dışına çıkılınca yaptırım söz konusu değilken, deontolojinin bileşeni olan hukukta ise devletin yaptırımı vardır.

Ancak bazen etiğin kuralları aynı zamanda deontolojinin ve dolayısıyla hukukun da kuralları olabilmekte ve böylece uyulmaması durumunda yasal yaptırım olabilmektedir. Örneğin “bilgilendirme ve olur alma”, “sır saklama ve mahremiyete saygı” gibi etik kurallar aynı zamanda deontolojinin de kurallarıdır ve uyulmaması durumunda yaptırım söz konusudur.

Kurala bağlanmamış durumlarda karar verici için seçim sorunu varsa “etik ikilem” yaşanır iken, mesleki eylemi düzenleyen standart kuralların çiğnenmesi durumunda ise “ihlâl” söz konusudur.

Etik ikilemlerde farklı ilke veya kuralların, eş zamanlı ve birbirine yakın ağırlıklı olarak devreye girmesi söz konusudur. Bir ilkeye uygun davranmak bir diğerine aykırı olabilir. Bir başka deyişle bir değeri korumak bir diğerini gözdardı etmeyi zorunlu kılabilir. Etik ihlali bir davranışın belli bir/birkaç ilkeye veya kurala, tereddüde yer bırakmayacak biçimde aykırı olmasını ifade eder. İkilemlere genellikle ilkeler arasında düşölür, ihlal edilenler ise daha çok kurallardır.

Kurallara Uymak ve Sorumluluk

Her türlü tıbbi uygulamada olduğu gibi geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları esnasında da sağlık meslek mensuplarının uymaları gereken kuralların ihlâl edilmesinin getireceği sorunlar olabilmektedir.

Sağlık meslek mensuplarının görevlerini ve sorumluluklarını belirleyen ve tıbbi deontolojiyi oluşturan resmi ve gayri resmi kurallardan yaptırımının da olması dolayısıyla yerine getirmesi ve kaçınması gereken eylemleri belirleyen ve mutlaka bilinmesi gereken resmi kurallar, Anayasa, kanunlar, ulusal mevzuata dâhil edilmiş uluslararası sözleşmeler, tüzükler, yönetmelikler, daha alt düzeydeki idari düzenlemeler ve içtihat kararlarından oluşmaktadır.

Hukukçular için okunan ve öğrenilen bir konu olan “sorumluluk”, sağlık mesleği mensupları içinse yaşanan bir husustur.

Sağlık meslek mensupları için sorumluluk, sağlık pratiği esnasında bilerek veya dikkatsizlik ve ihmal sebebiyle verdiği zarardan, kurallara uymamaktan ve mesleki acemilikten ötürü sağlık mesleği mensubunun sorumlu tutulmasıdır.

Sorumluluğun saptanmasına ve gerekirse yaptırım uygulanmasında ceza ve tazminat yargılamaları, idari soruşturma ve (varsa) meslek örgütü disiplin kurulunda değerlendirme mekanizmaları vardır

Kanunun cezalandırılmasını öngördüğü hukuka aykırı eylemler “Suç”, bir işi bilerek veya bilmeyerek gereği gibi ve hukuka uygun yapmamak “Kusur”dur. Bir eylemi suç olduğunu bilerek ve sonucu isteyerek yapmak “Kasıt” tır ve ağır suçtur. Hata ile yapılan kusur ise “Taksir”dir ve kanun karşısında kasıt kadar ağır olmasa da suçtur. Ancak kişinin eylemi işlerken öngördüğü neticenin gerçekleşmesini göze alarak hareket etmesi “Olası Kasıt” olarak değerlendirilir. Yani fail, öngördüğü neticeyi göze alıyorsa, “olursa olsun” diyorsa, bu neticenin kesin olarak gerçekleşeceğini bilse dahi hareketten vazgeçmiyorsa, olası kasıt vardır. Kişinin eylemi işlerken neticeyi tahmin etmekle birlikte gerçekleşmesini kesinlikle istememesi hali



“Bilinçli Taksir”dir. Yani fail, neticeyi öngörmesine rağmen, şu veya bu sebeple gerçekleşmeyeceğine inanıyor ve bu nedenle hareketini sürdürüyor ise bilinçli taksirin varlığından söz edilecektir. Dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırı davranılması sonucunda, öngörülebilir ve önlenebilir bir suçun öngörülememesi, istenmeyen neticenin (suçun) oluşması ise “Basit Taksir”dir

Ceza Hukuku açısından kasıttan doğan sorumluluk diğer kimselerden farklı değildir. Taksirle işlenen suçlarda ise herkes kendi kusurundan dolayı sorumlu olur. Kusurluluğun matematiksel olarak ifadesi mümkün değildir. Tedbirsizlik, dikkatsizlik, meslek ve sanatta acemilik, kurallara uymamak sonucu bir insanın ölmesi veya yaralanması sonucunda sağlık meslek mensupları Türk Ceza Kanunundaki (TCK) “Taksirle Adam Öldürme” veya “Taksirle Yaralama” suçları ile Ceza Mahkemelerinde yargılanır. Yine TCK’na göre “Ceza kanunlarını bilmemek mazeret sayılmaz.” Ancak kanunun hükmünü yerine getiren kimseye, amirinin konusu suç teşkil etmeyen emrini yerine getiren kimseye, hakkını kullanan kimseye ve kişinin üzerinde mutlak surette tasarruf edebileceği bir hakkına ilişkin olarak eylemde bulunan kimseye ceza verilmez.

Medeni Hukuk açısından ise bir kişiye zarar veren kişi tazminat ile cezalandırılır. Bir zarar doğması için; işlenen fiil haksız olması, kusur ve ihmâl bulunması, zarar ile fiil arasında sebep-sonuç ilişkisi olması gerekir ki bu durumların varlığında sorumluluk doğar.

Bilinmesi Gereken Mevzuat

- 1- 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun
 - 2- Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi
 - 3- Hasta Hakları Yönetmeliği
 - 4- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği
 - 5- Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik
- (Ayrıca 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun ilgili maddelerinin de bilinmesi gerekir.)

Sağlık meslek mensuplarının temel yasası olan 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun’da sağlık meslek mensuplarının meslek tanımları yapılmış olup, bu sağlık meslek mensuplarının görev tanımları ise Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik’te yer almıştır.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının dayanağı olan “Tabiplerce veya tabiplerin yönlendirmesiyle ilgili sağlık meslek mensubu tarafından uygulanmak şartıyla insan sağlığına yönelik geleneksel/tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin alanları, tanımları, şartları ve uygulama usul ve esasları Sağlık Bakanlığınca çıkarılacak yönetmelikle düzenlenir.” hükmünün yer aldığı 1219 sayılı Kanunun verdiği yetkiye dayanarak Sağlık Bakanlığınca hazırlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” 27/10/2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girdi. Buna göre söz konusu uygulamalar Sağlık Bakanlığınca yetkilendirilecek Uygulama Merkezleri veya Ünitelerde, yetkili kişiler tarafından uygulanabilmektedir.

1219 sayılı Kanunun Ek Madde 13’ünde bu meslek mensuplarının yetkisinde olan işleri yapanlara verilecek ceza şu şekilde tanımlanmıştır: “Diploması veya meslek belgesi olmadan bu maddede tanımlanan meslek mensuplarının yetkisinde olan bir işi yapan veya bu unvanı takınanlar bir yıldan üç yıla kadar hapis ve ikiyüz günden beşyüz güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır.”



Uygulamaya Yetkili Kişiler:

- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını yapmaya yetkili kişiler;
- Apiterapi ve Larva Uygulaması için “Sertifikalı tabip”,
- Akupunktur, Fitoterapi, Homeopati, Mezoterapi, Proloterapi ve Ozon Uygulaması için “Sertifikalı tabip ve dış tabibi”,
- Kayropraktik, Refleksoloji ve Sülük Uygulaması için “Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu”,
- Kupa Uygulaması ve Osteopati için “Sertifikalı tabip, dış tabibi ve tabip gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu”,
- Hipnoz için “Sertifikalı tabip ve dış tabibi, tabip gözetiminde klinik psikolog ve psikolojinin tıbbi uygulamaları yetki belgesine sahip psikolog”,
- Müzikterapi için “Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sağlık meslek mensubu ile en az lisans düzeyinde müzik eğitimi aldıktan sonra müzikterapi sertifikasyon programını tamamlamış uygulamaya yardımcı olan kişi” şeklinde belirlenmiştir.
- Sertifika eğitimleri, Sağlık Bakanlığınca eğitim vermek üzere yetkilendirilmiş Üniversite ya da Eğitim Araştırma Hastaneleri bünyesinde kurulu Uygulama Merkezleri tarafından verilmektedir.

Tablo: Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları ve Yapmaya Yetkili Kişiler Listesi

Uygulama Adı	Uygulamaya Yetkili Kişiler
Akupunktur	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Apiterapi	Sertifikalı tabip
Fitoterapi	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Hipnoz	Sertifikalı tabip ve dış tabibi, tabip gözetiminde klinik psikolog ve psikolojinin tıbbi uygulamaları yetki belgesine sahip psikolog
Sülük Uygulaması	Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sağlık meslek mensubu
Homeopati	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Kayropraktik	Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sağlık meslek mensubu
Kupa Uygulaması	Sertifikalı tabip, dış tabibi ve tabip gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu
Larva Uygulaması	Sertifikalı tabip
Mezoterapi	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Proloterapi	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Osteopati	Sertifikalı tabip, dış tabibi ve tabip gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu
Ozon Uygulaması	Sertifikalı tabip ve dış tabibi
Refleksoloji	Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu
Müzikterapi	Sertifikalı tabip ve tabip gözetiminde sağlık meslek mensubu ile en az lisans düzeyinde müzik eğitimi aldıktan sonra müzikterapi sertifikasyon programını tamamlamış uygulamaya yardımcı olan kişi



Bazı Önemli Hususlar

Mahremiyete saygı

Mahremiyete saygı gösterilmesi ve bunu istemek hakkı; hastanın sağlık durumu ile ilgili tıbbi değerlendirmelerin gizlilik içerisinde yürütülmesini, muayenenin, teşhisin, tedavinin ve hasta ile doğrudan teması gerektiren diğer işlemlerin makul bir gizlilik ortamında gerçekleştirilmesini, tıbben sakınca olmayan hallerde yanında bir yakınının bulunmasına izin verilmesini, tedavisi ile doğrudan ilgili olmayan kimselerin tıbbi müdahale sırasında bulunmamasını, hastalığın mahiyeti gerektirmedikçe hastanın sahsı ve ailevi hayatına müdahale edilmemesini, sağlık harcamalarının kaynağının gizli tutulmasını kapsar.

Ölüm olayı, mahremiyetin bozulması hakkını vermez.

Türk Ceza Kanunu'nun "Özel hayatın gizliliğini ihlal" başlığı altında incelenen 134 ila 137. Maddeleri;

"Kişilerin özel hayatının gizliliğini ihlal eden kimse, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır."

"Kişilerin sağlık durumlarına ilişkin bilgileri kaydeden kimseye altı aydan üç yıla kadar hapis cezası verilir."

"Kişisel verileri, hukuka aykırı olarak bir başkasına veren, yayan veya ele geçiren kişi, bir yıldan dört yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır."

"Bu suçların; kamu görevlisi tarafından ve görevinin verdiği yetki kötüye kullanılmak suretiyle, belli bir meslek ve sanatın sağladığı kolaylıktan yararlanmak suretiyle işlenmesi halinde, verilecek ceza yarı oranında artırılır."

Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi de Sağlık meslek mensupları hakkında "meslek ve sanatının icrası vesilesiyle muttali olduğu sırları kanuni mecburiyet olmadıkça ifşa edemez." Hükmünü getirmiştir.

Hasta Hakları Yönetmeliği'nin Mahremiyete Saygı Gösterilmesi başlıklı 20'ile 23. maddelerinde ise;

"Hastanın, mahremiyetine saygı gösterilmesi esastır."

"Sağlık hizmetinin verilmesi sebebiyle edinilen bilgiler, kanun ile müsaade edilen haller dışında, hiçbir şekilde açıklanamaz."

hükümleri mevcuttur.

RIZA (Bilgilendirilmiş Olur / Aydınlatılmış Onam)

Uygulamada bazı sağlık meslek mensupları, "Aydınlatılmış Onam" şeklinde kullanmaktalarsa da kanunlarımızda "Rıza" terimi yer almaktadır. Ayrıca bazı yönetmeliklerde "Bilgilendirilmiş Olur" ifadesi de bulunmaktadır.

Anayasamıza "Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz." denilmektedir.

Hastaya (veya bazı durumlarda yakınına) hastalığın muhtemel sebepleri ve nasıl seyredeceği, tıbbi müdahalenin kim tarafından nerede, ne şekilde ve nasıl yapılacağı ile tahmini süresi, diğer tanı ve tedavi seçenekleri ve bu seçeneklerin getireceği fayda ve riskler ile hastanın sağlığı üzerindeki muhtemel etkileri, muhtemel komplikasyonları, reddetme durumunda ortaya çıkabilecek muhtemel fayda ve riskleri, kullanılacak ilaçların önemli özellikleri, sağlığı için kritik olan yaşam tarzı önerileri, gerektiğinde aynı konuda tıbbî yardıma nasıl ulaşabileceği, hususlarında bilgi verildikten sonra yapılacak olan işlemler hakkında rızasının alınması gerekir.

Rızanın geçerli olması için, rızayı verecek kişinin rıza açıklama yeteneğine sahip olması; rıza vereceği konuda aydınlatılmış olması; rızanın üzerinde tasarruf yetkisi bulunan bir konuda açıklanmış olması gerekir.



Eğer hasta küçük veya rıza veremeyecek durumda ise bu gibi hallerde hastanın velisi veya vasisinden rıza alınır.

Sunulan seçenekler arasında sağlık meslek mensubunun uzmanlık alanı dışında veya yeterli bilgi ve tecrübesinin olmadığı bir seçeneği hasta tercih etmişse, hayati tehlike oluşturmamak kaydıyla başka bir sağlık meslek mensubuna gitmesini önerebilir veya gönderebilir.

Herhangi bir müdahale gereken durumda hasta veya yakını sözel olarak bilgilendirildikten sonra bunun yazılı olarak imza altına alınması da gerekir. Bilgilendirilmiş Olur Formunda işlemi yapacak olan sağlık meslek mensubunun ve hasta ya da yakınının yanında bir de şahit imzasının bulunması ileride doğabilecek ihtilaflı durumlarda sağlık meslek mensubunun suçlanmasının önüne geçebilecek bir tedbirdir.

Hastanın rızasının alınmadığı hayati tehlikesinin bulunduğu ve bilincinin kapalı olduğu acil durumlar ile hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açacak durumun varlığı halinde, hastaya tıbbi müdahalede bulunmak rızaya bağlı değildir. Bu durumda hastaya gerekli tıbbi müdahale yapılarak durum kayıt altına alınır.

Hastanın kendisine uygulanacak tedaviyi seçme ya da tedavi olmayı reddetme hakkı olmakla birlikte ülkemiz yasalarına göre ötanazi yasaktır. Hastanın bu tür talebini sağlık meslek mensupları karşılayamazlar. Aksi takdirde kasden adam öldürme suçunu işlemiş olurlar.

İnsan Üzerinde Deney

Hiç kimse; Sağlık Bakanlığının izni ve kendi rızası bulunmaksızın, tecrübe, araştırma veya eğitim amaçlı hiçbir tıbbi müdahale konusu yapılamaz. TCK'nun 90. maddesi kanuna aykırı olarak insan üzerinde bilimsel deney yapanlara 1 yıldan 3 yıla kadar hapis cezası verilmesini öngörür.

Sahte Belge

Gerçeğe aykırı belge düzenleyen sağlık meslek mensuplarına 3 ayda 1 yıla kadar hapis cezası verilir. Gerçeğe aykırı düzenlene belgenin kişiye haksız bir menfaat sağlaması ya da kamunun veya kişilerin zararına bir sonuç doğurucu nitelik taşıması hâlinde, resmî belgede sahtecilik hükümlerine göre cezaya hükmolunur. Bu durumda 2 yıldan 5 yıla kadar (eğer kamu görevlisi ise 3 yıldan 8 yıla kadar) hapis cezası ile cezalandırılır.

Suçu Bildirmeme

Görevini yaptığı sırada bir suçun işlendiği yönünde bir belirti ile karşılaşmasına rağmen, durumu yetkili makamlara bildirmeyen veya bu hususta gecikme gösteren sağlık mesleği mensubu, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

Emirelere Riayet

Amirlerin emirlerine riayet disiplinin gereğidir. Ancak konusu suç olan hiçbir emre riayet edilmez. Konusu suç olmamakla birlikte mevzuata uygun olmayan emirlere sadece yazılı olmak kaydıyla riayet edilir.

Tıbbi Kayıtlar

Tıbbi kayıtların düzgün tutulması çok önemlidir. Eğer yazılı kayıtlarda bir düzeltme gereği olursa hatalı kısım alttaki yazı okunacak şekilde tek çizgi ile iptal edilir, yanına düzeltme yapılır, düzelten tarafından paraf edilir, tarih atılır, müsaitse kısaca gerekçe yazılır.

Eğer gerekçe yazılamayacak durumda veya düzeltme ileride sorun olabilecek bir hususta ise mutlaka en az iki imzalı tutanak tutulmalı ve muhafaza edilmelidir.



Dijital kayıtlar düzeltildiğinde bilgisayarlarda düzeltmenin hangi tarihte ve hangi kullanıcı tarafından yapıldığı bilgileri tutulduğu için düzeltmenin yanına açıklayıcı bilgi konulamıyorsa mutlaka tutanak altına alınmalıdır.

Genellemelerden Kaçınmak

Klasik Tıp Uygulayıcıları ile Geleneksel Tıp Uygulayıcılarının birbirlerine karşı bazı genellemelerde bulundukları müşahade edilmektedir.

Klasik Tıp Uygulayıcıları

- “Geleneksel tıp tamamen kötüdür.”

- “Bunların hepsi şarlatan.” şeklinde genellemelerinin yanlışlığı yanında;

Geleneksel Tıp Uygulayıcılarının

- “Modern tıp insanı hasta eder.”

- “Her türlü hastalığı iyi ederiz.” şeklindeki genellemeleri de yanlıştır.

Kaynaklar

- 1) **Şehsuvaroğlu, B. N. 1983.** Tıbbi Deontoloji. Geliştirilmiş 2. Basımı Hazırlayan Arslan Terzioğlu, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı – BAYDA yayını, İstanbul.
- 2) **Atabek, E. 1983.** Tıbbi Deontoloji Konuları. İstanbul (Emine Atabek ve Mebrure Değer, Tıbbi Deontoloji Konuları, İstanbul).
- 3) **Çobanoğlu, N. 2007.** Tıp Etiği. İlke Yayınevi, Ankara.
- 4) **Demirhan Erdemir, A. 2011.** Tıpta Etik ve Deontoloji (Yirmi birinci Yüzyılda), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- 5) **Hakeri, H., Ünver, Y., Yenerer Çakmut, Ö. 2013.** Tıp / Sağlık Hukuku Mevzuatı. Seçkin Yayıncılık, Ankara.



ARI ÜRÜNLERİYLE TEDAVİ: TARİHSEL, ETKİNLİK ve ETİK ANALİZ

Prof. Dr. Kadircan KESKİNBORA
T.C. Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıp Tarihi ve Etik ABD, İstanbul

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, **geleneksel Tıp**; fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, tanı koyma, iyileştirme, tedavi etmek veya sağlığın sürdürülmesi için kullanılan, kültürlerle özgü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı, izahı yapılabilen ve yapılamayan, bilgi, beceri ve uygulamalar bütünüdür. Bu uygulamalar ülkelerin kendi geleneksel uygulamalarının bir parçası değilse veya hâkim sağlık sistemine entegre olamamış uygulamaları da kapsıyorsa; “tamamlayıcı tıp”/“alternatif tıp” olarak ifade edilmektedir (1).

“Geleneksel”, “tarihsel” veya “tamamlayıcı” olarak vasıflandırılan tedavilere yönelinmesinin başlıca nedenleri; bazı hastalıklarda veya bazı hallerde modern tıbbi uygulamaların yeterince etkili olmaması, kimi zaman ciddi yan etkiler oluşması, bu ve benzeri nedenlerle hastaların bir arayış içine girmesidir.

Tıpta Bal Kullanımının Kısa Tarihçesi

Yara iyileşmesinde muhtemelen ilk olarak bal kullanılmıştır. Sümerlerde, M.Ö. 2000lere tarihlenen kil tabletlerde, şunlar yazılmıştır: “*Bir tutam nehir tozu ve... (kelimeler okunmuyor) öğütün, sonra su ve bal içinde yoğurun, sade yağ ve sıcak sedir yağını üzerine yayın.*”(2)

Eski Mısır papirüslerinden Ebers papirüsünde (M.Ö. 1550) 147 tane reçetede bal bulunduğu belirtilmektedir. “*Balı, kırmızı aşiboyası, akmermer tozunu karıştırarak lekeli kellik üzerine sürün*” ifadesinden anlaşıldığı üzere, cerrahiden sonra balın inflamasyonu azaltmak için fitil olarak kullanımının belirtildiği okunmaktadır (2).

Smith papirüsünde (M.Ö. 1700) yara iyileşmesiyle ilgili: “*Birinci gün yara taze et ile sarımalı, sonra iyileşene kadar içyağı, bal ve keten tiftiği ile muamele edilmeli.*” yazılmıştır (2).

Antik Çin Tıbbının milattan çok önce yazılmış Shen Nang’ın birinci özet kitapçığında ve daha sonra M.S. 200 de tekrar yazılarda anılan şekilde bal içeren çok sayıda reçete ve tıbbi indikasyon yer almaktadır (2).

Eski Hint ayurvedik tıbbında da bal birçok amaç için kullanılmaktadır. M.S. 500’lerde yazılmış olan Ayurveda klasiği Ashtanga Hridaya’ya göre, vücut içinde veya dışında olan farklı enfeksiyonlara karşı, yaraların temizliği ve tedavisi gibi birçok hastalığa karşı bal kullanılabilir (2).

Eski Grekler balı bir ilaç olarak değerlendirmişler ve düzenli olarak alındığında insan ömrünü uzatacağına inanmışlardır. Kadim düşünürler Homer, Pitagoras, Demokritus, Hipokrat ve Aristo sağlık ve zindeliklerini korumak için insanların bal yemesi gerektiğini belirtmişlerdir (2).

Eski Roma Farmakopesinde balın en faydalı şifa kaynağı olarak kayıtları belirtilmektedir. Milattan sonraki birinci yüzyılda Dioskorides, yaraları iyileştirmek için balı kullanmıştır. Pliny ağız yaraları, zatürre, plörezi ve yılan ısırıklarında balın iyi geldiğini yazmıştır (2).

Propolis

Propolis arıların farklı bitkisel salgılardan ürettikleri, kovan içindeki delikleri kapamak ve kovan girişini işgalcilerden korumak için kullandıkları kuvvetli yapıştırıcı özelliğe sahip reçinemsî bir madde olarak tanımlanmaktadır (3).



Propolis fenolik asitler, esterler ve flavonoidler gibi çok sayıda aktif bileşik içermektedir. Bu sayede antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoa, antitumor, anti ülser ve anti-inflamatuar gibi çok farklı biyolojik ve farmakolojik özellikler göstermektedir (3-5). Propolis sahip olduğu bu biyolojik ve iyileştirici özellikleri nedeniyle, bir doğal ilaç olarak, antik çağlardan bu yana yaygın olarak kullanılmıştır.

Propolis, toplandığı kaynağa ve yaşına bağlı olarak sarı-yeşil den koyu kahverengiye kadar değişen bir renge ve kendine özgü hoş aromatik bir kokuya sahiptir (3,4).

Propolisin Kimyasal İçeriği

Propolisin içeriği toplandığı kaynağına ve mevsime göre değişmektedir. İçinde 300'den fazla değişik madde yer almaktadır. Şu ana kadar, büyük oranda polifenoller olmak üzere, 180'den fazla bileşik propolisin bileşeni olarak tanımlanmıştır. İçeriğindeki başlıca polifenoller, fenolik asit ve esterleri, fenolik aldehydler, ketonlar vb ile birlikte flavonoidler oluşturmaktadır (3,6-8). Propolisteki diğer bileşikler uçucu yağlar ve aromatik asitler (% 5-10), mum (% 30-40), reçine, balsam ve magnezyum, nikel, kadmiyum, demir, çinko gibi iz elementler açısından zengin bir kaynak olan polen tanelerini içermektedir (9,10).

Propoliste B1, B2, B6, A, C, E, niasin, pantotenik asit gibi vitaminler bulunmaktadır. Ayrıca propolis karoten (provitamin A) açısından da zengindir. Aspartik, glutamik, triptofan, fenilalanin, lösin, sistin, metiyonin, valin, serin, histidin, arginin, prolin, tirozin, treonin, alanin ve lizin gibi amino asitlerden oluşmuş olan azot, propolis içerisinde % 0.7 oranında bulunmaktadır (3,7,8). Propolisin içeriğindeki pek çok madde açığa çıkarılmasına rağmen halen içerdiği birçok madde bilinmemektedir. Şu ana kadar, çoğunlukla su ve organik çözücülerde çözünabilenler bilinmektedir (8-10).

Korneanın deneysel kimyasal yanıklarında propolisin yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bir başka deneysel çalışmada da kornea üzerine damlatılan propolisin deneysel keratite karşı önleyici ve koruyucu rolü gösterilmiştir (4).

Propolisin, hücre kültürlerinde in vitro ve deneysel HSV keratitlerinde de in vivo olarak güçlü antiviral aktivitesi muhtemelen konakçı hücre içine absorpsiyonunu önlemesinden ve/veya viral çoğalma döngüsünün içindeki adım(lar)ı önlemesinden kaynaklanmaktadır (5,6).

Ertürküner ve ark., endotoksinle oluşturulmuş deneysel uveitte, immunohistokimyasal, ultrastrüktürel ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak, Türkiye'de Sakarya ilinde elde edilmiş propolisin etkilerini araştırmışlardır. Bu, LPS ile oluşturulmuş bir akut uveit fare modelindeki Türk propolisinin anti-inflamatuar etkisini gösteren, inflamatuvar göz hastalığında propolisin terapötik potansiyele sahip olduğunu gösteren ilk rapor özelliğini taşımaktadır (8).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE); propolis içeriğinde bulunan ve izole edilen çok geniş spektrumlu etkileri bulunan bir maddedir. Fenolik bir bileşik olan CAPE, propolisin biyolojik olarak aktif bileşenlerinden biri olmakla birlikte, antioksidan, anti inflamatuvar, antiviral, immun uyarıcı ve karsinostatik, hasar önleyici, reperfüzyon, antikanser özellikleri bulunan bir bileşiktir (9).

Tıp otoritelerinin dikkatini çekmeye başladığı yıllardan sonra yapılan birçok araştırmada propolisin aktif bileşenlerinin antimikrobik, anti inflamatuvar, immünmodülatör, antioksidan ve antiproliferatif özellikleri keşfedilmiştir. CAPE ile birlikte propolisin aktif bileşenlerinden olan diterpenoidler ve diğer bazı fenolik bileşiklerin antitumor etkinlikleri oldukça belirgin görülmüştür. Bu özelliklerinin hemen hepsi CAPE'nin membranları rahatlıkla geçmesine fırsat verecek fenil ve polihidrokarbon zinciri ile birlikte taşıdığı iki adet hidroksil grubuna (-OH) bağlı olarak değerlendirilmektedir. Bu iki hidroksil grubu moleküle kuvvetli antioksidan özellik kazandırmaktadır (9,10).

CAPE, birçok patolojik süreçte koruyucu görev alabilmektedir. Her bir başlık altında yer alan patolojik süreçlerle ilgili onlarca bilimsel makale bulmak mümkündür. Bu çalışmaların



hepsi deneysel hayvan çalışmaları ve hücre çalışmaları veya *in vitro* koşullarda yapılan çalışmalar olduğundan, bunların kliniğe uyarlanması ve kullanıma ait bilimsel tavsiyelerde bulunulması ayrı bir araştırma sürecini gerektirmektedir. Ayrıca farmakolojik olarak vücutta biyo-yararlanım ve yarılanma ömrü başta olmak üzere önemli bazı farmakolojik parametrelerin araştırılacağı bir seri deneysel hayvan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır (8-10).

Arı zehiri

Arı zehirinin tıbbi amaçlarla kullanılması, Hipokrat ve Galen dönemine dek uzanmaktadır. Arı zehirinin tedavi amaçlı kullanımına dair ilk yayınlar 1864'de yapılmıştır. Arı zehirinin bazı romatizmal hastalıklara ve özellikle artrit denilen inflamatuvar eklem romatizmalarına, klinikte sıkça rastlanan otoimmün bozukluklardaki terapötik etkisinden söz edilmektedir. Almanya, Amerika, Kanada'da bazı arı çiftlikleri yalnız arı zehri elde etmek için kurulmuştur (2,11).

Apiterapi tedavileri bugün başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. American Apitherapy Society eğitim amaçlı düzenli kurs ve kongreler düzenlemektedir (2).

Sinir sistemini tutan nörolojik hastalıklar (özellikle multipl skleroz), romatizmal ağrılar (en çok romatoid artrit, osteoartrit), cilt hastalıkları (özellikle psoriasis-sedef hastalığı, egzama, siğiller), ağrı tedavisinde (serebrovasküler olay sonrası santral ağrı), HIV gibi bulaşıcı venereal hastalıklarda immün sistemi düzenlemektedir (2,11).

Hegazi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada arı zehiri, propolis ve diğer tedavi edici ajanlar sedef hastalarında uygulanmıştır. Bu tedavilerde arı zehiri uygulanan sedef hastalarında cilt bulgularında anlamlı düzelme saptanmıştır (11).

Kwon ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada arı zehirinin suda eriyen formu romatoid artrit modellerinde uygulanmıştır. Bu çalışmada bir gruba arı zehirinin suda eriyen formu (SEF) diğer gruba arı zehirinin asetile formu (AEF) uygulanmıştır. Subkutan SEF uygulaması (0,9 mg/kg/gün) artritte eklem bulgularını ve gelişen radyolojik hasarı dramatik bir şekilde baskılamıştır (2,11).

Yasal Düzenlemeler

Türkiye'de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıpla ilgili yalnız bir tane yasal düzenleme vardır. Sağlık Bakanlığı, 2014 yılında yayınladığı "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği"nde Apiterapiye yer vermiştir (12).

Apiterapiye Etik ve Hukuki Açıdan Bakış

Apiterapi ve Arı Ürünleri Sempozyumlarında Valilik, Üniversite, Tıp Fakültesi, Sağlık Müdürlüğü, Ticaret Odası, Arıcılık Dernekleri etkinliği güçlü bir biçimde sahiplenmekte, en üst düzeyde katılım sağlanmaktadır.

Bu toplantılarda tıp kökenli olmayan konuşmacılar bu tedavi yönteminin ne kadar eski olduğu, ne kadar faydalı olduğunun zaten bilindiğini, bilime düşenin ise bu yararların bilimsel olarak kanıtlanması ve kullanım alanlarının genişletilerek insanlığın hizmetine sunulması olduğunu vurgulamaktadırlar.

Tıp kökenli konuşmacılar henüz "hiçbir arı ürününün Faz 3 Klinik Çalışma Dönemine gelemeyeceğini", bu nedenle bilimsel olarak ilaç kabul edilemeyeceğini, ancak bu alandaki çalışmaların bilimsel zeminde sürdürülmesi gerektiğini belirtirler.

27 Ekim 2014 tarih, 29158 sayılı Resmi Gazete'de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği yayınlanmıştır (12). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğinde anılan tedaviler şu şekilde belirtilmiştir;

- 1) Akupunktur
- 2) Apiterapi



- 3) Fitoterapi
- 4) Hipnoz
- 5) Maggotterapi
- 6) Mezoterapi
- 7) Proloterapi
- 8) Osteopati
- 9) Hirudoterapi
- 10) Homeopati
- 11) Kayropraktik
- 12) Kupa uygulaması
- 13) Ozon uygulaması
- 14) Refleksoloji
- 15) Müzikterapi

Uygulamalar hastalığın standart tedavisinin yerine geçecek ve devam eden tedaviyi aksatacak şekilde yapılamamaktadır. Bu husus bireylere açık bir şekilde anlatılmakta ve onaylanmış rıza formunda belirtilmektedir. Uygulamalar, Bakanlıkça yetkilendirilmiş ünite ile uygulama merkezlerinde ve ilgili alanda “*uygulama sertifikası bulunan*” tabip ve “*sadece dış hekimliği alanında olmak üzere*” dış tabibi tarafından yapılabilmektedir. Uygulama alanında temel eğitimi bulunan sağlık meslek mensupları merkez ve ünitelerde sertifikalı tabiplere uygulamada yardımcı olabilmektedirler (12).

Tedavi, sağlığı bozulmuş olan bireyi, sağlıklı duruma kavuşturmak amacıyla yapılan tıbbi müdahaleler bütünü olarak değerlendirilmektedir (1).

Tıbbi müdahale, doğrudan veya dolaylı olarak, kişilerin bedensel fiziksel veya ruhsal hastalıklarını; teşhis ve tedavi etmek, mevcut hastalığı veya ağrıyı hafifletmek, sağlığı sürdürmek ve korumak amacıyla “tıp mesleğini icraya kanunen yetkili kişiler” tarafından “tıp biliminin genel kabul görmüş kural ve esaslara uygun olarak yapılan her türlü faaliyeti” ifade etmektedir (1).

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları, adından da anlaşılacağı gibi hala kanıta dayalı tıp bağlamında yeterince tıp bilimi içerisinde yerini bulamamış ancak etkisi de göz ardı edilememiştir (1).

Apiterapide; arı zehiri, propolis, polen, arı sütü, kovan havası gibi çok sayıda ciddi anaflaktik ürün kullanılmaktadır. Bu ürünlere karşı alerji bulunup bulunmadığının test edilmesi de oldukça zordur. Testin kendisi de risk taşımaktadır. Örneğin arı zehiri uygulanan bir hasta anafaksi sonucu hayatını kaybederse, hukuk bu konuyu nasıl çözümleyecektir?

Apiterapi, Tıbbi Malpraktis Konusu Olabilir mi?

Sadece tabipler ve diğer sağlık personeli tarafından uygulanabileceği mevzuatla düzenlenmiş olan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları tedavinin bir parçası olarak tanımlandığına göre, EVET, tıbbi malpraktis konusu olarak değerlendirilebilir.

İster istemez aşağıdaki sorular akla gelmeli/getirilmelidir:

- Sağlık bakanlığının Apiterapiyi geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları çerçevesinde kabul etmesi ve endikasyonlarını yayınlaması müdahalenin bilimsel kabul edilmesi için yeterli olarak düşünülebilir mi?
- Yayımlanan GTT uygulamaları yönetmeliği hekimi yeterince korumakta mıdır?
- Mahkemeler bu konudaki bilirkişileri apiterapi uygulayanlar arasından mı yoksa hekimler arasından mı belirleyecektir?
- Adli Tıp Kurumu olaya hangi zeminde yaklaşmaktadır?
- Bahsedilen olguda (arı zehiri uygulanan bir hastanın anafaksi sonucu hayatını kaybetmesi) gelişen durum komplikasyon mudur yoksa malpraktis midir?



- Bu konu ile ilgili verilmiş bir yargı kararı var mıdır?

Herhalde, burada kritik unsur geleneksel tıp uygulamalarının mesleki standartlar içerisinde kabul edilip edilmemesi olarak değerlendirilebilir. Buna olumlu yanıt verilebilir, çünkü Sağlık Bakanlığı bu yöntemlerin uygulanabilir olduğunu kabul etmiş hekimlere bu yetkiyi vermiştir.

Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Açısından Önemli Sorun Başlıkları

- 1- Piyasada halkın sağlığı ile oynayan "şarlatan hekimler" in var olmaya başlaması,
- 2- Bundan daha kötüsü "Hekim olmayan şarlatan ve cahiller" in bu konuda fütursuzca, adeta hekimlik yapar gibi halkın sağlığı ile oynamaları, ne yazık ki bunları bir nizamla getirmenin aksine, devlet otoritesini temsil eden bazı makamların iltifatlarına mazhar olmaları,
- 3- Güncel Tıp ve Kimyasal ilaçlarla tedavi ön yargısı ve güdümünde eğitim alan çağdaş hekimlerimizin de bu yöntemlere uzak durmaları,
- 4- Bu işlemlerin ve çevrelerin kontrol altına alınması, konunun bilimsel temeller ışığında ele alınması,
- 5- Apiterapi yöntemlerinin tıp biliminin genel kabul görmüş kural ve esaslara uygun olup olmadığının detaylı olarak belirlenmesi, uygun değilse nasıl uygun hale gelebileceği,
- 6- Apiterapi yöntemlerinin tıp etiği prensipleri çerçevesinde tartışılması ve bu çerçevede yeniden ele alınması,
- 7- Özellikle Çin başta olmak üzere yurt dışından bol miktarda preparatların ülkeye giriş yapması; ayrıca, merdiven altı üretimlerin çoğalarak yine sağlığı tehdit eden ciddi bir ortamın oluşması,
- 8- Neredeyse bir birime mal edip elli birime satılan bu preparatlar vasıtasıyla yoksul vatandaşın madden soyulması sıralanabilir.

Öneriler

- 1) Bu, sıralanan sorunların dışında başka sorunlu konular da tartışılma zemininde değerlendirilmelidir.
- 2) Geleneksel yöntemlerin doğruluk/yanlışlık/yeterlilik/zarar-yarar vb konuları, kör döğüşü ile değil, güncel ve geçerli bilimsel yöntemlerle kritize edilmeli, araştırmaları, deneyleri yapılmalı ve sonuçları dürüstçe paylaşılmalıdır.
- 3) Sağlık Bakanlığının konu ile ilgili yönetmeliğinde bulunan ve daha iyiye evrilme amacıyla tartışılması gereken kimi noktalar, liyakatli meslek mensuplarının geniş katılımıyla, hukuk ve etik zeminde tartışılmalı, gerekli değişiklikler ivedilikle gerçekleştirilmelidir.

Böylece, hem uygulayanlara uygulama kuralları ve yaptırımları düzenlenmiş, hem üzerinde yöntemlerin uygulandığı insanların hakları korunmuş, zarar görmelerinin önlenmesi için gerekenler yapılmış olacaktır. Konu disipline edildiği için bilimsel bir konu haline gelmesi/getirilmesinin yolu açılacak; tıp biliminin genel kabul görmüş kural ve esaslara uygun hale gelebilecektir.

Kaynaklar

- 1) Anonim; <http://who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/> Erişim 21.05.2017
- 2) Kwon, Y. B., Lee, H. J., Han, H. J., Mar, W. C., Kang, S. K., Yoon, O. B., Lee, J. H. 2002. The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. Life sciences, 71(2), 191-204.
- 3) Anonim; <http://www.mmm.ba/royal-jelly/Propolis-composition.html> Erişim 20.05.2017
- 4) Öztürk, F., Kurt, E., Çerçi, M., Emiroğlu, L., İnan, Ü., Türker, M., Ilker, S. 1999. The Effect of Propolis Extract in Experimental Chemical Corneal Injury. Cornea, 18(4): 466-71.



- 5) **Duran, N., Koc, A., Oksuz, H., Tamer, C., Akaydin, Y., Kozlu, T., Celik, M.** 2006. The protective role of topical propolis on experimental keratitis via nitric oxide levels in rabbits. *Molecular and cellular biochemistry*, 281(1-2), 153-161.
- 6) **Huleihel, M., Isanu, V.** 2002. Anti-Herpes Simplex Virus Effect of an Aqueous Extract of Propolis. *IMAJ*, 4(Suppl): 923-7.
- 7) **Münstedt, K., Hellner, M., Hackethal, A., Winter, D., Von Georgi, R.** 2007. Contact allergy to propolis in beekeepers. *Allergologia et immunopathologia*, 35(3), 95-100.
- 8) **Ertürküner, S. P., Saraç, E. Y., Göçmez, S. S., Ekmekçi, H., Öztürk, Z. B., Seçkin, İ., Keskinbora, K.** 2016. Anti-inflammatory and ultrastructural effects of Turkish propolis in a rat model of endotoxin-induced uveitis. *Folia histochemica et cytobiologica*, 54(1), 49-57.
- 9) **Mirzeova, O.K., Calder, P.C.** 1996. The effects of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55(3): 441-9.
- 10) **Sudina, G.F., Mirzoeva, O.K., Pushkareva, M.A.** 1993. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett*, 329 (1-2): 21-4.
- 11) **Hegazi, A. G., Raboh, F. A. A., Ramzy, N. E., Shaaban, D. M., Khader, D. Y.** 2013. Bee venom and propolis as new treatment modality in patients with localized plaque psoriasis. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 1(1), 27-33.
- 12) **Sağlık Bakanlığı.** 2014. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete 27.10.2014, Sayı: 29158.



ARICILIK KAYNAKLARIMIZ VE ANADOLU'YU BEKLEYEN FIRSAT 'APİTERAPİ'

Zir. Yük. Müh. Mustafa KÖSOĞLU
Karaman İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, Karaman

Zir. Yük. Müh. Erkan TOPAL
Ege Tarımsal Araştırmalar Enstitüsü Müdürlüğü, İzmir

Giriş

Arıcılık, bal arılarının yaşam şekli ve arı ürünlerinin hammaddelerini doğadan toplamaları sebebiyle doğaya en bağımlı olan hayvancılık faaliyetidir. Arıcılığın bu özelliği göz önünde tutulduğunda Asya'yı Avrupa'ya bağlayan köprü konumundaki Türkiye, coğrafik konumu ve sahip olduğu doğal zengin florası ile Dünya ülkeleri arasında arıcılık için oldukça önemli bir konumdadır (1,2,3). Anadolu aynı zamanda arıcılık açısından bir gen merkezi durumundadır. Beş farklı genotipi görme imkanınız yanında Anadolu arısının farklı ekolojik koşullarda ekotiplerini de görmek mümkündür. Varyasyonca büyük bu zenginlikler Anadolu'yu önemli kılmaktadır.

Türkiye'nin her bölgesinin kendine özgü çevre koşullarına sahip olması, buralarda çiçeklenme dönemlerinin farklı olması daha fazla üretimi amaçlayan arıcılar için göçer arıcılık yapma nedenidir. Ülkenin başta Akdeniz ve Kıyı Ege olmak üzere, ılıman yöreleri arıcılar için kolonilerini kışlatma zengin nektar ve polen kaynağı sağlama ve erken gelen bahardan yararlanma gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Buna ek olarak ülkenin güney batısında çam ağaçlarının üzerinde oldukça güçlü basura kaynakları bulunmaktadır. Bu kaynak ülke bal üretiminin yaklaşık beşte birini oluşturmakta dünya çam balı üretiminin ise yaklaşık % 90 oluşturmaktadır.

Arı ürünlerinin üretimi, işlenmesi, pazarlanması ve kullanımı aşamalarında güvenilirliği, sadece beslenme açısından değil, son yıllarda daha sık sözü edilen Apiterapi (arı ürünlerinin sağlık korumada ve tedavide kullanımı) uygulamaları yönünden de büyük önem taşımaktadır (4). Arı ürünlerinin sağlık üzerine etkilerini ortaya koyan araştırmalara her yıl yenileri eklenmekte ve araştırmaların önemi gittikçe artmaktadır. Tarihsel süreçte insanlığın gıda, gıda takviyesi ve ilaç konsantratu olarak tükettiği arı ürünleri, sağlık açısından olağanüstü özellikleri ile ilgi çekmektedir (5). İnsan sağlığına yönelik aşırı ilaç kullanımının artması ile birlikte alternatif tedavi yolları ve yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarda biri olan apiterapi ülkemizde 2014 yılında resmi gazetede yayınlanması ile birlikte faaliyetler hızlanmış ve gelecek yıllarda konuya yönelik üretim çalışmalar yapılması kaçınılmazdır. Özellikle apiterapide kullanılacak arı ürünlerinin üretiminin planlanması ya da ülkemize has flora kaynaklarının apiterapik etkilerinin ortaya konulması, apiterapide kullanılmak üzere arı ürünlerinin istenen kalite ve miktarda üretilmesi önümüzdeki süreçte oldukça önemli hale gelmiştir. Bu kapsamda kaynaklarımızın (arı ve bitki) doğru ve etkin kullanılması gerekmektedir.

Floral Kaynaklarımız

Türkiye, Dünya üzerinde oldukça zengin biyolojik çeşitliliğe sahip ender ülkelerden birisidir. Kaynaklar 8.792 türe ait 10.482 farklı bitki olduğunu göstermektedir (6). Bu bitkilerin yaklaşık 3000 kadarı endemiktir (7). Bitki çeşidinin komşu ülkelerle karşılaştırıldığında yaklaşık olarak Yunanistan'da 8000, İran'da 7000 ve Bulgaristan'da 3300 dolayında olduğu görülür. Bu durum, Türkiye'deki biyolojik zenginliğin bir başka göstergesidir. Kış ortasında dahi nektar kaynakları bulmak olasıdır. Akdeniz sahilinde sonbahar sonundan ilkbahara kadar



püren (*Erica* ssp.), yenedünya (*Eriobatrjaponica* L.), badem (*Prunus amygdalus* L.) ve narenciye (*Citrus* ssp.) gibi meyve türleri; ilkbaharda dağlar ve yaylalarda üçgül (*Trifolium* ssp.), kekik (*Thymus* ssp.), geven (*Astragalus*ssp.) veadaçayı (*Salviaofficinalis* L.); Trakya Bölgesi'nde ayçiçeği (*Helianthusannuus* L.); Güney, Güneydoğu ve Batı Bölgelerinde pamuk (*Gossypium* ssp.) başlıca nektar ve polen kaynağı olarak rağbet görmektedir. Bunun yanında Güneybatı bölgesi çam ağaçlarında (*Pinus* ssp.) bol miktarda basura önemli nektar kaynağıdır. Ayrıca doğada yabani olarak yetişen ağaçlar akasya (*Acacia* ssp.), ıhlamur (*Tilia* ssp.), ormangülü (*Rhodendron* ssp.), kestane (*Castaneasativa* Mill.) ve ülke genelinde arıcıya birçok seçenek sunan binlerce yabani bitki türü bulunmaktadır (8).

Bugün Türkiye'de monoflora bal üretimi oldukça düşük olduğu görülmektedir. Üreticiler kolonilerin bal üretimine hazır olmamaları sebebiyle bu kaynaklardan (örn: lavanta, karabaş otu, hayıt, narenciye, kekik, kestane) yeterince faydalanamamaktadır. Doğru koloni yönetimi ile çok çeşitli ballar üretilerek pazara sunulabileceği öngörülmektedir(9).

Bal Arılarımız

Arıcılık tarımsal faaliyetler içerisinde tüm dünyada yapılan en yaygın faaliyet koludur. Dünya Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre 2006 yılında 75.093.919 adet kovan varlığına sahip iken 2013 yılına gelindiğinde 80.910.087 adet kovana ulaşmış ve yaklaşık %7,75'lık bir artış olmuştur (Çizelge 1).

Çizelge 1. Dünya Koloni Varlığı

Ülkeler	2006	2007	2008	2009	2010	2013
Hindistan	9.800.000	9.800.000	10.600.000	10.600.000	10.600.000	11.600.000
Çin	8.480.750	8.573.050	8.771.200	8.777.150	8.777.150	8.900.000
Türkiye	4.851.680	4.825.600	4.888.960	5.339.220	5.602.670	6.641.348
Etiyopya	4.884.470	4.688.010	5.146.990	4.598.230	5.130.320	5.250.000
İran	3.500.000	3.500.000	3.500.000	3.500.000	3.500.000	3.200.000
Rusya Fed.	3.234.730	3.155.160	3.059.790	2.975.620	3.047.240	3.284.176
Arjantin	2.950.000	2.970.000	2.970.000	2.970.000	2.970.000	2.970.000
Tanzanya Bir. Cum.	2.700.000	2.700.000	2.700.000	2.700.000	2.700.000	2.850.000
ABD	2.392.000	2.400.000	2.342.000	2.498.000	2.692.000	2.640.000
İspanya	2.345.370	2.313.450	2.389.000	2.425.000	2.425.000	2.430.000
Diğer	29.954.919	29.962.098	29.617.500	29.863.827	30.174.820	31.144.563
Dünya	75.093.919	74.887.368	75.985.440	76.247.047	77.619.200	80.910.087

Kaynak: <http://faostat3.fao.org/home/index.html#DOWNLO>

Türkiye; Anadolu (*Apis mellifera anatolica*), Kafkas (*Apis mellifera caucasica*), Suriye (*Apis mellifera syriaca*) ve İran (*Apis mellifera meda*) ırk ve alt ırklarının milyonlarca yıldan beri anayurdudur. Bu ırk ve alt ırklar, ülkede Kuzeydoğuda ve Karadeniz kıyısında Kafkas, güneydoğuda İran, yine güneydoğu ve güneyde Suriye, İç Anadolu ve Trakya' yı da içine alacak şekilde geri kalan bölgelerde Anadolu arısı ve alt formları olarak yer alır (10). Dünyadaki 28 alt arı türünün yaklaşık %20'si Türkiye'de bulunmaktadır (11). Kuzeydoğuda yer alan ırk her ne kadar Kafkas olarak adlandırılrsa da, bu bölgede toplanan örneklerde önemli morfolojik



farklılıklar belirlenmiştir. Uniform olmadığı halde bu arı bir ırk olarak belirtilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar Gürcistan arıları ile bu ırkın %77 düzeyinde ortak genetik özellikler taşıdığını göstermiştir (12). Bu bulgular kuzeydoğu arılarının Kafkas arısı ile akraba olduğunu gösterse de tümüyle bu ırka ait olduğunu kanıtlamamaktadır.

Ülkenin oldukça farklı koşulları nedeniyle, Anadolu arısı morfolojik ve fizyolojik açıdan oldukça büyük farklılıklar göstermektedir. Hatta çevre ve arıcılık koşullarının aynı olduğu geniş veya dar alanlarda bile bu farklılıklar görülebilmektedir. Kimi zaman ekotiplerin bu alanlar içerisinde farklı koşullara göre farklı davranışlar gösterebildiği görülmektedirler. Örneğin; Anadolu'nun güneybatı tipi, geç sonbaharda çam balına adapte olduğu gibi, Muğla ekotipi yaz mevsimi sonundan kış mevsimine kadar etkin bir bal toplama özelliği gösterebilmektedir. Bu ekotipin iki farklı davranışa sahip tiplerini de görmek olasıdır. Koyu renkli ve oldukça sakin olan tipi ilkel kovanlarda petekleri enine yaparken, daha hırçın olan diğer tip, petekleri boyuna yapmaktadır. Modern kovanlara geçildiğinde bu iki tip karışmış ve ayrılamaz hale gelmiştir. Mevcut geniş varyasyonu kullanarak uygun seleksiyon ve ıslah yöntemleri ile bu hatları ayırmak mümkün olabilir (13).

Muğla ekotipi en yaygın ve farklı koşullara adapte olmuş ekotiptir. Yüksek döl verimi nedeniyle hızlı gelişmesi ve çamda yüksek bal verimi ile diğer ırklardan ayrılır (14,15). Ülkenin birçok yöresinde yapılan araştırmalarda diğer ırklara üstünlük sağlamıştır (13,14,16,17,18). Ancak oğul eğilimi ve hırçınlığı diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Muğla anaları ile Kafkas erkeklerinin melezlenmesinde Kafkas'a oranla % 97 daha yüksek kuluçka verimi elde edilmiştir. Bu çalışmada bal toplama özelliğinin Kafkasta, diğer özelliklerinin Muğla'dan daha üstün olduğu belirtilmiştir (15).

Bir diğer önemli ekotip ise Marmara'da özellikle Trakya'da yer almaktadır. Bu ekotip muhtemelen Anadolu arısı ile Doğu Avrupa arısı etkisinde oluşmuştur. Son çalışmalar bu arının yaklaşık %86'sının Karniyol ile ortak genetik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (12). Bu ekotip Karniyol yetiştiricileri için benzer koşullara uygun arılar elde etmek için ham materyal niteliğindedir. Sakinliği, erken ve hızlı koloni gelişimi, değişken iklim koşullarına uyumu ve çok düşük popülasyonlarla kışlayabilmesi bu ekotipin özellikleridir.

Anadolu arısının esas özellikleri; hastalıklara, kaynakların yetersizliğine ve kuraklığa, çok az bal tüketimi nedeniyle Orta Anadolu'nun sert kışlarına ve kuru sıcak yazlarına dayanıklılığıdır. Bunlar Anadolu arısının İngiltere ve ABD'ye ıslah için götürülmüş olmasının nedenleri olarak gösterilebilir (8). Arı ırk ve ekotipleri ıslah için yörelerinde tutulmalı ve orada ıslah edilmelidir. Buna ek olarak onların genetik ve morfolojik farklılıkları olası çevre değişikliklerine karşılık korunmalı ve böylece gelecek koşullar için ıslah olanakları sağlanmalıdır (3). Bugün Amerika başta olmak üzere genetik varyasyondaki daralmalar, akrabalı yetiştirmeler sonucu koloni çöküşlerine neden olmaktadır.

Arıcılıkta Mevcut Durum

Türkiye de arıcılık yapısına baktığımızda üreticilerimizin büyük bölümü neredeyse %80'i göçer arıcılık yapmaktadır. Ülke arıcılığında önemli bir yere sahip olan Ege Bölgesi, arıcılığa uygun ekolojik koşulları, zengin nektar kaynakları ve çam balı üretim alanları nedeniyle gezginci arıcıların en önemli uğrak noktalarından birisi konumundadır. Çam balı üretiminde arıcıların yaklaşık % 40-50'si Ege Bölgesinde faaliyet göstermekte ve bölge bu özellikleri nedeniyle ülke arıcılığında ayrı bir önem taşımaktadır.

Güney Ege ve Akdeniz sahil şeridi üreticilerin arılarını kışlatmak için kullandıkları alanların başında gelmektedir. Bu alanlarda arılarını kışlatmayan üreticiler baharda bu alanları kolonilerinin erken gelişimi için tercih etmektedirler. Havaaların ısınması ile birlikte kolonilerini yüksek rakımlı yerlere veya endüstri bitkilerinin yoğun olduğu bölgelere götürmekte son olarak ta çam alanlarından faydalanılmaktadır.



Üretimin neredeyse %100 yakınının konvansiyonel üretim olduğunu görmekteyiz. Bugün üreticilerimizin sadece bal üretimini hedef olarak görülmektedir. Türkiye polen kaynağı bakımından oldukça zengin olup, polen üretimi son zamanlarda artmış ise de, bu artış yeterli düzeyde değildir. Arı sütü üretimi ise özellikle Marmara, Ege ve Akdeniz Bölgesi'nde son derece sınırlı sayıda üretici tarafından gerçekleştirilmektedir. Ege Bölgesi, arı sütü üretimi için uygun koşullara (iklim, bitki örtüsü, yüksek arı sütü verimine sahip bölge arısına sahip olmasına rağmen, çok az sayıda üretici tarafından arı sütü üretimi yapılması üzücüdür. Propolis üretimi de benzer durum göstermektedir. Dört mevsimin yaşandığı ülkede bütün arı ürünlerini üretmek mümkündür.

Üretimdeki çeşitlilik organik arıcılık açısından oldukça azdır ve bunun önemli nedeni ise üretimin zorluğu yanı sıra özellikle ürünlerin yeter değerde satılamaması görülmektedir. Bunun sonucu üretici bir süre sonra sistemden çıkma noktasına gelmektedir.

Son zamanlarda hızlı koloni varlığının artışı km2 düşen kovan sayısı arttırken çevre şartlarının değişmesi floral kaynaklarının azalması kovan başına verimliliği olumsuz etkilemektedir. Bugünkü mevcut yapı içerisinde üreticilerimiz mevcut şartlarına uyan koloni yönetimi ile muhakkak ürün çeşitliliğe gitmelidir.

Bugün Türkiye'de ve Dünya da arı ürünlerine yönelim hızla artmakta ve arı ürünlerinin alternatif tıpta yoğun kullanımı söz konusudur. Türkiye de arı ürünleri ile tedavi konusunda hızlı gelişmeler olmaktadır. Üreticiler bugün her arı ürününü üretme imkânı sağlayan çevre şartları ve her bölgesine uygun olan arı genotipi ile doğru planlamalar ile bu zenginliğini değerlendirmelidir. Burada apiterapiye uygun ürünler üretilmelidir ki bunun yapılabilmesi için üretim aşamasından depolanması ve işlenmesine kadar dikkat edilecek birçok husus göz önünde bulundurularak kalıntısız ve besin değerlerinde bir azalma olamadan üretilip işlenmesi gerekmektedir. Tüm bunlar yapılırken en uygun koloni yönetimi ile maksimum verim hedeflenmelidir.

Bugün 7.2 milyon koloniye karşılık 4 damızlık ana arı işletmesi ve 110 adet ana arı işletmesi olmasına rağmen 400 bin ticari ana arı kapasitesinin olması düşündürücüdür. Aynı zamanda çok az miktarda arı ürünü ihraç edebilmeniz cevabı aranmalı, monofloral bal üretimine ve diğer arı ürünlerine yönelinmelidir.

Uygun Koloni Yönetiminin Uygulanması ve Arı Ürünleri

Arıcılıktan iklim, bitki örtüsü, genetik çeşitlilik, uygun bakım-yönetim, teknolojiden faydalanma, kayıt altına alma, ürün çeşitliliği, örgütlenme, pazarlama stratejisi gibi birçok etken bir araya getirilerek maksimum fayda sağlanabilir (9). Bölge floral kaynakları, iklim şartları ve genotipe göre üreticiler mevcut altyapılarını göz önünde tutarak üreteceği ürünleri belirleyerek, doğru koloni yöntemleri ile hedeflerine ulaşabilirler. Örneğin Ege Bölgesinde bir üretici eğer arı sütü üreticisi ve ana arı üreticisi olmayı hedefliyorsa arılarını her zamankinden daha güçlü kışa sokmalıdır buda çam alanlarından arılarını fazla tutmamasını gerektirir. Paket arı veya yapay oğul ana arı yetiştiriciliğinde, narenciye, karabaş otu(lavanta) balı üretecekseniz durum aynıdır.

Arı sütü üretim kovanı nasıl bu amaçla düzenleniyorsa farklı koloni yönetim uygulamalarıyla belli bir grup arıda maksimum verim alınarak bal üretilmez. Polen üretecek bir koloni güçlü ve yavru miktarı çok olmalıdır ki koloni fazla miktarda polen getirebilsin. Ana arısız bir koloniden polen toplaması beklenemez. Kaynakların (floral ve koloni) doğru kullanılması için doğru koloni yönetimi uygulanarak bu mümkündür.

Burada ürünün maddi geliri ve her şeyden önce kalıntısız ve sağlıklı üretimle gerçekleşeceği unutulmamalıdır. Bugün kolonilerimiz geliştirmek için kullandığımız birçok kaynaktan bal, polen alabileceğimiz uzun süre arı sütü üretebileceğimiz unutulmamalıdır. Bu zenginliklerde alınacak monofloral ürünler bizim apiterapide güçlü yönümüz olarak karşımıza çıkacaktır.



Bölge	Ürün çeşidi	Bitki
Akdeniz	Bal, Arı Sütü, Polen, Ana arı, Paket arı	Püren, yeni dünya, badem, narenciye, üçgül, kekik, geven, adaçayı, lavanta, pamuk,
Marmara	Bal, Arı Sütü, Polen, Propolis	Ayçiçeği, meşe, kestane,
Karadeniz	Bal, Propolis, Polen	Kestane, yayla balları
İç Anadolu	Bal, Polen, Propolis	Yayla balları
Ege	Bal, Polen, Arı sütü, Ana arı, Paket arı	Çam, narenciye, kekik, püren, karabaş, pamuk
Güneydoğu Anadolu	Bal, Propolis, Polen,	Pamuk
Doğu Anadolu	Bal, Polen, Propolis	Yayla balları,

Arı Ürünlerinin Üretim Metotları

- Standardizasyon; Tüketicini damak tadına uygun bal çeşidini bulma kolaylığı sağlayan, balın değerini ve pazarlanabilirliğini artıran en önemli kriterdir.
- Katkı, kalıntı ve hijyen: Tüketici sağlığına karşı katkı kalıntı bırakacak her türlü uygulamadan uzak durması gerekir. Ayrıca hijyen kurallarına da uyması ürünlerinin tüketiciler tarafından tercih sebebi olacağı ve gıda güvenilirliği üreticilerce önemsenmesine katkı sağlayacaktır.
- Koloni popülasyon düzeyi: Kaliteli bal üretiminin en önemli etmeni koloni popülasyon düzeyidir. Bal üretim döneminde güçlü kolonileri olan üretici, balı ballıklarda üretme imkânını yakalar. Genel olarak arıcımız koloni popülasyonunu ayarlayamadığından üretilen ballarda polen miktarı yüksek olmakta bu da balın donmasına neden olmaktadır. Bal döneminden ana arı ızgarası kullanılması balın kalitesini arttıracaklarını unutmamalıdır.
- Hasat zamanı: Balın olgunlaştığı yani ortalama olarak %18 dolayında su içerdiği veya peteklerin üçte ikisinin sırlandığı dönemdir. Balın olgunlaşması yöresel iklim koşullarına bağlı olarak yaklaşık üç hafta sürmekle birlikte, çok iyi havalandırma olması durumunda bir hafta civarında sürmektedir (19).

Arı Ürünlerinin Üretim ve Depolaması

Bal: Ana arı ızgarası kullanımı, toplam yüzeyin 2/3 sırlandığında balın hasat edilmelidir. Nem içeriği %20 üzerinde olan ballar riskli gruba girer. Üretim esnasında kullanılan ve bal ile temas eden malzemenin paslanmaz çelikten imal edilmiş olmalı, bal ince filtreden geçirilerek tenekelere aktarılmalı, balın saklandığı tenekelerin iç kısımları laklı olmalıdır. Bal serin, karanlık ve nemi düşük yerlerde saklanmalı, kristalize olan bala doğrudan ısı verilmemelidir.

Polen: Günlük toplanmalı, polen tuzakları kovana konulduktan 3 gün sonra çıkartılmalı ve polenlerin alınması sırasında temiz plastik veya paslanmaz çelik kaplar kullanılmalıdır. Polen üretim ve kurutma sırasında kullanılan malzemelerin dezenfeksiyonuna dikkat edilmelidir. Taze polen derin dondurucuda (- 18 °C) saklanmalı, taze polen %25-30 nem içerir, kurutma için nem oranını % 5-10 düşürmek gerekir. Güneş altında kurutulmamalı hava akımı olan yerlerde veya polen kurutma dolaplarında yapılmalı, Kurutulmuş polen + 4 °C (6-9 ay) derin dondurucuda (< 24 ay), İnsan tüketimine sunulacak polenin balmumu kalıntıları, arı parçaları, v.s temizlenmesi gerekir.



Arı sütü: Koloninin gücü, aşıl原因 larvanın yaşı ve hasat zamanı verim ve kalite üzerine etkisi vardır. Hasat sonrası gözle görülen yabancı maddeler ayıklanmalıdır. Balmumu kalıntıları, larva parçaları karşı, kaba filtreden geçirilmelidir. Hasat edilen arı sütü kısa süre içerisinde buzdolabı veya derin dondurucuda depolanmalıdır. Saklama koyu cam kaplarda buzdolabında (+4 °C) 1 hafta, derin dondurucuda (-18 °C) 18 ay saklanabilir.

Propolis: Üretim açısından en uygun dönem yaz sonu, sonbaharda hava sıcaklığının 20-25 °C olduğu dönemdir. Tuzak olarak 4-6 mm aralıkları olan plastik malzemeden yapılmış plakalar tercih edilir. Kaliteli propolis kovanın bu noktalarında toplandığından tuzaklar kovanın üst kısmına yada yan duvarlarına yerleştirilmelidir. Hasattan sonra plastik poşetlere konularak buzdolabında (+4 - 8 °C) tutulmalıdır.

Bal mumu: Koloninin gücü, hava sıcaklığı, nektar ve polen kaynakları üretimi belirleyen etmenlerdir. Üretim dönemi sonunda elde edilen mumların koyu renkli ve ağır kokulu olması aşırı ısıtmadan ve yeterince süzülmemesinden kaynaklanır. Bal mumu çinko, bakır ve kurşun kaplarda eritilmemelidir. Çünkü bal mumu rengini koyulaştırır ve kalıntı bırakır (19, 20).

Anadolu'yu Bekleyen Fırsat Apiterapi

Arı ürünleri antibakteriyel, antioksidan, antifungal, antiinflamatuvar, antitümör, antiseptik özellikleri nedeniyle tıp, ilaç ve gıda sektörü başta olmak üzere kamuoyunda oldukça ilgi görmektedir. Dünya'nın pek çok ülkesinde arı ürünleri ile tedavi (apiterapi) uygulamaları yapılmakta ve önemli tıbbi destek olarak saygın bilim otoritelerince kabul görmektedir. Ülkemizde ise son zamanlarda gündeme gelen apiterapi ve arı ürünleri tüketiciler tarafından takip edilmekte ve yeni bir pazar oluşmaktadır (21).

Zengin genotip çeşitliliği ve neredeyse dört mevsim arıcılığının yapıldığı Anadolu da pamuk, ayçiçeği gibi endüstriyel bitkiler dışında narenciye, karabaş(lavanta), kekik, geven, ormangülü, akasya, ıhlamur, kestane, harnup, meşe, çam monofloral bal üretmek mümkündür.

Aynı şekilde özellikle kıyı Marmara'dan başlayarak Akdeniz'e kadar uzanan sahil kesiminde iklim şartlarının, kaynakların ve özellikle genotipin etkisiyle yoğun polen, arı sütü üretmek mümkündür. Bu üretim havaların ısınmasıyla birlikte iç kesimlerde devam edebilmektedir. Karadeniz gölgesi kafkas arısının etkisiyle başta Karadeniz Bölgesi ve İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde propolis üretimi açısından önemli bölgelerdir diyebiliriz. Bu ürünleri Anadolu coğrafyasında bulunan arı ırk ve ekotiplerle üretebiliriz.

Bu zenginlik ve çeşitlilik Anadolu'nun bir fırsatı olarak görülmeli ve son yıllarda arı ürünlerine yönelimin artması, alternatif tıp ürünleri olarak karşımıza çıkan Apiterapi için önemli ürünleri üretme şansına sahiptir.

Apiterapi ürünleri bugün farklı şekillerde karşımıza çıksa da bugün ülkemiz koşullarında 4 önemli ürün üzerinde durulmaktadır. Bal, polen, arısütü ve propolisdir.

Bu ürünlerin sağlık açısından kullanılması için üretimden tüketim aşamasına kadar muhafazasını da içine alacak şekilde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Son yıllarda arı ürünlerine yönelimin Türkiye'de ve dünyada hızla artması önemli floral zenginliğe sahip olan Anadolu için bir fırsattır.

Türkiye arıcılığı alternatif tıp ürünleri olarak karşımıza çıkan Apiterapi ürünleri dünya için üretme ve işleme şansına sahiptir. Burada dikkat edilmesi gereken ise konvansiyel üretim dışında istenilen ürünlere yönelik ihtiyaca göre koloni yöntemiyle istenilen miktarda, sağlıklı ürünlerin üretilip, işlenip, doğru muhafaza ile tüketiciye ulaştırılması olmalıdır.

Türkiye arıcılığının içinde barındırdığı bitkisel çeşitlilik ve gerçekleşmesi durumunda ürün çeşitliliğinin sektör tarafından iyi değerlendirilip avantaja dönüştürülmelidir. Bitkisel üretiminde devamlılığı sağlayan en büyük faktör tozlaşma ve en büyük çalışanı bal arılarıdır. Bize düşen sağlık için sağlıklı üretim yapmaktır. Kalitenin arttırılması öncelikle tüketicimiz ve



sonrasında üreticimiz için oldukça önemlidir. Bir taraftan sağlığımız için nitelikli ürünler üretirken diğer taraftan bu ürünlerden kazanç sağlamak elimizdedir. İyi arıcılık uygulamaları ve organik arıcılıkla üretilen, istenilen standartlardaki ürünler Apiterapide kullanılabilir. Apiterapik etkili ürünlerin üretilmesi, geliştirilmesi, alternatiflerin oluşturulması sektör paydaşları tarafından oluşturulacak vizyon ile gerçekleştirilebilir.

Kaynaklar

- 1) **Kekeçoğlu, M., Gürcan, E.K., Soysal, M.İ.** 2007. Türkiye Arı Yetiştiriciliğinin Bal Üretimi Bakımından Durumu. Journal of Tekirdag Agricultural Faculty, 4(2):227-236.
- 2) **Kumova, U., Korkmaz, A.** 2000. Türkiye Arı Yetiştiriciliğinde Çukurova Bölgesinin Yeri ve Önemi. Hayvansal Üretim, 41: 48-54.
- 3) **Kence, A.** 2006. Türkiye Bal Arılarında Genetik Çeşitlilik Ve Korunmasının Önemi. Uludağ Arıcılık Dergisi, 6(1):25-32.
- 4) **Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M.** 2015. Arı Ürünlerinin Hayvancılık Sektöründe Kullanımı. Hayvansal Üretim, 56(2): 48-53.
- 5) **Yücel, B., Topal, E., Kösoğlu, M.** 2017. Superfood and Functional Food - An Overview of Their Processing and Utilization. Chapter 2: Bee Products as Functional Food, 15-33. İntech. ISBN 978-953-51-2920-2.
- 6) **Seçmen, Ö.** 2004. Türkiye Florası (Ders Notları). E.Ü. Fen Fakültesi Yayınları. Teksirler Serisi No: 120. 51pp. Bornova, İZMİR.
- 7) **Davis, P.H.** 1982. Flora of Turkey and East Aegean Islands. Edinburg Univ.Pres, Vol. 7.
- 8) **Doğaroğlu, M.** 2007. Beekeeping Potential of, Turkey. 1st Balkan Countries Beekeeping Congress, 29 March-1 April, İstanbul-Turkey. p.29. (Sözlü Bildiri).
- 9) **Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M., Karaca, Ü.** 2014. General Aspect For Beekeeping in Turkey 12. Asian Apicultural Association Conference 'save the bees world wide', 24-27 Nisan. Antalya- Turkey.
- 10) **Ruttner, F.** 1988. Biogeography and Taxonomy of Honey Bees. Springer-Verlag.Berlin, Heidelberg, 284 pp.
- 11) **Kence, A.** 2008. Saf Anadolu Arısı Üretilecek. Bugün Gazetesi, 29 Mart, s.15.
- 12) **Smith, D.R.** 2002. Genetic Diversity in Turkey Honey Bees. Uludağ Arıcılık Dergisi, 2(3): 10-17.
- 13) **Doğaroğlu, M., Yücel, B., Kösoğlu, M.** 2005. Comparison of the Performances of Important Honey Bee (*Apis mellifera* L.) Races and Ecotypes in Different Regions of Turkey. Apimondia Beekeeping Congress, 21–25.August.2005. Dublin, Ireland. p.40.
- 14) **Doğaroğlu, M., Pekel, E.** 1982. Türkiye’de Yetiştirilen Önemli Arı Irk ve Tiplerinin “Çukurova Bölgesi” Koşullarında Performanslarının Karşılaştırılması. Ç. Ü. Ziraat Fakültesi Yıllığı, 13(3–4):46–60.
- 15) **Kaftanoğlu, O.** 2001. Bal Arılarında Irk Kavramı ve Irk Seçimi. Uludağ Arıcılık Dergisi, 1(3): 11-20.
- 16) **Doğaroğlu, M., Özder, M., Polat, C.** 1992. Türkiye’deki Önemli Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Irk ve Ekotiplerinin Trakya Koşullarında Performanslarının Karşılaştırılması. Tr. J. Of Vet. and Animal Sci, 16; 403-414.
- 17) **Güler, A.** 1999. Türkiye’nin Bazı Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Genotiplerinde Verimi Etkileyen Morfolojik Ve Fizyolojik Karakterler Üzerinde Araştırmalar. Tr.J.Vet. Anim. Sci, 23: 2 (393–399).
- 18) **Güler, A., Kaftanoğlu, O.** 1999. Türkiye’deki Önemli Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Irk ve Göçer Arıcılık Koşullarında Performanslarının Karşılaştırılması. Tr. J. Vet. Anim. Sci, 3, 577-581.
- 19) **Doğaroğlu, M., Sunay, A.E., Samancı, T.** 2014. Arı Ürünleri Üreticileri İçin İyi Hijyen Uygulamaları Rehberi. Türkmenler Matbacılık Rek. San. Tic. Ltd. Şti.



- 20) **Kösoğlu, M., Topal, E., Karaca, Ü. 2015.** Apiterapi’de Kullanılacak Arı Ürünleri Nasıl Olmalıdır? Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Sidas Yayınevi, S:191-196, ISBN: 978-605-5267-26-1, İzmir.
- 21) **Yücel, B., Topal, E., Akçiçek, E., Kösoğlu, M. 2014.** Propolisin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. Anadolu (J.of AARI), 24 (2): 41–49.



HASTALIKLARDA İMMUNOMODULASYON: İMMUNOTERAPİDE APİTERAPİNİN VAZGEÇİLEMEZLİĞİ

Doç. Dr. Bayram KIRAN

Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Kastamonu

Beslenmede Bilimsel Gözetim

Biz insanların, yaşamını sürdürürken en önemli temel hedefinin sağlıklı bir şekilde var olmaya çalışmak olduğunu söylemek, çok da yanlış olmayan bir ifade olmasa gerek diye değerlendirilebilir. Bu, gerçekten insanoğlunun asırlardır yaptığı ve yapmaya çalıştığı en hararetli koşturmacayı anlatmaktadır. Halk dilindeki ifadesi “şifa peşinde koşmak” olan bu sağlık koşturmacası için, birçok aktüel, bilimsel makaleler ve belgeseller yayınlanarak, sağlık terapisinde “tam endikasyon” arama serüveni ortaya konmaya çalışılmaktadır. Sağlığın nasıl korunacağını cevabı, hasta olmadan önce tedbirli davranmanın bilimsel protokolü olan “proflaktik yaklaşım”dır. Bu cevap için bizlerin önünde bir sürü farklı yollar mevcuttur. En etkin olanı hangisidir sorusuna cevap ararken “doğal olana bilimsel gözetim” metodolojisi altında seçmeye çalışmak en doğru yaklaşım olabilir. Sağlığı korumanın fizyolojik anlamı, sadece ihtiyaç olduğunda besin olarak “karın doyurmak” değil, bununla birlikte tüm beden canlılığının devamını sağlayan unsur, beslenmenin bio-sosyal işlevidir. Burada üzerinde duracağımız beslenme şekli, sosyo-ekonomik nedenlerden dolayı ortaya çıkan eksik beslenmenin (malnutrition) (2,3,4,5) dışında, imkanların olduğu, hatta imkanların daha fazla olduğu durumlardaki bilimsel metodolojinin göz ardı edildiği yanlış besin tüketim alışkanlığıdır (6,7).

Terapi ifadesi ile hasta bir kişinin hastalıktan kurtularak sağlığına kavuşması için yapılan metodolojik çalışmaların tümü anlaşılırken, immünolojik ve metabolik faaliyetlerin dengesini kurmak, yani sağlığı korumak (proflaksi) için gösterilen çabaların temelindeki “beslenme metodolojisi”, aynı yönde ve daha öncelikli bir konumda yer almaya başlamıştır (8). Beslenme araştırmaları, grupların ve toplumların enerji ve besin madde ihtiyaçlarını; bunların diyetleri ve diğer süreçler yoluyla en iyi şekilde nasıl karşılanabileceğini anlamamızı sağlamak, sağlığımızı korumada, kendimize en iyi şekilde bakmanın en önemli yolu hakkında, faydalı metodların bulunmasına yol açmak için yapılmaktadır (9). Beslenmede bilimsel metodolojinin adının immün beslenme olma zorunluluğu, alınan besinlerin fizyolojik işleme başladığı anatomik lokasyon ile ilgilidir. Alınan besin biyomoleküllerinin karşılanma yeri, ağız-mide-barsak mukozal anatomik hattı, vücudun savunma sistemindeki immün efektör hücrelerin büyük çoğunluğunu bulunduran çok önemli bir kompartmanı olduğu son zamanlarda gittikçe ön plana çıkmaya başlamıştır. (10).

“Dysbiosis” olarak bilinen bu önemli mide-bağırsak mukozasal anatomik bölgesindeki mikrobiyota dengesizlikleri, etki alanına giren yakın ve uzaktaki lenfoid sistemin aktivite dengesini bozacak şekilde tetikleyebilir. Bozulan immün hemostazis yakın temas halinde olduğu metabolik homeostazisin kaybolmasına neden olacağı için lokal olarak başlatılan mikro-enflamasyon tüm vücuda dağılacak şekilde başlayacaktır (12). Bunu telafi etmek için allostatik regülatör sistem devreye girecek, ancak etkinin tekrarlanması durumlarında aşırı yüklenme oluşması ve kronik rahatsızlıklar ortaya çıkması riski kaçınılmaz hale gelecektir (11).

Konunun başlarında vurgulamaya çalışılan, alınan besin moleküllerinin stereokimyasal yapısı ile vücudumuzun metabolik ve immünolojik fonksiyonlarını yürütecek enzim ve yapı taşının uygun, fakat savunma sistemine yabancı olmayacak şekilde bulunması gerekmektedir. Bağışıklık sisteminin anti-enfeksiyöz ve anti-neoplastik koruma sağlayan geleneksel rollerine ilaveten, son zamanlarda metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bağışıklık sistemi ile metabolik sistemler arasındaki bu çapraz konuşma, bir organizmanın



ömrü boyunca "metabolik sağlığının" teşvik edilmesinde çok önemlidir. Sürekli değişen çevresel oluşumlara ve beslenme stiline adaptasyonunda temel rolü oynamaktadır. Bağışıklık-metabolik etkileşimlerin düzenleyicilerine; konak genetiği, beslenme durumu ve bağırsak mikrobiyotası dâhil edildiğinde yazının ikinci bölümünde üzerinde durulacak olan epi-genetik konusu devreye katılmaktadır (11,12). Bu çapraz haberleşme uygun olmaz ise, normal mikrobiyota enterik diğer patojenlere yenik düşecek ve simbiyotik yaşam bozulacaktır (12).

Bu çok yönlü homeostazisi kurmaya çalışmak için toplam immün cevap, patolojik cevabı önlemek için tüm vücuda yayılan genel oto-antikör ağları ile kendini küçültmeye, kompanse etmeye çalışır. Ancak, bu şekilde vücut doku hücrelerine yabancı olan antijenik yapıların besin yoluyla alınmasının sürekliliği devreye gireceği için, alınan besinlerdeki yabancı antijenik şiddete, sterokimyasal yapıya karşı aşırı cevabın önlenmeye çalışmasının başarı süresi, minimal bireysel özelliklere bağlı olarak değişecektir. Alınan besin moleküllerinin sterik/allosterik açıdan normalden farklı fonksiyona neden olmasının yanında, immün efektör hücre aktivasyonunu tetiklemesinin sürekliliğinde, immunometabolik homeostazisi normalize etmek için allostazis regülatör adaptasyonu tekrarlanacaktır. Dengeyi yerine getirmek için bu tekrarlar, aşırı bir yükleme sonucunu doğurarak immunometabolik kronik hastalıkları ortaya çıkaracaktır (13,14,15,16). İmmunhemostazis immunometabolik chronic disease

Bu nedenle, beslenme konusuna bilimsel bir metodoloji ile yaklaşılacak istendiğinde, sağlığı koruma (proflaksi) ile birlikte, tedavi potansiyelinin de dışlanamayacağı gerçeği, immün beslenme (immunonutrition) ortak noktasında buluşmayı zorunlu kılmaktadır. Bu yöndeki araştırmalar, insanların temel ihtiyacı olan beslenme işlevinde, vücudun immünolojik ve metabolik dengesi için, bilimsel doğrular yönünde doğal ürünlerin, özellikle kalite kontrolden geçmiş doğal arı ürünlerinin kullanılmasına önem kazandırmaktadır (17,18,19).

Doğal olana bilimsel veriler ile yaklaşım, bal arısı ürünlerinin “Apiproflaksi-Apiterapi” doğal etkilerini “immünoproflaksi-immünoterapi” bilimsel monitorizasyonunda aynı zemininde buluşturmaktadır. Apiterapi yaklaşımındaki arı ürünlerinin tercih edilmesi yönündeki bulgular son yıllarda daha da çoğalmıştır. Doğal ürünlerin yanında bilimsel kalite kontrolünden geçmiş, gerçek arı ürünlerinin tercih edilmesinin belki de en önemli nedeni, vücudumuzun immünometabolik yönden dengeye getirici mekanizmasına çok iyi bir yardımcı olduğuna dair ciddi çalışmaların olmasındandır (20,21). Sağlığımızın belirlediği bağışıklık dengesini koruyabilmek için, vücuda “dengeli” kavramından daha çok “doğru beslenmenin” vereceği allostatik regülasyon sonucu, vücut sisteminin adaptasyonunda daha kolay “immünomodülasyon” etkisini hedefleyen bir metodolojik yaklaşım ortaya çıkmaktadır (22, 23, 24).

İmmünomodülatif-beslenme: Koruma (Proflaksi) ve Tedavi (Terapi) Edici Beslenme

Beslenme alışkanlığı, immünitinin çöpçü hücrelerinin (antijen sunan monosit-makrofajların) organizatör yardımcı T lenfositlerine sunulan besin biyomoleküllerinin etkisine bağlı olarak gereksiz aktivasyon ya da inhibisyonlar ile sistemde otoimmün ve diğer metabolik rahatsızlıklara neden olabilir (25). Doğal olmayan yani yanlış besinlerin, örneğin vitaminlerin ve diğer çeşitli çevresel faktörlerin immünometabolik homeostazis ve mukozal mikrobiyotayı değiştirme etkisi her zaman risk taşımaktadır. Bu anlamda dengeli beslenme, ifade edilmek istenen yanlış beslenme içeriğine girmektedir. Çünkü konak metabolizması ile “uyum içinde olmayan” besin antijenleri, bazı immün etki mekanizmaları, “moleküler benzerlik teorisine” göre normal aktivasyonun dışında aktive ederek büyük kronik hastalıklara zemin hazırlayan mikro-enflamasyonlara neden olmaktadır (26, 27, 28). Bu durum öncelikle küçük immünobiokimyasal reaksiyonun artışı ve sistemik yayılımı ile vücutta klinik semptomlar vererek, hastalıklar ya da birleşiminde sendromlar şeklinde kendini göstermektedir (29, 30, 31). Doğada var olan yenilecek ve içilecek biyomoleküllerin, konak metabolizma ve immün



dengeğini bozarak zamanla riskli hale gelebilecek etkisi göz önüne alındığında, beslenme çeşitliğinin sağlığımız için çok kritik öneme sahip olduğu unutulmamalıdır (33). Besini tüketirken dengeli olmasının yanında, doğru tüketilmesinin de çok önemli olduğu göz önünde alındığında sağlıklı beslenme hedefi yakalanmış olabilir. Besin biyomolekülünün doğal stereokimyasal yapısı yabancı ise, bu besin türü vücudun savunma sistemine çarparak küçük enflamasyonların yanında, enzimatik kaskad sisteminde aşırı ya da eksik metabolik olayları, sterik(katalitik)/allosterik regülasyonu zorlayabilir. Bunun sonucunda, hücre yaşamı için gerekli, uygun çoğalma ve farklılaşma fonksiyonlarında kusurlar oluşabilir. Bu dengesizlik durumunda allostatik regülatör mekanizmasının devreye girme sıklığı artacak ve allostatik aşırı yüklenmesi sonucunda, kronik hastalıkların klinik belirtileri başlayacaktır (34, 35, 36, 37, 38, 39). Bu ifade edilen bilgiler ışığında aranması gereken cevap, beslenmenin hangi besin ile nasıl sağlanabileceği sorusuna karşılık gelmelidir. Bu noktada vücut homeostazisini bozmayan, aksine kurmaya yardımcı besinleri tüketmenin doğruluğu anlaşılmalıdır. Yani, savunma sistemini tetiklemeden (non-enflamasyonik) ve metabolik faaliyetlere uygun stereoizomerik biomolekülleri içeren besinler akla gelmektedir (40).

Söz konusu yönde en etkin doğal besin ve yöntem nedir sorusunun cevabını ararken en doğal ürünü yapan bal arısını ön plana çıkaran birçok araştırma görülmektedir. Yazının bu kısmında besinin karşılanma bölgesi mide barsak sisteminde yer alan bu mukozal kompartmanın, besin ürünlerinden metabolik ve immünolojik olarak etkilenmesi, immünometabolik dengenin kurulması ile tüm vücut homeostazisinin kurulmasında hayati bir önem taşıdığı anlatılmaya çalışılmaktadır. İmmünometabolik yararı noktasında beslenmenin, homeostatik dengenin devamlılığı ile sağlığı korumanın yanında, herhangi bir şekilde oluşan dengesizlikten kaynaklanan kronik rahatsızlıkların azaltılması ve çözümünde kullanılması, gerekli bilimsel metodolojinin belkide en önemli araçlarından biri olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (41).

Kaynaklar

- 1) **Lindlahr, V.H. 1942.** You Are What You Eat: How to Win and Keep Health with Diet. Published by National Nutrition Society, Inc., New York, New York, USA.
- 2) **Poh, B. K., Ng, B. K., Haslinda, M. D. S., Shanita, S. N., Wong, J. E., Budin, S. B., Norimah, A. K. 2013.** Nutritional status and dietary intakes of children aged 6 months to 12 years: findings of the Nutrition Survey of Malaysian Children (SEANUTS Malaysia). British Journal of Nutrition, 110(S3): S21-S35.
- 3) **Popkin, B.M. 2011.** Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. Proc Nutr Soc, 70: 82–91.
- 4) **Sinhah, A.K., Banerji, B.G. 2008.** Contemporary Issues in Tribal Health and Care of the Age, in The Book of Biosocial Issues in Health. Northern Book Center, Edited by Anil Kishore Sinha, New Delhi.
- 5) **Choudhury, A.Y., Bhuiya, A. 1993.** Effects of biosocial variables on changes in nutritional status of rural Bangladeshi children, pre- and post-monsoon flooding. J Biosoc Sci, 25(3): 351-357.
- 6) **Martínez-González, M.A., Sánchez-Villegas, A. 2016.** Food patterns and the prevention of depression. Proc Nutr Soc, 75(2):139-46.
- 7) **Power, M. 2011.** Biopsychosocial Model for Obesity and Health Promotion and Prevention. Erişim: October, 2011.(Web-1: <http://www.personal.psu.edu/bfr3/blogs/applied-social-psychology/2011/10/biopsychosocial-model-for-obesity-and-health-promotion-and-prevention.html>).
- 8) **Jones, J.M. 2002.** The methodology of nutritional screening and assessment tools. J. Hum Nutr Diet, 15(1):59-71; quiz 73-5.
- 9) **Lovegrove, J.A., Hodson, L., Sharma, S. 2015.** Purpose and Implications of Research in Nutrition. Nature, Alan A Jackson, Stephen A Wootton and Martin Wiseman, Nutrition Research Methodologies. DOI: 10.1002/9781119180425.ch1.



- 10) **Brandtzaeg, P.** 1989. Overview of the Mucosal Immune System. Current Topics in Microbiology and Immunology book series (CT MICROBIOLOGY, volume 146), DOI: 10.1007/978-3-642-74529-4_2.
- 11) **Honda, K., Littman, D.R.** 2016. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610):75-84. doi: 10.1038/nature18848.
- 12) **Malys, M.K., Campbell, L., Malys, N.** 2015. Symbiotic and antibiotic interactions between gut commensal microbiota and host immune system. *Medicina (Kaunas)*, 51(2):69-75. doi: 10.1016/j.medici.2015.03.001.
- 13) **Zmora, N., Bashirades, S., Levy, M., Elinav, E.** 2017. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metabolism*, 25(3): 506-521. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.006.
- 14) **Poletaev, A., Boura, P.** 2011. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease, *Hippokratia*, 15(4): 295–8.
- 15) **Poletaev, A.B.** 2002. The immunological humunculus (immunculus) in normal state and pathology. *Biochemistry (Mosc)*, 67(5):600-8.
- 16) **Sachin, S. Kale and Sachin Y.** 2011. Effects of Aging on Inflammation and Hemostasis through the Continuum of Critical Illness, *Aging Dis.* 2(6): 501–511.
- 17) **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P.** 2008. Honey for nutrition and health: a review. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(6): 677-689.
- 18) **Standifer, L.N.** 1985. Honey Bee Nutrition and Supplemental Feeding: Beekeeping in the United States Agriculture Handbook, 335: 39 – 45.
- 19) **Akçadağ F.** 2014. Balda Hmf (Hidroksimetil Furfural), Glikoz, Fruktöz ve Sakkaröz Tayini Yeterlilik Testi Raporu, Tübitak Ulusal Metroloji Enstitüsü (Ume) Kitapçığı, Referans Malzemeler Laboratuvarı, Gebze/Kocaeli. Erişim: (http://www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/ume/bal_pt_raporu_2013_2.pdf)
- 20) **Singer, P., Koletzko, B.** 2013. Nutrition in Intensive Care Medicine: Beyond Physiology. *World Rev Nutr Diet.* Basel, Karger, vol 105, pp I–XI. (DOI:10.1159/000341962)
- 21) **Augustine, L. F., Nair, K. M., Rao, S. F., Rao, M. V. V., Ravinder, P., Laxmaiah, A.** 2016. Exploring the bio-behavioural link between stress, allostatic load & micronutrient status: A cross-sectional study among adolescent boys. *The Indian journal of medical research*, 144(3): 378.
- 22) **Slotwiński, R., Slotwińska, S.M.** 2012. Immunomodulation in nutritional treatment – effects on the immune system and future directions. *Centr Eur J Immunol*, 37 (1): 75-80.
- 23) **Jackson, A.A., Wootton, S.A., Wiseman, M.** 2015. Nature Purpose and Implications of Research in Nutrition Nihir in the Nutrition Society Textbook Series, Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton.
- 24) **Ramsay, D.S., Woods, S.C.** 2014. Clarifying the Roles of Homeostasis and Allostasis in Physiological Regulation *Psychol Rev.* Author manuscript; available in PMC. *Psychol Rev*, 121(2): 225–227.
- 25) **Vojdani, A.A.** 2014. Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune, Dis.* Doi: 10.1155/2014/437231.
- 26) **Vojdani, A.** 2015. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern Ther Health Med*, 21(1):34-5.
- 27) **Wildner, G., Diedrichs-Möhring, M.** 2003. Autoimmune uveitis induced by molecular mimicry of peptides from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. DOI: 10.1002/eji.200324058 View/save citation.
- 28) **Vojdani, A., Tarash, I.** 2013. Cross-reaction between gliadin and different food and tissue antigens. *Food and Nutrition Sciences*, 4:20–2.
- 29) **Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., Dumas, M. E.** 2016. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8(1): 42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
- 30) **Poletaev, A., Boura, P.** 2011. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease, *Hippokratia*, 15(4): 295-298.



- 31) **Hod, K., Sperber, A. D., Ron, Y., Boaz, M., Dickman, R., Berliner, S., ... & Dekel, R.** 2017. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(7): e13037. (doi: 10.1111/nmo.13037. Epub 2017 Mar 8.)
- 32) **Neuman, M.G., French, S.W., Zakhari, S.** 2017. Alcohol, microbiome, life style influence alcohol and non-alcoholic organ damage. *Exp Mol Pathol*, 102(1):162-170.
- 33) **Parvaresh, R.E., Baig, S., Shabeer, M.** 2016. Meal rich in carbohydrate, but not protein or fat, reveals adverse immunometabolic responses associated with obesity. *Nutr J.*, 15(1):100.
- 34) **Brandon, L.J., Owen, J.** 2016. Inflammation and Healthy Lifestyle Choices Influence Cardiometabolic Risks in African American Women. *South Med J.*, 110(4): 278-282.
- 35) **Philkhana, S.C., Verma, A.K., Jachak, G.R.** 2017. Identification of new anti-inflammatory agents based on nitrosporeusine natural products of marine origin. *Eur J Med Chem*, 13:135 and 89-109.
- 36) **Guamán-Ortiz, L.M., Orellana, M.I., Ratovitski, E.A.** 2017. Natural Compounds As Modulators of Non-apoptotic Cell Death in Cancer Cells. *Curr Genomics*, 18(2):132-5.
- 37) **Zhou, Y., Li, L. Y., Ren, H. C., Qin, R. D., Li, Q., Tu, P. F., Liang, H.** 2017. Chemical constituents from the whole plants of *Pilea cavaleriei* Levl subsp. *cavaleriei*. *Fitoterapia*, 119, 100-107.
- 38) **Terracciano, S., Aquino, M., Rodriquez, M., Chiara Monti, M., Casapullo, A., Riccio, R., Gomez-Paloma, L.** 2006. Chemistry and biology of anti-inflammatory marine natural products: molecules interfering with cyclooxygenase, NF-kB and other unidentified targets. *Current medicinal chemistry*, 13(16): 1947-1969.
- 39) **Bonakdar, R.A., Sukennik, A.W.** 2016. Obesity-related Pain (ORP): improvement pain in metabolic health. Chapter 15 in *Integrative evaluation and consideration, Integrative Pain Management, Third Series: Weil Integrative Medicine Library*, Oxford University Press, 198 Madison Avenue, Newyork, NY 10016, USA.
- 40) **Wirth, M. D., Shivappa, N., Hurley, T. G., Hébert, J. R.** 2016. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. *Nutrition research*, 36(3): 227-233.
- 41) **Chow, O., Barbul, A.** 2014. Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 3(1): 46-53.



ARI ÜRÜNLERİNİN ÇOCUK VE ERİŞKİN BESLENMESİ AÇISINDAN ÖNEMİ

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Meltem Soylu
Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

Yeterli ve dengeli beslenme, tüm dünyada ölüm nedenlerinin ilk sırasında yer alan bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde en önemli korunma stratejilerinden birini oluşturmaktadır. Ayrıca obezite, malnütrisyon, vitamin ve mineral yetersizlikleri gibi beslenme ile sağlık sorunlarının en aza indirilmesinde rol oynayan koruyucu etmenlerden biridir. Bununla birlikte bireylerin ve toplumların sağlığının korunması, geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için gerekli olan beslenme, bilinçli yapılması gereken bir eylemdir.

Yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması için, gereksinim duyulan enerji ve besin öğelerinin; bireyin yaşına, cinsiyetine, fizyolojik özelliklerine, fiziksel aktivite durumuna ve genetik yapısına göre gereken miktarlarda karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle beslenme bireye özgüdür. Bunun yanında sağlıklı beslenme, besin çeşitliliğine dayalı olmalıdır. Enerji ve besin öğeleri gereksinimi karşılanırken tekdüze beslenme yerine farklı renk, tür ve içerikteki besinlerin tüketilmesi önerilmektedir.

Arı ürünleri, geçmişten bu güne kolaylıkla ulaşılabilen bir enerji kaynağı olmasının yanında, içerdiği bileşenler ile tedavi edici özelliği ile de beslenmede önemli yer tutan ve sık tüketilen besinlerdendir. Bu özellikleri ile ilgili uzun zamandır tartışmalara konu olmasına rağmen bilimsel araştırmaların artması ve laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle her geçen gün beslenme ve sağlıkla ilişkisi konusunda bilim dünyasına yeni bilgiler kazandırmaktadır. Ülkemiz zengin ve çeşitli florası sayesinde arıcılık konusunda dünyanın önemli ülkelerinden biridir. Arı ürünleri arasında bilinirliği ve tüketimi en yüksek olan ürün bal olup bunu sırasıyla polen, arı sütü ve propolis izlemektedir. Buna karşın, arı ekmeği, arı zehri de kullanımları artan arı ürünleri arasında yer almaktadır (1).

Bal

Kolayca ulaşılabilen bir karbonhidrat kaynağı olan bal, insanoğlunun tarihte yerini aldığı günden bu yana enerji ve besleyici özelliği ile sıklıkla tüketilmekte ve sofralarda önemini korumaktadır. Bal, karbonhidrat yönünden en zengin olan arı ürünüdür. Monosakkaritler, disakkaritler ve oligosakkaritlerden oluşan kompleks bir karışım olan baldaki karbonhidratların oranı % 65-80 arasında değişmektedir.

Karbonhidratlar birçok organizmanın yaşamı için gerekli olan temel besin öğelerinden biri olup besinin doğal bir bileşeni olan organik bileşiklerdir. Karbonhidratlar, yetişkin bireylerde diyetle alınan enerjinin yaklaşık %50-60'ını sağlar. Karbonhidratlar, yaşamsal faaliyetler için enerji kaynağı oldukları gibi bazı önemli hücresel olaylarda spesifik fonksiyonları da bulunmaktadır. Bunun yanında beyin ve sinir sistemi, enerji için sadece karbonhidratları kullanır. İnsanların diyetinde önemli yer tutan ve balda da yoğun bir şekilde bulunan iki basit şeker glikoz ve fruktoz, bitkisel karbonhidratların temel yapısını oluşturur. Basit şekerler en ekonomik ve en hızlı şekilde enerjiye dönüşür (2).



Balın içeriğindeki karbonhidratlar kompleks bir sindirim süreci gerektirmediğinden kan şekerini hızlı bir şekilde yükseltir. Bu nedenle zayıf, iştahsız ve fiziksel aktivitesi yüksek bireyler için uygundur. Ayrıca hipogliseminin düzeltilmesi içinde yararlıdır (3).

Glikoz ve fruktoz bal karbonhidratlarının ana bileşenidir. Genelde balda fruktoz, glikozdan daha fazla miktarda bulunmaktadır. Fruktozun emilim hızı yavaş olup glikozunkinin % 40'ına eşittir. Ayrıca sukrozdan daha az hiperglisemiktir. Glikoz sodyum transportunu gerektiren enerjiye bağımlı bir işlem ile emilir ve glikoz transporter1-4 (GLUT-1-4) taşıyıcı proteinler tarafından hücre içine alınırken, fruktoz ince barsak epitelinin fırçası kenarlarında bulunan GLUT-5 olarak bilinen özel taşıyıcı protein yardımı ile emilir. Hücrelere fruktoz girişi insüline bağımlı değildir ve glikozun aksine insülin salınması için zayıf bir uyarandır (4)

Yapılan araştırmalarda, karbonhidrat kaynaklarının tüketildikten sonraki sindirim sürecinde kan şekeri ve insülin salgısı üzerinde birbirinden farklı etkilere yol açtığı belirtilmektedir. Bu nedenle değişik karbonhidrat kaynaklarının kan glikoz düzeyine etkisini tahmin etmek için Glisemik indeks (GI) terimi kullanılmaktadır. Çok sayıda tıp doktoru ve beslenme uzmanı, sağlıklı bir diyetin yeterli ve dengeli olmasının yanında GI düzeyinin de düşük olması gerektiğini önermektedir.

Balın sağlıklı bireylerde glisemik indeksinin belirlenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Foster-Powel vd. (2002) uluslararası gıdaların glisemik indeks ve glisemik yük ile ilgili çalışmalarında balın GI değerini (0.55 ± 0.05) sukrozdan (1.10 ± 0.21) daha düşük bulmuşlardır (5). Abdulrahman vd. (2011) diyabetli ve sağlıklı çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada balın hem hasta hem de kontrol grubunda sakkaroz ile kıyaslandığında daha düşük GI ve PII değerlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur (6).

Ülkemizde Atayoğlu vd (2016) ve Soylu vd (2016)'nin yaptıkları çalışmalara göre de test edilen yöresel balların glisemik indeks verilerine göre Muş balı "Yüksek GI", Bingöl ve Kayseri balları "Orta GI", Şemdinli ve Yüksekova balları ise "Düşük GI" sınıflamasında yer almışlardır. Monofloral balların glisemik indeks değerleri ise narenciye ve kekik balı "Düşük GI", test edilen diğer monofloral ballar ise "Orta GI" sınıflamasında yer almıştır (7, 8).

Balın bu özelliği ile son zamanlarda önerilen miktarlarda tüketilmesi ile glisemik kontrolün sağlanması yönündeki çalışmalar dikkat çekmektedir.

Ancak balın içeriğinde bulunan fruktozun etkileri ile son zamanlarda batılı diyetlerde artışı görülen yüksek fruktozlu mısır şurubunun (HFSC) tüketiminin etkileri ile karıştırılmamalıdır. Meyve, bal ve diğer karbonhidrat kaynaklarında da fruktoz bulunmasına rağmen bu kaynaklardan tüketilen miktarlar HFSC ile tatlandırılan yiyecek ve içeceklerdeki kadar yüksek değildir (4)

Türkiye Besin ve Beslenme Rehberi önerilerine göre, yiyeceklerin doğal yapısında bulunan şeker dışında, üretim aşamasında eklenen şekerler ile çay şekeri olarak adlandırılan sakkarozun toplam günlük alım miktarı, ihtiyaç duyulan günlük enerji miktarının %10' unu geçmemeli, % 5'in altında olması tercih edilmelidir. Yiyeceklere ve ambalajlı hazır gıdalara eklenen bal ilave şeker kapsamında değerlendirilmekte olup tüketimine dikkat edilmelidir. Bebeklere de 2 yaşına kadar şeker/şekerli yiyecek ve içecek verilmemesi önerilmektedir (9).

Toprakten ve bitkilerden bala karışmış olan çeşitli mikroorganizmaların zararlı etkileri balın antibakteriyel özelliği sayesinde engellenmektedir. Ancak *Clostridium botulinum* sporlarının balda bulunması bir yaşına kadar olan bebeklerde tehlike oluşturmaktadır. Bakteri sporları bal içerisindeyken canlılığını sürdürebilmekte ancak toksin oluşturamamaktadır. Bebeklerin barsak floraları *Cl. botulinum* kolonizasyonuna duyarlı olduğu için balla birlikte alınan bakteri sporu barsakta toksin oluşturabilmektedir. Bu durumda konstipasyon, başı kontrol edememe, halsizlik ve refleks kaybı gibi semptomlarla karakterize infant botulismusu meydana gelmektedir. İyileşme uzun sümekte ancak semptomlar tedavi sonrası ortadan kalkmaktadır. Söz konusu vakalar son derece nadir görülse de bir yaşından küçük çocuklara bal verilmemesi önerilmektedir.



Bunun yanında baldaki glukoz içeriği nedeniyle diyabetliler, enerji harcaması az olanlar, mide ameliyatından sonra gelişen damping sendromu olanlar bal tüketirken dikkatli olmalı, günlük önerilen miktarları aşmamalıdır.

Bal enerji içeriği yanında birçok makro ve mikro bileşende içerir. Bu bileşim balın bitkisel ve coğrafi orijini, mevsim ve çevresel iklim koşullarındaki değişikliklerden etkilenmektedir. Balın ana bileşeni olan karbonhidrat ve su dışında geri kalan % 3'lük kısmı enzimler, vitaminler, mineraller, organik asitler, aminoasitler, flavonoidler olmak üzere 180 kadar farklı maddeden oluşur. Ulusal gıda kompozisyon veri tabanına göre ülkemizde çiçek balının içeriği Tablo1'de görülmektedir (10).

Balın ayırıcı özelliklerini, nektar ve bal arısından kaynaklanan birçok küçük bileşen belirlemektedir. Balda bulunan vitamin ve mineraller günlük tavsiye edilen (RDI; Recommended Daily Intakes) % 10'undan daha azdır. Balın mineral içeriği topraktan yanda çevreden bitkinin absorpladığı mineral miktarına bağlıdır. Bal protein kaynağı bir besin maddesi olarak tanımlanamasa da baldaki amino asitler balın orijini açısından önemlidir. Prolin, lizin, fenilalanin, γ - amino bütirik asit (GABA), β - alanin, arginin, glutamin, serin, glutamik asit ve aspartik asit balda bulunan amino asitlere örnek olarak verilebilir (11).

Balın işlenmesi, ısıtılması ve saklanması sırasında bal kalitesini etkileyecek hiçbir sakıncalı özellik, lezzet ya da aroma kusuru oluşmamalıdır. Fermentasyon ya da gaz oluşumu başlamamış olmalıdır. İşlenmesi sırasında, balı kiralizasyon ve fermentasyondan korumak, ekstraksiyon ve filtrasyonu kolaylaştırmak ve balın viskozitesini arttırmak için ısı işlemi uygulanması gerekmektedir. Isı işleminin süresi ve derecesi kontrol edilmelidir. Isı işlemi baldaki enzimlerin kaybına ve HMF miktarının artmasına, dolayısıyla balın tazeliğini kaybetmesine sebep olmaktadır. Balın kalitesini yitirmesine neden olan faktörlerden diğeri de uygun olmayan şartlarda uzun süre muhafaza edilmesidir. Bal hidrokopik özellikte olduğu ve ortamdaki kokuları çekebildiği için hava geçirmeyen, asit karakterinden dolayı da korozyona dayanıklı kaplarda muhafaza edilmelidir (12,13).

Tablo1: Çiçek balının enerji ve besin öğeleri içeriği (/100 g)

Bileşen	Birim	Ortalama
Enerji	kcal	325
Enerji	kJ	1361
Su	g	18,48
Kül	g	0.17
Protein	g	0.12
Azot	g	0.02
Yağ, toplam	g	0
Karbonhidrat	g	81.22
Lif, toplam diyet	g	0
Glukoz	g	31.81
Fruktoz	g	37.73
Laktoz	g	0



maltoz

g

2.52

Günlük tüketimi tavsiye edilen bal miktarı yaklaşık 20 g yani bir yemek kaşığıdır. Bir yemek kaşığı bal ile (21 g); 3.59 g su, 64 kcal enerji, 0.06 g protein, 17.3 g karbonhidrat, 17.25 g toplam şeker, 0.19 g sakkaroz, 7.51 g glukoz, 8.6 g fruktoz, 0.09 mg kalsiyum, 1 mg magnezyum, 11 mg fosfor, 1 mg potasyum, 0.05 mg sodyum, 0.008 mg çinko, 0.017 mg bakır, 1.5 mg manganez, 0.2 mg flor, 0.025 mg riboflavin vitamini, 0.014 mg niasin vitamini, 0.005 mg pantotenik asit vitamini alınmaktadır. Ayrıca bal enzim içeriği nedeniyle sindirimi kolaylaştırıp, kronik ve enfeksiyona bağlı kabızlık, mide ülseri ve karaciğer rahatsızlıklarına iyi gelmektedir.

Arı Sütü

Arı sütü; 5-15 günlük işçi arıların yutak üstü salgı bezlerinden salgıladıkları bir üründür. Jel halinde akıcı kıvamda, kremi-beyaz renktedir. Tadı ekşi ve kokusu keskin fenolik yapıdadır. Yoğunluğu 1.1 g/cm³ olup kısmen suda çözünmektedir. Memeli hayvanların memesinde oluşan süt ile ilgisi olmadığı halde yavru beslenmesinde kullanılması ve süte benzeyen görünümü sebebiyle Türkçe'de süt olarak adlandırılmakta İngilizcede ise kral gıdası (İng: Royal jelly) olarak adlandırılmaktadır. Arı sütü ana arının besini olup, besin değeri oldukça yüksektir. Ana arı ve işçi arılar yumurtadan çıktıklarında aynı genetik yapıya sahip olmalarına rağmen, larva döneminde farklı oranda ve sürede arı sütüyle beslenmeleri yapılarının farklılaşmasına neden olmaktadır. Sadece 6 günlük bu farklı beslenme sonucunda ana arı hastalıklara direnç kazanmakta, günde kendi ağırlığının iki katı kadar (1500-3000) yumurta üretebilmekte ve 6 yıl kadar yaşamaktadır. Diğer işçi arılar ise kolay hastalanmakta, dişi oldukları halde yumurta üretememekte ve sadece 2 ay yaşamaktadırlar. İki birey arasındaki bu derece farklılaşma sadece arı sütü ile beslenmelerinden kaynaklanmaktadır. Taze arı sütü; % 60-70 nem, % 12-15 ham protein, % 3-6 yağ, % 10-16 karbonhidrat, % 1.5 mineral ve vitaminler içermektedir. Ayrıca; 10-HDA (10 hidroksi-2 dekenoik asit) gibi bağışıklık sistemi düzenleyici, antibakteriyel proteinler, yağ asitleri, peptitler gibi çok sayıda biyoaktif madde de bulunmaktadır (14-17). Arı sütünde ortalama olarak 7.30 mg/g serbest amino asit bulunmaktadır. En fazla bulunan serbest amino asitleri ise prolin, lisin, β-alanin, fenilalanin, aspartik asit ve serin'dir (18). Arı sütündeki lipidler, proteinden sonar ikinci önemli maddelerdir. % 80-85 yağ asidi, % 4-10 fenoller, % 5-6 vakslar, % 3-4 steroller ve % 0.4-0.8 fosfolipitler, arı sütünde bulunan lipidlerdir (14). Arı sütünün gaz kromatografik analizinde 26'dan fazla yağ asidi belirlenmiştir. Bunlardan başlıcaları; nonanoik, kaprik, undekanoik, tridekanoik, laurik, miristoleik, palmitik, palmitoleik, stearik, linoleik ve araşidoneik asittir. Arı sütünün asıl sağlık üzerine faydalı etkisini oluşturan maddeler yağ asitlerinden oluşmaktadır (18). Yağ asidi fraksiyonunun % 32'si trans-10-hidroksi-2-dekenoik asitten (10-HDA), % 24'ü glukonik asit, % 22'si 10-hidroksidekenoik asit (HDAA), % 5'i dikarboksilik asitler ve diğer yağ asitlerinden oluşmaktadır. Arı sütü; fruktoz, glukoz ve sakaroz gibi üç önemli karbonhidrat ve iz miktarda maltoz, trehaloz, melibioz, riboz ve erloz içermektedir (14). Arı sütünde esas olarak K, P, S, Na, Ca, Al, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn, iz miktarda (0.01-1 mg/100 g) ise Ni, Cr, Sn, W, Sb, Ti ve Bi bulunurken, sodyum içeriği 11.0 – 14.0 mg/100 g arasındadır (19). Arı sütünde iz miktarda C vitamini vardır. A, D, E, K vitaminleri de arı sütünde bulunmaktadır (18). Arı sütü; besin içeriği açısından zengin olmasından dolayı büyüme ve gelişmeyi hızlandırdığına, yaşlanmayı geciktirdiğine, fiziksel gücü artırdığına inanılır. FAO(1996)' ya göre insanların tüketimi için günlük tavsiye edilen doz; 100-300 mg'dır.

Polen ve arı ekmeği



Polen, çiçekli bitkilerin erkek organlarında meydana gelen üreme üniteleridir (20). Polenler arılar tarafından bitkilerden toplanırken genellikle bir miktar tükürük ile yapışkanlık kazandırılır ve pelet (topak) halini alması sağlanır. Oluşan bu yeni ürüne **arı poleni** adı verilmektedir. Arı poleni, bal arılarının larva sonrası yavru yetiştirmesinde ve gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesi için gerekli olan protein, lipit, sterol, vitamin ve mineralleri sağlayan en önemli besin maddesidir (21-23). Polenle beslenen arıların ürettiği arı sütü ile ömrü boyunca beslenen kraliçe arının beş veya altı yıl yaşadığı, diğer arılarınsa sadece larva döneminde arı sütü ile beslendikleri ve birkaç hafta yaşadıkları bildirilmiştir (24). Çiçek poleni ve arı salgılarının bir karışımı olan arı polenin insanlar tarafından yüzyıllardır gıda olarak tüketildikleri bilinmektedir. Bu anlamda Babillerin kutsal kitabında, diğer dini kitaplarda ve Çin yapıtlarında bu konuya dair bilgiler bulunmaktadır (25). Gıda olarak kullanılan polenler arıcılar tarafından kovanların ön kısmına ilave edilen polen tuzakları ile toplanmaktadır. Bu polenler arıcılar tarafından kurutularak veya dondurularak muhafaza edilmektedir. Polenin kimyasal kompozisyonu üretildiği bölgeye ve bitkisel kaynağa bağlı olarak değişim göstermekle birlikte genel olarak % 25-30 protein, % 30-55 karbonhidrat, % 1-20 yağ asitleri ve steroller gibi lipitler, vitamin (Vitamin A, K ve B12 hariç) ve minerallerden oluşmaktadır (24,26). Bunun yanında polen numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda fenolik içeriği ve antioksidatif etkisi üzerinde durulmuştur. Polen ekstraktlarının yapısında bulunan fenolik asitler ve flavonoidlerin, potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve lipid peroksit radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (27).

Bal arıları topladıkları polenleri kovan içinde petek gözlerinde arı ekmeği şeklinde depolarlar. Arı ekmeği kovanda üretilirken polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılır ve laktik asit fermentasyonuna bırakılır. Karışım yaklaşık iki hafta içerisinde arı ekmeğine dönüşür. Fermente bir ürün olan arı ekmeği böylece kovanda uzun süre muhafaza edilebilir (26). Arı ekmeği arılar için protein, yağ ve vitamin kaynağı olmakla birlikte arı sütü üretiminin de ham maddesini oluşturmaktadır. Arı poleni ile arı ekmeğinin içerikleri benzer olsa da bazı farklılıklar da görülmektedir. Arı ekmeği, arı polenine kıyasla daha az protein içermektedir ancak arı ekmeği proteinlerinin sindirimi daha kolaydır. Nem içeriği hasattan sonra kurutma sonucunda %13-14 oranına düşmektedir. Arı ekmeğinin genel içeriği esansiyel aminoasitlerden, C, B1, B2, E, H vitaminlerinden, karotenoid ve antosiyaninlerden, sakkaraz, amilaz ve fosfataz enzimlerinden ve 25 farklı mineralden oluşmaktadır. Arı polenine nazaran arı ekmeği 6 kat daha fazla laktik asit içermekte, ve bu özelliği kendini korumasını, polen kadar maya gelişimine açık olmamasını sağlamaktadır. Ayrıca arı ekmeğinin tat özellikleri arı polenine göre daha iyi olup probiyotik özelliği yanı sıra vücutta emilimi daha kolaydır. Tüketimi için günlük tavsiye edilen doz 15-20 gramdır. Alerjik bünyeli kişiler tüketimde dikkatli olmalıdır.

Propolis

Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyel, su geçirmez ve ısı yalıtıcı özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korurlar. Bu reçineli madde bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pelet haline getirilir ve kovana taşınır. Bu nedenle propolis, toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından yapısının değiştirilmesiyle güçlü ve yapışkan bir yapı kazanır. Propolisin rengi yeşilden kırmızı ve kahverengiye kadar değişir, karakteristik bir kokusu vardır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer. Soğukta kırılgan ve sert, sıcakta yapışkandır. Genel olarak doğal yapısında % 30 mum, % 50 reçine ve bitkisel balsam, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen, ve diğer maddeler vardır (28). Propolisin karbonhidrat, protein ve yağ içeriği yok denecek kadar



azdır. Bununla birlikte vitaminler (B1, B2, B6, C ve E vitamini, nikotinik ve folik asit), mineraller (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, vanadyum ve stratum), şekerler (fruktofuranoz, D-glukopiranoz, beta glukopiranoz), enzimler (adenozin trifosfataz, glukoz 6 fosfataz, suksinat dehidrogenaz) ile aldehit, keton, alkol ve steroller propoliste düşük miktarda (<%5) bileşenlerdir. Propolis polifenollerin (özellikle flavonoidler, fenolik asitler ve sterlerinin) en zengin kaynağıdır. Krisin, apigenin, luteolin, rutin gibi flavonlar, galangin, kersetin, ramnazin, kampferol gibi flavonoller, pinosembrin, pinostrobin, pinobanksin ve hesperetin gibi flavononlar yapısında bulunmaktadır. Propoliste bulunan en önemli flavonoidler; apigenin, galangin, krisin, kersetin, CAPE (kafeik asit fenetil ester), luteolin, pinosembrin, pinobanksin, akasetin ve kampferoldür. Bunun dışında; vanillin, p-kumarik asit, kuinik asit, sinamik asit türevleri, kafeik asit, ferulik asit ve izoferulik asit gibi diğer fenolik bileşenleri de içermektedir. Kollektif olarak polifenoller propolisin farmakolojik olarak başlıca aktif molekülleridir. Sonuç olarak, bilimsel çalışmalarla ispatlanmış çok sayıda biyolojik aktivitesi bulunan propolisin özellikle sağlık koruyucu amaçlı kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte ticari preparasyonlarda propolisin kimyasal analizinin yapılarak içerisinde toksik bileşik bulunmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca bu preparasyonlarda yaş, kg, cinsiyet ve sağlık durumu gibi faktörler dikkate alınarak yapılan araştırmalardan referanslarla günlük tüketilebilecek doz belirlenmelidir. Piyasadan temin edilecek kimyasal yapısı bilinmeyen, dozu belirtilmeyen, sağlıksız ve doğru olmayan çözücülerle hazırlanmış ticari preparasyonlardan kaçınılmalıdır (29).

Arı ürünleri genel olarak içeriği ile beslenmeye katkı sağlamakta ve antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar gibi biyolojik etkileri ile önem taşımaktadır. Besin çeşitliliğine katkı sağlayan bu ürünler tüketilirken bireysel ayrıcalıklar göz önünde bulundurulmalı, günlük tüketilmesi gereken miktarlara dikkat edilmelidir. Bu ürünlerden bal, polen ve arı sütü fonksiyonel gıda olarak ön plana çıkarken propolisin gıda takviyesi olarak değerlendirilmesi dikkat çekicidir. Arı ürünlerinin tümünün pestisit, ağır metal, antibiyotik ve akarisit kalıntılarından uzak olması güvenilirlik açısından önemli iken, kimyasal analizlerinin uzmanlarca yapılmış olması önem kazanmaktadır. Üreticiden direkt olarak satın alınan ürünlerde bu tehlikelerin bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ticari bir arı ürünü kullanımında doz verildiği müddetçe o ürünün Gıda Takviyesi Ruhsatı alınmış olmasına dikkat edilmeli, Gıda İşletme ruhsatının yeterli olmayacağı bilinmelidir.

Kaynaklar

- 1) **Bölüktepe, F.E., Yılmaz, S.** 2008. Arı ürünlerinin bilinirliği ve satın alınma sıklığı. *Uludağ Bee J*, 8 (2): 53-62.
- 2) **Türkiye Gıda ve İçecek Sanayii Dernekleri Federasyonu.** 2011. Karbonhidratlar, Mısır Şekeri ve Gıda Endüstrisinde Kullanımı, Elma Teknik Basım, Ankara, 11.
- 3) **Baysal, A.** 2014. Beslenme. Hatipoğlu Yayıncılık, 15. Baskı. Ankara, 326.
- 4) **Tayfur, M.** 2015. Ayhan, N. (Editör). Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-2. Fruktoz ve Hastalıklarla İlişkisi, Hatipoğlu Yayıncılık. Ankara, 45-81.
- 5) **Foster-Powell, F.K., Holt, S., Brand-Miller, J.C.** 2002. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J. Clin Nutr* 76: 5-56.
- 6) **Abdulrhman, M., El-Hefnawy, M., Hussein, R., El-Goud A.A.** 2011. The glycemic and peak incremental indices of honey, sucrose and glucose in patients with type 1 diabetes mellitus: effects on C-peptide level-a pilot study. *Acta Diabetol*, 48: 89-94.
- 7) **Atayoğlu, T., Soylu, M., Silici, S., İnanç, N.** 2016. Glycemic index value of monofloral turkish honeys and effect of their consumption on glucose metabolism, *Turk J. Med Sci* 46:483-488.
- 8) **Soylu, M., Atayoğlu, T., İnanç, N., Silici, S.** 2016. Glycemic Index Values of Multifloral Turkish Honeys and Effect of Their Consumption on Glucose Metabolism. *J. Apic. Res.*, 54(3): 155-162.
- 9) **Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER).** 2016. Sağlık Bakanlığı Yayını No: 1031.



- 10) **Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı.** TÜBİTAK. www.turkkomp.com.tr. Erişim tarihi: 1 Temmuz 2017.
- 11) **Arcot, J., Brand-Miller, J.** 2005. A preliminary assessment of the glycemic index of honey. Australian Government Rural Industries Research and Development Corporation. <https://rirdc.infoservices.com.au/downloads/05>. Erişim Tarihi:01.07.2018
- 12) **Bogdanov, S.** 2008. Storage, cristallisation and liquefaction of honey. Bee Product Science, www.bee-hexagon.net. Erişim Tarihi: 07.05.2016.
- 13) **Fallico, B., Zappala, M., Arena, E., Verzera, A.** 2012. Effects of conditioning on HMF content in unifloral honeys. Food Chem 85: 305–313.
- 14) **Bogdanov, S.** 2012. Royal jelly, bee brood: Composition, health, medicine: A Review Bee Product Science, Erişim: www. Bee-hexagon.net Erişim Tarihi: 07.05.2016.
- 15) **Nagai, T., Inoue, R.** 2004. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. Food Chem 84 (2): 181–186.
- 16) **Jamnik, P., Goranovič, D., Raspor, P.** 2007. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. Exper Gerontology, 42(7): 594-600.
- 17) **Karaali, A., Meydanoglu, F., Eke, D.** 1988. Studies on composition, freeze drying and storage of Turkish royal jelly. J. Apic. Res., 27: 182-185.
- 18) **Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., Bengsch, E.** 2005. Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. J. Trace Med. And Biol., 19: 183–189.
- 19) **Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A.** 2012. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. J Funct Foods 4(1): 39–52.
- 20) **Krell, R.** 1996. Value-Added Products From Beekeeping. FAO Agricultural Services Bulletin No. 124 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome.
- 21) **Dobson, H.E.M., Peng, Y.S.** 1997. Digestion of pollen components by larvae of the flower-specialist bee *helostoma florisomne* (Hymenoptera: Megachilidae), J. Insect Physiol., 43: 89-100.
- 22) **Pernal, S.F., Currie, R.W.** 2001. The influence of pollen quaaity on foraging behavior in honeybees (*Apis mellifera* L.), Behav Ecol Sociobiol 51:53-68.
- 23) **Calderone, N.W., Johnson, B.R.** 2002. The withinnest behaviour of honeybee pollen foragers in colonies with a high or low need for polen, Anim Behav, 63: 749-758.
- 24) **Campos, M.G., Webby, R.F., Markham, K.R., Mitchell, K.A., Da Cunha, A.P.** 2003. Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids. J. Agric Food Chem., 51:742–745.
- 25) **Elkins, R.** 1996. Bee polen royal jelly propolisand honey, Woodland Publishing, London.
- 26) **Bogdanov, S.** 2011. Pollen: Nutrition, Functional Properties, Health: A Review. Bee Product Sci., 1-34.
- 27) **Silva, T. M. S., Camara, C. A., da Silva Lins, A. C., Barbosa-Filho, J. M., da Silva, E. M. S., Freitas, B. M., dos Santos, F. D. A. R.** 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. Journal of food composition and analysis, 19(6-7), 507-511.
- 28) **Burdock, G.A.** 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). Food Chem Toxicol 36: 347-363.
- 29) **Silici, S.** 2015. Propolis üzerine ön klinik araştırmalar. ERÜ Fen Bilimleri Ens Dergisi 31(3): 185-191.



APİTERAPİ NEDİR VE FAYDALARI NELERDİR?

Doç. Dr. Aslı ÖZKÖK

Hacettepe Üniversitesi, Arı ve Arı Ürünleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara

“Apiterapi” (arı anlamına gelen Latince Apis'den) veya “Arı terapisi”, bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehiri, balmumu ve apilarnil gibi arı ürünlerinin kullanılarak, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesidir (1). Apiterapinin kökleri 6000 yıldan daha önceye dayanmakta olup eski Mısır’daki tıbbi kullanımlara kadar gitmektedir. Aynı zamanda Yunanlılar ve Romalılar’da arı ürünlerini tıbbi amaçlı olarak kullanmışlardır (1). Aristo ve Hipokrat gibi büyük filozoflar ve düşünürler arıların çalışkanlığından ve zekâsından büyülenmişlerdir. Onları kovanlarında inceleyerek kompleks iş birliklerini çalışmışlar ve balı kendi tüketimleri için hasat etmişlerdir. Balın uzun süredir devam eden kullanımı, M.Ö. 2500 gibi bir tarihte kaydedilmiş olup günümüzde de hala geçerli olan derideki yara ve yanık tedavilerindeki etkisidir (2). Bununla bitlikte “Apiterapi” kelime olarak ilk defa ünlü doktor Dr. Bodog Beck tarafından New York’ta 1935 yılında yayınladığı “Arı Zehiri Terapisi” adlı kitabında kullanılmış ve yeni bir tedavi metodu olarak tanımlanmıştır (3).

Son 50-60 yılda arı ürünlerinin fiziko-kimyasal özelliklerinin ve biyokimyasal yapılarının ortaya konulması sayesinde dünyanın her tarafındaki eczacılar ve doktorlar Apiterapi’yi 800’den fazla hastalığın önlenmesi ve tedavisinde kullanmaktadır (3). Arı ürünlerinde şu ana kadar saptanan farmakolojik özellikler şu şekilde özetlenebilir (4):

- Bal, patojenik ısıyı gidermek, toksinleri temizlemek, ağrıyı hafifletmek ve geleneksel Çin tıbbına göre dehidrasyonla savaşmaya yardımcı olmaktadır ve düzenli olarak balın tüketilmesi net görmeyi sağlamakta, kabızlık ve kronik öksürüğü önlemeye yardımcı olmaktadır. Ayurveda’ya göre bal esas olarak göz hastalıkları, öksürük, susuzluk, balgam, hıçkırık, kusma, cüzzam, şeker hastalığı, obezite, solucan istilası, yanık, astım, diyare ve yaraların iyileşme tedavisinde kullanılır. Ayrıca birçok Ayurveda preparatında doğal bir koruyucu ve tatlandırıcı olarak kullanılmakla birlikte etkinliğini arttırmak veya karıştırılan diğer ilaçların yan etkilerini hafifletmek için bazı ilaçlarla birlikte bir arada da kullanılmaktadır.
- Balmumu, antibakteriyel özelliklere sahiptir ve cilde uygulandığında elastikiyetini geliştirir ve onu taze ve pürüzsüz hale getirir. Dişetini güçlendirmek ve tükürük ile mide sularını arttırmak için çiğnenebilir (5).
- Polen, hücresel rejenerasyonu uyarır ve antioksidan, antianemik ve antilökemik etkilere sahiptir.
- Propolis, antioksidan içeriğe sahip olup bağışıklık sistemini güçlendirir. Antibakteriyel ve antitümoral etkiye sahiptir.
- Arı sütü, hücresel rejenerasyonu ve enzim sistemini uyarır. Antioksidan, antianemik, antilösemik ve antitümoral özelliklere sahiptir.
- Apilarnil, antianemik, antilösemik, hormonal, enerji verici ve hücre rejenerasyonunu uyarıcı özelliklere sahiptir.
- Arı zehiri, artrit, merkezi ve periferik sinir sistemi hastalıkları (Multipl skleroz, demans, inme sonrası felç, polinörit, ganglion sinir iltihabı, parkinson vb.), kalp ve kan sistemi, cilt hastalıkları (egzema, dermatit, sedef hastalığı, kellik vb.) gibi hastalıklarda tedavi edici özelliklere sahiptir.

Bütün dünya çapında birçok Apiterapi Birlikleri/Dernekleri ve bireysel ofisleri bulunmaktadır. Özellikle Romanya, Rusya ve Çin Apiterapi merkezleri konusunda lider ülkeler konumundadır. Aynı zamanda Apiterapi için mevzuat önemli olup resmi olarak şu ülkelerde



tanınmıştır: Romanya, Çin, Rusya, Ukrayna, Türkiye, Almanya ve Macaristan (3). Örneğin, Romanya'da 350'den fazla tıp doktoru "Apiterapi, Fitoterapi ve Aromaterapi" konusunda resmi olarak lisansa sahiptir ve bunu Romanya Sağlık Bakanlığı himayesinde düzenlenen lisansüstü bir kursa katıldıktan sonra almaktadırlar (3). Ülkemizde de Apiterapi, Sağlık Bakanlığı tarafından 27 Ekim 2014'de çıkan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde tanımlanmıştır (6) ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından bütün arı ürünlerinin standardizasyon çalışmaları başlatılmıştır. Buna ek olarak Türkiye'deki birçok bilim insanı arı ürünlerinin Apiterapik özelliklerini çalışmaktadır (7-18).

Apiterapi; beslenme, tıp (veteriner tıbbı dâhil), spor, kozmetik gibi pek çok alanda uygulanması nedeniyle büyük bir gelişim potansiyeline sahiptir ve oldukça gereklidir. Çünkü hastalıkların önlenmesi, tedavisinden daha kolaydır. Ayrıca kimyasallara yönelik klasik tedavi yöntemlerinin birçok yan etkileri bulunmaktadır. Arı ürünlerinin içeriğindeki olağanüstü zenginlik ve sağlığını çok sayıda hastalığa karşı verimli bir şekilde koruyabilen yumuşak aktif bileşikleri onları vazgeçilmez yapmaktadır. Sonuç olarak bal arıları tarafından üretilen bu mükemmel ürünler giderek kirlenen ve yapaylaşan dünyada insanlara yeni bir umut ve sağlık kaynağı olacaktır.

Kaynaklar

1. **Hellner, M., Winter, D., Georgi, R., Münstedt, K.** 2008. Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCam), 5(4): 475-479. DOI:10.1093/ecam/nem052.
2. **Çelik, K., Asgun, F.** 2015. Apitherapy-Health And Healing from The Bees. <http://tudasalapitvany.hu/wp-content/uploads/2015/08/Handbook.pdf>.
3. **Stangaciu, S.** 2016. Apitherapy in the world, past, present and perspectives. In: Tanyüksel M, Mumcuoğlu YK (eds) Multidisipliner Yaklaşımlı Biyolojik Temelli Doğal Tedaviler-Biyoterapi, Parazitoloji Derneği Yayın No: 25, Meta Basım Matbaacılık, 137-141.
4. **Bose, S., Acharya, S.** 2015. Apitherapy. International Journal of Recent Research in Life Sciences (IJRRLS), 2: 45-61.
5. **Basa, B., Belay, W., Tilahun, A., Teshale, A.** 2016. Review on medicinal value of honeybee products: Apitherapy. Advances in Biological Research, 10: 236-247.
6. **Sağlık Bakanlığı.** 2014. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, Apiterapi, Sayı 29158, 27 Ekim 2014.
7. **Özkök, A., Koru, Ö., Sorkun, K.** 2016. Microbiological analysis and antibacterial effects of Turkish thyme honey. Bee World, 93: 98-101, DOI: 10.1080/0005772X.2016.1275489.
8. **Silici, S., Dogan, Z., Sahin, H., Atayoglu, T., Yakan, B.** 2016. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. Environmental Science and Pollution Research, 23: 3300-3309.
9. **Yasar, M., Savranlar, Y., Karaman, H., Sağit, M., Silici, S., Ozcan, I.** 2016. Effects of propolis in an experimental rat model of allergic rhinitis. American Journal of Otolaryngology, 37: 287-293.
10. **Temiz, A., Sener, A., Özkök Tüylü, A., Sorkun, K., Salih, B.** 2011. Antibacterial activity of bee propolis samples from different geographical regions of Turkey against two foodborne pathogens, Salmonella Enteritidis and Listeria monocytogenes. Turkish Journal of Biology; 35: 503-511, DOI: 10.3906/biy-0908-22. DOI:10.3906/biy-0908-22.
11. **Yücel, B., Açıkgöz, Z., Bayraktar, H., Şeremet, Ç.** 2011. The effects of apilarnil (drone larvae) administration on broiler performance and secondary sex characteristics. Journal of Animal and Veterinary Advances, 10: 2263-2266.
12. **Silici, S., Sagdic, O., Ekici, L.** 2010. Total phenolic content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of Rhododendron honeys. Food Chemistry, 121: 238-243.
13. **Özkök, A., D'Arcy, B., Sorkun, K.** 2010. Total phenolic acid and total flavonoid content of Turkish pine honeydew honey. Journal of ApiProduct and ApiMedical Science, 2: 65-71.



14. **Güldeniz, S., Hayrettaş, S., Kolankaya, D., Özkök Tüylü, A., Sorkun, K.** 2009. The effect of pollen on some reproductive parameters of male rats. *Pesticidi i Fitomedicina*, (Pestic. Phytomed.(Belgrade), 24: 59-63.
15. **Baydar, T., Girgin, G., Özkök Tüylü, A., Sorkun, K., Salih, B., Şahin, G.** 2008. Ex vivo effects of turkish propolis extracts on erythrocyte superoxide dismutase and catalase activities. *Mellifera*, 8:19-25.
16. **Güldeniz, S., Hayrettaş, S., Kolankaya, D., Özkök Tüylü, A., Sorkun, K.** 2007. The effect of pollen on serum parameters, and liver and kidney tissues of rats. *Pesticidi i Fitomedicina* (Pestic. Phytomed.(Belgrade), 22: 59-64.
17. **Koru, O., Toskay, F., Açikel, C. H.** 2007. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe*, 13: 140-145, DOI: 10.1016/j.anaerobe.2007.02.001.
18. **Kolankaya, D., Şentürk, H., Özkök Tüylü, A., Hayrettaş, S., Selmanoğlu, G., Sorkun, K.** 2006. The effect of *Trifolium*, *Raphanus*, and *Cistus* pollen grains on some blood parameters and mesentery mast cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 61: 421-426.



NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA APİTERAPİ UYGULAMALARI

Uzm. Dr. Esra AKYÜZ

Özel Gözde İzmir Hastanesi, Nöroloji Polikliniği, Nöroloji Bölümü, İzmir

Tanısal incelemelerin çok ileri seviyelere ulaştığı günümüzde pek çok hastalığın patofizyolojisi, patogenetiği, süreci hakkında çok detaylı bilgilere ulaşılabilmektedir. Bütün bu gelişmelere rağmen geleneksel tedaviler pek çok hastalıkta olduğu gibi kronik, sakatlayıcı ve dejeneratif doğası itibarıyla nörolojik hastalıklarda da nedene yönelik olmaktan çok semptomatik rahatlamayı hedeflemektedir. Bu durum yeni ve alternatif arayışlara yol açmaktadır. Apiterapi, arıdan elde edilen ürünler ve en önemlisi arı zehirinin hastalıkların tedavisinde kullanılmasını kapsayan bugün kanıtı dayalı tıbbi araştırmalar ile de etkileri kanıtlanan bir uygulamalar bütünüdür. Nörodejeneratif hastalıklarda farklı apiterapi uygulamaları geniş yer bulmuştur. Arı sütü, apilarnil (erkek arı larvası), propolis, bal ve polen kadim tıbbi uygulamalarda yüzlerce hastalığın tedavisinde tek başına ve kombine olarak kullanılmıştır. Yine günümüzde de nörolojik hastalıkların tamamlayıcı tedavisinde başarı ile kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur. İnsanlık binlerce yıldır arı ve onun mucizevi ürünlerinden faydalanmayı bilmiştir. Arının insana sağladığı faydalar sadece bunlarla sınırlı kalmamaktadır. Bu tamamlayıcı apiterapi uygulamalarına yeni bir soluk getirecek olan yenilikçi fikir de tam da bu noktada ortaya çıkmıştır. Kovan havası ve arı sesi. Bilimin henüz ilgisini çekmemiş olan bu doğal ve henüz gizemini koruyan uygulamalar geleceğin tamamlayıcı tedavi uygulamaları arasında önemli bir yer tutacaktır.

Ses ve vibrasyon ile tedavinin kökleri çok eskilere dayanmaktadır. Bu gün ses dalgalarının ve müziğin pek çok hastalığın tedavisinde kullanıldığına dair klinik çalışmalar da mevcuttur. İnsanoğlu varolduğundan beri bu gezengende ses ve müzik de var olmuştur. Çeşitli sesler ve müzik ile tedavinin kronik hastalıkların rehabilitasyon döneminde, Alzheimer hastalığında bulguların hafifletilmesinde, mental problemlerin (depresyon, anksiyete, stres) rahatlatılmasında, kanser ile başa çıkmada, nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların rehabilitasyonunda başarı ile kullanılmaktadır. Ses frekansları ve ritmin insanın düşüncesi, bedeni ve ruhu üzerinde inanılmaz iyileştirici etkilerinin keşfi insanlık tarihi kadar eskidir ve hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Ses frekanslarının tedavide kullanılması oldukça kolaydır, reçete gerektirmez, yan etkisi yoktur, hastaya zarar vermez. Müzik üzerine yapılan çalışmalar müziğin stresin fiziksel belirtilerini otonomik sinir sistemini rahatlatarak azalttığını ve motor bozukluğa sahip olan hastalarda sinirleri ve kasları yatıştırarak yakınmalara iyi geldiğini göstermektedir.

Hatta bazı özel ses frekanslarının tedavi edici etkisinin daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Fizik prensiplerine göre her nesne bir titreşime sahiptir. Ve maddelerin birbirlerinin sahip olduğu frekansı etkileyebilme, değiştirme etkisi de bulunmaktadır. Bu titreşim maddede bir enerji oluşturmaktadır. İnsan vücudunda enerji pek çok çeşitli formlarda bulunmaktadır. Başta bütün organizmayı hayatta tutan şey elektriksel enerji olmak üzere, kinetik enerji, potansiyel enerji, elektromanyetik enerji gibi pek çok enerjinin kaynağı olan insan vücudu etrafı ile bir enerji alışverişi içerisinde. Manyetik enerji, elektrik enerjisi kullanılarak hastalıkların tedavi edilmeye çalışılması çok eskidir. Başta insan beyni olmak üzere tüm organlarımız sürekli bir şekilde enerji üretmektedir. Bu projeyi hazırlama noktasında bizi aydınlatan fikirler bunlar olmuştur. Birçok enerji kaynağı tedavide kullanılırken ses de kullanılabilmeliydi ve bu sesi tamamen doğal yollarla üreten arıya kulak vermemiz gerekiyordu. Kovanlardan yayılan arı sesinin insanlar üzerinde yarattığı inanılmaz etkileri yüzyıllardır insanoğlunu büyülemektedir.



Ses frekansının ve dolayısıyla müziğin insan sağlığı üzerindeki etkilerine kısaca değindikten sonra arı kovanlarından oluşan “kovan yatak” lardan (biyomodül) bahsetmek gerekmektedir.

Dünya’da ilk kez Almanya ‘da uygulanan “ Arı havası veya kovan havası” tedavisi ile Apiterapi uygulamalarına bir yenisi eklenmiştir. Elde edilen rasyonel sonuçlar, yöntemin Alman mucidi arıcı Hans Musch’a “Çığır Açan Buluş” ödülünü kazandırmıştır. (1) Arı havası uygulamasında sistem, kovan içerisinde bulunan havanın bir fan mekanizması ile sistematik ve yavaş bir şekilde alınarak solunması temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada, kovan içerisindeki hava, örtü tahtası üzerinde hazırlanan ve hava akım hızı bir regülatörle ayarlanabilen fan düzeneği aracılığıyla hortum ve maskeye iletilmektedir. Her hasta, kendisine ait hortum-maske (CPAP maskesi olabilir) aparatı aracılığıyla kovan içerisindeki havayı inhale etmektedir. (1) Sisteme takılan polen filtresi sayesinde hasta arılarla doğrudan temas etmemektedir. Sağlıklı bir arı kolonisini barındıran kovan, yüksek kaliteli bir mikroklimaya sahiptir. Kovandan solunan havadaki su buharında önemli uçucu ve aerosol içerikli maddeler bulunmaktadır. Kovan atmosferi 36 derecelik sıcaklıkta doymuş su buharı içermekte ve arılar tarafından sürekli tazelenmektedir. Kovanın mikrokliması içerisinde hormonlar, feromonlar, fitohormonlar, uçucu balmumu bileşenleri, yüksek değerli alkoller, arıların mandibuler bez salgıları, propolis kaynaklı aerosol, eser elementler, enzimler ve kolin bulunmaktadır. (1) Bir başka ifadeyle balın, polenin, arı sütünün, bal mumunun apilarnil ve propolisin içeriğindeki etken maddeler çözünmüş halde arı havasında yer almaktadır. Her ne kadar kovan havası içinde yer alan etken maddelerin içeriklerini ve düzeylerini ortaya koyan bilimsel çalışmalar henüz yeterli sayıda olmasa da arı havasının değişik yaşlarda ve cinsiyetlerde farklı hastalıklara sahip bireylerde yapılan uygulamalarda biyoyararlanımı yüksek olarak gözlemlenmiştir. Arı havası alan bireyler; rahatlama, gevşeme, kesintisiz ve kaliteli uyku, nefes almada rahatlama ve akciğer kapasitesinde artış gözlenmiştir. (1) İn hale edilen kovan havasının içeriğindeki etkin bileşenler kana doğrudan karışmakta ve kısa sürede etki göstermektedir. Bu nedenledir ki kronik ve alerjik solunum yolu hastalıklar, depresyon, immun yetersizlikler ve çeşitli baş ağrılarında etkili olduğu bilinmektedir.

Arı havasının hastalar üzerindeki etkilerini somut ve bilimsel olarak ortaya koymak amacıyla altı yıl süre ile Almanya, Ochsenhausen’de bulunan Apiair Uygulama Merkezi’nde hekim kontrolünde tutulan hasta kayıtları tıbbi ve istatistiki olarak değerlendirilmiştir. Genel değerlendirme sonuçlarına göre; tedavi edilen 18 astım hastasının%67’sinde tam iyileşme, allerji hastalarının %90’ında semptomların %30’dan fazla oranda azaldığı gözlenmiş olup KOAH’lı 10 hastanın %33’ünün yakınmalarından kurtulduğu; sinüzit, nezle, migren ve psödokrup tanısıyla izlenen 32 hastanın tamamında yakınmalar uygulama sonrasında ortadan kalkmıştır. KOAH hastalarının bir kısmında yakınmalarda belirgin oranda azalma gözlenmiştir. Polen alerjisi olan hastalarda yapılan arı havası uygulamalarında ilk uygulamadan itibaren gözle görülür bir iyileşme saptanmıştır. (1)

Arılar havadaki dansları esnasında abdomen ve göğüs boşluklarında oluşturdıkları 250 hz frekansında bir ses yayarlar. Arı kovanlarından yayılan müzikal sesin farklı pek hastalığın seyrinde iyileştirici etkiye sahip olduğu Almanya ve Rusya gibi ülkelerde apiterapi uygulamaları yapan hekimler ve arıcılar tarafından gözlemlenmiştir. Arı sesinin hastaları gevşettiği ve buna bağlı olarak düşünce kirliliğinden arınan bireylerin uygulama sonrasında rahatladıkları, kendilerini zinde ve dinlenmiş hissettikleri gözlemlenmiştir. Düzenli olarak arı sesi dinleyen bireylerde işitme kaybı ve tinnitus bulgularında belirgin azalma sağlanmış olup bu bulgular belli frekanslardaki seslerin tinnitustaki bulguları azalttığı sonucuna ulaşan çalışmalarla uyumludur.

Arı sesi ve kovanın havasının olumlu etkilerinden yararlanmak için “kovan yatak” ları içeren “kovan oda”lar oluşturulmuştur. Belirli sayıda kovanın ahşaptan yapılmış bir yapının içine giriş delikleri dışarıya açılmak kaydı ile yerleştirildiği yapılardır. Modülün büyüklüğüne



göre kovan sayısı artırılabilir. Modül içerisinde kovanlardan yayılan biyolojik içeriği yüksek bir hava ve arıların yaydığı müzikal ses ve vibrasyon bulunmaktadır. Bu müzikal ses ve titreşimin oldukça dinlendirici ve sakinleştirici etkileri bulunmaktadır. Kovan içerisindeki ısı yaklaşık 36,5 santigrad derecedir ve kovanın içinde bulunan bal, polen, propolis, arı sütü ve arı zehirinin bu sıcak havanın içinde çözündüğü bilinmektedir. Kovan içinde oluşan bu mikroklimanın karıştığı havanın solunması ile kronik akciğer hastalıkları, kronik baş ağrıları, kronik migren, allerjik astım gibi hastalıklar sağaltılabilmektedir.

“Kovan Oda” larda (Biyomodül) kalan ve arı havası soluyan hastalarla yapılan görüşmeler daha önce yapılan gözlemleri desteklemektedir. Bu prototip odalarda West sendromlu, motor mental retarde, günde 3-4 kez spazm şeklinde nöbetleri olan 8 yaşında erkek çocuk 10 gün boyunca günde 2 kez 1 er saat olmak üzere biyomodülde izlenip apılarnil (arı larvası) ve diğer apiterapötik ürünleri kombine olarak kullandıktan sonra nöbet sayısında belirgin azalma, kas gücünde artış, baş kontrolünde artma, göz teması kurmaya başlama, uyku halinde azalma, çevre ile ilişkiye geçmede belirgin düzelme gözlemlenmiştir. 6 astım hastası çocukta arı havası uygulaması sonrasında yakınmalar tamamen gerilediği ve 2 hastanın da aldığı mevcut tedavilerini bıraktığı hasta ve yakınları ile yapılan görüşmelerde belirtilmiştir. Romatoid artritli iki kadın hastada arı havası, biyomodül uygulamaları sonrasında yakınmalarda belirgin azalma olduğu tariflenmiş, almış olduğu metotrexat, kortikosteroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları uzun süreli olarak kestiklerini ifade etmişlerdir. Üç migrenli hasta ile yapılan görüşmelerde arı havası ve kovan odası uygulamaları sonrasında 4 ay boyunca atak yaşamadıklarını bildirmişlerdir. Sekonder progresif MS tanılı 38 yaş erkek hasta, arı zehiri ve kombine apiterapi uygulamaları sonrasında dengesizlik, dizatri, ataksi ve idrar inkontinansında azalma, desteksiz yürüme mesafesinde artma olduğunu yine ifade etmiştir. Lomber ve servikal disk hastalığına bağlı şiddetli radiküler ağrı çeken 2 erkek hasta da biyomodül ve arı zehiri uygulamalarıyla 3 aylık gözlemlerde ağrıların belirgin oranda azaldığını ifade etmişlerdir. Elde edilen yüz güldürücü sonuçlara rağmen gözlemlenen faydaların rasyonel değerinin ölçülebilmesi için yeterli sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya sağlık örgütü, Epilepsi, Multipl Skleroz, İdiopatik Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar, migren ve ALS’yi nörodejeneratif hastalıklar arasında saymaktadır. Pek çok apiterapötik uygulama bu hastalıkların tedavisinde çok eskiden beri uygulanagelmektedir. Çok sayıda hayvan çalışmasının yanında insan çalışmaları da bulunmaktadır. Bir çalışmada propolis beta amiloid birikimini düzenleyerek nöronları nörodejeneratif hasardan koruyabildiği ortaya konmuştur. (2) Skopolamin ile öğrenme ve hafıza bozukluğu oluşturulan sıçanlarda propolis sudaki çözletisinin hipokampüste asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ederek in vivo olarak amneziye iyi gelebileceği kanıtlanmıştır. (3) Beta amiloid peptidler beyinde birikerek Alzheimer Hastalığına sebep olan patolojik olaylar kaskadını başlatır. Propoliste oldukça fazla miktarda bulunan pinocembrinin ilginç bir şekilde beta amiloid birikimi in vitro ve in vivo olarak önlediği gösterilmiştir. (4,5) Parkinson Hastalığı substantia nigra dopaminerjik nöron kaybı ve azalmış striatal dopamin düzeyleri ile karakterize yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Fontanilla ve arkadaşları sıçanlarda MPTP ile oluşturulmuş Parkinson hastalığı modelinde kafeik asit fenil esterlerinin(CAPE) dopaminerjik nörodejenerasyona ve dopamin kaybını azalttığını saptamışlardır.(6) Aynı propolis bileşeninin ALS belirtilerini azalttığı ve nöroinflamasyon ve motor nöron hücre ölümünü azaltarak yaşam süresini uzattığı gözlenmiştir.(7) Yine Alzheimer hastalığı fare modelinde arı zehiri uygulamasının AD progresyonunu önleyebildiğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir.(8) Arı zehiri, nöroaktif bileşenler açısından oldukça zengin olması itibarıyla sinir sisteminin normal ve patolojik işleyişinin çalışılması için farmakolojik bir araç veya ilaç geliştirilmesinde önemli olabileceği çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır. (9,10) İlginçtir ki, arı zehiri insanda multipl skleroz ve Parkinson hastalığı gibi nöroinflamatuvar boyutları olan nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. (11,12,13) Dahası, hayvanlarda



nöroinflamatuvar hastalık modellerinde yapılan çalışmalarla giderek artan bir şekilde bu tedavinin etkinliği desteklenmektedir. (14-17)

Apiterapi, arı havası ve arı sesi ile ilgili yapılan çalışmaların ilerleyen günlerde sayılarının artması ve daha kapsamlı klinik çalışmalarla insan üzerindeki etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar giderek artan bir hız ile çağın kronik sorunu olmaya devam etmektedir. Apiterapiye ek olarak arının doğrudan kendisinin sağladığı arı sesi ve arı havasının da bu hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı olarak başarı ile kullanılması ümit vaadedicidir. Bu bakir alanda çok sayıda araştırma ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnsan tabiatı gereği doğa ile iç içe yaşamak zorundadır ancak günümüz koşulları insanı doğadan ve doğayı da insandan cebren koparıp almaktadır. İlahi dengenin biz insanların eli ile böylesine bozulduğu dünyamızda başedilmesi güç hastalıklarla olan mücadelemiz kaçınılmazdır. Bu hususta bizi şifa ile buluşturacak olan her yönüme önyargısızca bakabilmek ve bilimsel temele dayandırmadan ötelememek bir hekimin temel görevi olmalıdır. Zira hekimliğin bir şifa sanatı olması itibarı ile yüce sanatkâr Cenab-ı Allah'ın icrasını muhteşem bir şekilde sergilediği tabiatın ilham almamak çok elim bir durumdur.

Kaynaklar

- 1) **Yucel, B., Ceylan, H.** 2015. Arı (Kovan) Havası ve Sesinin Apiterapide Kullanımı. Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), 1. Baskı, İzmir, 177-182 pp.
- 2) **da Silveira, C. C. S. D., Fernandes, L. M. P., Silva, M. L., Luz, D. A., Gomes, A. R. Q., Monteiro, M. C., Fontes-Júnior, E. A.** 2016. Neurobehavioral and antioxidant effects of ethanolic extract of yellow propolis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- 3) **Chen, J., Long, Y., Han, M., Wang, T., Chen, Q., Wang, R.** 2008. Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 90;441–446.
- 4) **Wang, Y., Miao, Y., Mir, A. Z., Cheng, L., Wang, L., Zhao, L., Wang, H.** 2016. Inhibition of beta-amyloid-induced neurotoxicity by pinocembrin through Nrf2/HO-1 pathway in SH-SY5Y cells. *Journal of the neurological sciences*, 368, 223-230.
- 5) **Liu, R., Li, J. Z., Song, J. K., Zhou, D., Huang, C., Bai, X. Y., Zhang, L.** 2014. Pinocembrin improves cognition and protects the neurovascular unit in Alzheimer related deficits. *Neurobiology of aging*, 35(6): 1275-1285.
- 6) **Fontanilla, C. V., Ma, Z., Wei, X., Klotsche, J., Zhao, L., Wisniewski, P., Du, Y.** 2011. Caffeic acid phenethyl ester prevents 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurodegeneration. *Neuroscience*, 188: 135-141.
- 7) **Fontanilla, C. V., Wei, X., Zhao, L., Johnstone, B., Pascuzzi, R. M., Farlow, M. R., Du, Y.** 2012. Caffeic acid phenethyl ester extends survival of a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*, 205: 185-193.
- 8) **Ye, M., Chung, H. S., Lee, C., Yoon, M. S., Yu, A. R., Kim, J. S., Bae, H.** 2016. Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 13(1): 10.
- 9) **Mortari, M.R., Cunha, A.O.S., Ferreira, L.B., dos Santos, W.F.** 2007. Neurotoxins from invertebrates as anticonvulsants: From basic research to therapeutic application. *Pharmacol. Ther.*, 114; 171–183.
- 10) **Mortari, M.R., Cunha, A.O.S.** 2013. New perspectives in drug discovery using neuroactive molecules from the venom of Arthropods. In *An Integrated View of the Molecular Recognition and Toxinology—From Analytical Procedures to Biomedical Applications*; Radis-Baptista, G., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia.
- 11) **Kim, H.J., Jeon, B.S.** 2014. Is acupuncture efficacious therapy in Parkinson's Disease? *J. Neurol. Sci.*, 341; 1–7.
- 12) **Ezzo, J., Hadhazy, V., Birch, S., Lao, L., Kaplan, G., Hochberg, M., & Berman, B.** 2001. Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis & rheumatism*, 44(4): 819-825.



- 13) **Castro, H. J., Mendez-Inocencio, J. I., Omidvar, B., Omidvar, J., Santilli, J., Nielsen Jr, H. S., Bellanti, J. A.** 2005. A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. In *Allergy & Asthma Proceedings*, Vol. 26, No. 6.
- 14) **Kwon, Y.B., Lee, J.H., Han, H.J., Mar, W.C., Beitz, A.J., Lee, H.J.** 2001. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*, 90; 271–280.
- 15) **Kwon, Y.B., Kim, H.W., Ham, T.W.** 2003. The anti-inflammatory effect of bee venom stimulation in a mouse air pouch model is mediated by adrenal medullary activity. *J. Neuroendocrinol*, 15; 93–96.
- 16) **Kang, S.S., Pak, S.C., Choi, S.H.** 2002. The effect of whole bee venom on arthritis. *Am. J. Chin. Med.*, 30; 73–80.
- 17) **Suh, S.J., Kim, K.S., Kim, M.J.** 2006. Effects of bee venom on protease activities and free radical damages in synovial fluid from type II collagen-induced rheumatoid arthritis rats. *Toxicol. In Vitro*, 20; 1465–1471.



VETERİNER APİTERAPİ

Prof. Dr. Levent AYDIN

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Bursa

Doç. Dr. Onur GİRİŞGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Bursa

Son yıllarda Apiterapi uygulamaları insan hekimliği yanında veteriner hekimlikte kullanılmaya başlamıştır. Sümerler MÖ.4500-2500 yılları arasında taş anıtlarında rahibelerin ana tanrıça olarak kraliçe arıya tapındıklarını tasvir etmişler, hekimleri ise balı ve bazı arı ürünlerini şifa kaynağı olarak göstermişlerdir. Eski Mısır ve Yunan mitolojisi ve Roma medeniyetinde sağlık amacı ile arı ürünleri kullanımı gösterilmiştir. Hipokrat, Galen ve İbn-i Sina gibi ünlü hekimler arı ürünlerinin tedavi amacı ile nasıl kullandığını kayıt altına almışlardır. Modern tıp ve veteriner hekimlik alanında arı ürünleri ile tedavi ve profilaksi yaygınlaşmaya başlamıştır. Apiterapi bal, polen, arı sütü, propolis, balmumu ar zehiri ve diğer kovan ürünlerinin tedavi, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için kullanımı anlamına gelir. Bal arıları ve arı ürünleri, "Apiterapi Uygulamaları" olarak insan, hayvan ve bitki hastalıklarının tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (1).

Günümüzde arı ürünlerinin biline faydaları, antelmintik, anti-kataral, anti-emetik, anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-bakteriyel, anti-spazmodik, sıkılaştırıcı, diüretik, balgam söktürücü, sedatif, uyarıcı ve toniktir. Araştırma ve klinik çalışmalarda, süt sürülerinde mastitis, etçillerde dermatoloji, cerrahi, yanık ve yara bakımı gibi bazı hayvan patolojik sorunlarını çözmek için arı ürünleri sık kullanılmaya başlanmıştır. Tavukçuluk sektöründeki çalışmalarda arı ürünlerinin antioksidan ve antimikrobiyal etkileri araştırılmış ve doğal büyüme destekleyici potansiyelleri tartışılmıştır (1-4).

Apilarnil, az miktarda arı sütü, arı ekmeği, bal ve propolis içeren bir drone larva özütüdür. Genellikle kullanılmaz ve apilarnil içeren petek üreticileri tarafından kesip ve atılır. Bununla birlikte, apilarnil'in birçok yararlı özelliği vardır. antiviral, bağışıklık sistemi arttırıcı, anabolikuyarıcı ve iştah arttırıcı, vücudun enerjisi, canlılığı ve yenilenme gücü oluşturur. Dahailerisi, çoğunlukla bir erkek yapısından kaynaklandığı için, apilarnilandrojenik hormonlardan çok zengin ve erkeklerdeki spermatogenezi uyarır. Bu nedenle apilarnil'in hem androjenik hem de anabolik etkileri olması ve cinsel gelişimin uyarılması için uyandırıcı ve kimyasallara karşı doğal bir alternatif olarak düşünülebileceği beklenmektedir. Tavukçuluk sektöründe Apilarnil uygulaması denenmeye başlamıştır (5-7).

Köpeklerdeki Cushing Sendromu için yüksek dozda propolis kullanımı önerilmektedir. Propolisin etkisinin buzağuların büyümesinde önemli olduğunu ve ciddi bir ekonomik kayba neden olan neonatal ishali önlemenin çok önemli olduğunu göstermektedir (6-8).

Apiterapi uygulamasında etkinliğin sağlanabilmesi için genel olarak;

- a- Detoksifiye yapılmalı ve toksinler önceden temizlenmelidir.
- b- Arı ürünlerinin kaynağı ve içeriği bilinmelidir.
- c- Kalitesi bilinmeli katkı ve kalıntı içermemelidir.
- d- Saklama koşulları içeriğe uygun olmalıdır.
- e- Steril ve/veya hijyene dikkat edilmelidir.
- f- Yan etki ve istenmeyen (Alerji gibi) durumlar oluşturmamalıdır.
- g- Ürünün etkili olması için uygun taşıyıcılar kullanılabilir.
- h- Uygulama dozu ve miktarı duruma ve bireye özeldir.
- i- Profesyonel ve deneyimli kişilerce uygulanmalıdır.



Özellikle son yıllarda arı ürünlerinin tedavi ve koruma amaçlı kullanımı Veteriner hekimlik alanında giderek artmaktadır. Doğal ürünlerle tedavi sentetik kimyasalların istenmeyen etkilerini azaltmak için önemlidir. Son yıllarda arı ürünlerinin veteriner hekimlikte sıklıkla kullanıldığı durumlar şunlardır;

Arı Zehiri Kullanımı

Köpeklerde, Bell's hastalığı (Yüz felci), artritis, romatizma, kronik ağrı fibromiyalji, depresyon, tümörler, bronşit, böbrek problemleri, bursitis, kistikendometritis, pulmoner ödem, ürtiker, allerji, laringitis ve mastitisvakkalarında kullanılmaya başlanmıştır (9-11).

Aynı şekilde tek tırnaklılarda artritis, romatizma, kronik ağrı, enerji depolanması, kas atrofileri göz çevresi his kayıplarında kullanılmaktadır(10,12).

Atlarda akut ve kronik bursitiste ve miyayjie başarı ile denenmiştir.. Aynı zamanda küçük hayvanlarda (kedi-köpek)osteoartritkas spazmlarında da önerilmektedir. Kullanım şekli: Likit damlatma, enjeksiyon veya elektroforetik olarak kullanılır(10-12).

Propolis (Doğal antibiyotik) Kullanımı

Antibakteriyel etkinliği çok iyi bilinmektedir. Mikromantar ve dermatofitler üzerine antifungal etki göstermektedirler. Özellikle son yıllarda antioksidan ve anti inflavatuvar etkilerinden dolayı küçük hayvan kliniklerinde en fazla tercih edilen arı ürünü durumundadır. Kısmen aneztezik etkisinden dolayı lokal ağrılarda kullanılmaktadır. Son yıllarda birçok protozoon yanında Leishmiosisvakkalarında umut verici sonuçlar vermiştir. Köpek, kedi ve atlarda immun sistem destekleyici, karaciğer enfeksiyonları, yanık, haşlanma ve dermatitlerde, göz enfeksiyonlarında üreme problemlerinde, solunum problemlerinde diş ve ağız boşluğu problemlerinde, yaralanmalarda kullanılır. Kullanım şekli: likit, toz veya krem şeklinde uygulanır (1,13-14).



Şekil 1. Köpekte yanık tedavisi (Propolisuygulaması).
(<http://www.apitherapy.org/dveterinary>)



Şekil 2.İyileşme. (<http://www.apitherapy.org/dveterinary>)

Bal Kullanımı

Balın önceden yara iyileşmesi ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir, ancak bu balın türüne, coğrafi konumuna ve nihai üründen türetilen çiçeğe bağlı olarak değişir. Özellikle cilt hastalıkları ve hayvanlarda post operatif dönemde *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* ciddi enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır. Bazı bal örnekleri (manuka ve kestane) Staphylokokları durdurmada son derece başarılı olmuştur. Bu balın antimikrobiyal aktivitesi doğal olarak oluşan hidrojen peroksit ile ilişkilendirilmiştir.

Glikoz oksidaz, ve fenolik bileşikler, ancak bu ve diğer bileşenlere karşı öldürücü ve inhibisyona karşı Tipik ballar koagülaz negatif stafilokoklara karşı yaklaşık sekiz kat daha güçlüdür(1,3,6).

Özellikle açık yara ve operasyon yaralarının sağıtımı ile enfeksiyon önlemede doğal bir üründür. Kestane balı bu konuda özellikleri açısından kendini kanıtlamıştır. Ayrıca balın de konjestan ve taşıdığı hidrojen peroksit düzeyi nedeni ile iyi bir antiseptik özelliği iyi bilinmektedir. Kestane, kekik ve ıhlamur balları bu konuda apiterapi amacı ile kullanılabilir. Doğal balın polifenolik içeriğine bağlı olarak yangı giderici etkisi bulunmaktadır (6).

Sığırlarda son yıllarda subklinik mastit olgularında balın topikal olarak kullanımı denenmiş ve tedavi gücü kanıtlanmıştır (1-3,8).

Polen Kullanımı

Evcil hayvanların yemlerine eklenen polen büyümeyi hızlandırdığı ve sindirimi kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Polen bağışıklık sistemini destekleyici özellikle bilinmekte tavuk yemlerinde günlük 1.,5 gr polenin timüs bezinin erken gelişimini stimüle ettiği ve bağışıklığı artırdığı bilinmektedir. Özellikle yarış atlarında doping kabul edilmektedir. Bu nedenle bir çok ülkede kullanımı kontrol altındadır. Bal polen karışımı ile propolisle karışımları dermatit ve solunum düzenleyici olarak kullanılmaktadır (1,4).

Balmumu Kullanımı



Balmumu nasal akıntı ve köpeklerde artrit olgularında kullanılabilir. Kaliteli balmumunun antibakteriyel aktivitesi bilinmektedir(2, 4).

Arı Sütü Kullanımı

Arı sütü B vitamini ile A, D, E vitaminleri ve mineral madde bakımından zengin olup immun depresif durumlarda(köpeklerde gençlik hastalığı, parvoviral enterit, demodex olgularında önerilmektedir (1,4).

Apiterapide kullanılan ürünler mutlaka Veteriner Hekim kontrolünde kullanılmalıdır. Aksi takdirde ciddi komplikasyonlar görülmesi kaçınılmazdır.

Kaynaklar

- 1) **Aydın, L. 2017.** Veteriner Apiterapi. Bal Arısı, Yetiştiriciliği, Ürünleri Hastalıkları Editör: A. Doğanay, L. Aydın. Dora yayınevi. 470s.
- 2) **Macleod, G. 1997.** Apis mellifica (in Dogs: Homeopathic Remedies). The C. W. Daniel Co., Inc., SaffronWalden, UK, ISBN 0-85207-190-6.
- 3) **Sherlock, O., Dolan, A., Athman, R., Power, A., Gethin, G., Cowman, S., Humphreys, H. 2010.** Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. BMC Complementary and Alternative Medicine, 10:47.
- 4) **Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M. 2015.** Arı ürünlerinin hayvancılık sektöründe kullanımı. Hayvansal Üretim, 56(2): 48-53.
- 5) **Açıkgöz, Z., Yücel, B. 2016.** Using facilities of Apilarnil (BeeDroneLarvae) in poultry nutrition. Works of the Faculty of Agriculture and Food Sciences, University of Sarajevo, 66(1): 12-15.
- 6) **Güneş, M.E., Şahin, S., Demir, C., Borum, A.E., Tosunoglu, A. 2016.** Determination of phenolic compounds profile in hest nut and floral honey and their antioxidant and antimicrobial activities. J Food Biochem., 1–12.
- 7) **Yücel, B., Açıkgöz, Z., Bayraktar, H., Şeremet, Ç. 2011.** The Effects of Apilarnil (Drone Larvae) Administration on Broiler Performance and Secondary Sex Characteristics. Journal of Animal and Veterinary Advances, 10(17): 2263-2266.
- 8) **French, V.M., Cooper, R.A., Molan, P.C. 2005.** The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56: 228–231.
- 9) **Krylov, N.V., Bardahchieva, L.V. 1997.** The Use of Ungapiven in Veterinary Surgery. The XXXVth. Apimondia Congress, Antwerpen, Belgium, 205.
- 10) **Belliveau, J., O'Leary, G., Salem, S., Diggins, M., Bredow von, J., Bradford, C., Vic, J. 1980.** Survey of Plasma Corticosteroid Levels in the Osteoarthritic Condition in Dogs and Horses. In Apiotherapy Conference, 30-42.
- 11) **Bredow von, J., Bradfor, C., Froehlich, H., Vick, J. 1978.** Treatment of Equine Arthritis with Bee Venom. In Apiotherapy Conference, 76-79.
- 12) **Vick, J., Short, T., Beard, G., Rouge, B., Reid, J., Bredow von, J. 1981.** Effectiveness of Bee Venom Therapy in the Treatment of Canine Arthritis. In Apiotherapy Conference, pp. 45-48.
- 13) **Yücel, B., Önenç, A., Kaya, A., Altan, Ö. 2015.** Effects of propolis administration on growth performance and neonatal diarrhea of calves. SOJ Veterinary Sciences, 1(1): 102-106.
- 14) **Açıkgöz, Z., Yücel, B., Altan, Ö. 2005.** The effects of propolis supplementation on broiler performance and feed digestibility. Archiv für Geflügelkunde, 69(3): 117-122.



ARI ÜRÜNLERİNİN SU ÜRÜNLERİNDE KULLANIMI

Dr. Arş. Gör. Mustafa Tolga TOLON
Ege Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, İzmir

Gelişen gıda teknolojisi ile birlikte gıda içinde sentetik katkı maddelerinin kullanımı da hızlı bir artış gösterirken kanser başta olmak üzere, beslenmeye bağlı birçok önemli hastalık dünya genelinde hızla artmaktadır. Dünya genelinde insan sağlığında görülen bu olumsuz durum özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanları antioksidanlar bakımından zengin organik gıdalara yönlendirmekte ve organik yöntemlerle üretilen gıdalar yüksek fiyatlarına karşın her geçen gün artan miktarlarda talep edilmektedir.

Su ürünleri yüksek kaliteli proteinler, uzun zincirli doymamış yağ asitleri (omega-3), mineraller (kalsiyum, iyot, çinko, demir ve selenyum) ve vitamin (A, B ve D) içeriği ile insanlar için oldukça önemli bir besin kaynağıdır. Dolaşım sistemi hastalıklarının önlenmesinde gereksinim duyulan su ürünleri, doymamış yağlar bakımından çok zengin olup fetüs, bebek ve çocukların sinir sistemi ve beyin gelişiminde eşsiz bir role sahiptir. Dünya genelinde 3 milyardan fazla insan hayvansal protein tüketiminin yaklaşık %20'sini su ürünlerinden sağlamaktadır. Su ürünleri, diğer hayvansal protein kaynakları ile kıyaslandığında en ucuz hayvansal protein durumundadır. Balığın kolay sindirebilir olması ve zengin besinsel içeriği önemli avantajlarındandır.

Dünya su ürünleri tüketimi 2015 yılında kişi başı ortalama 20 kg iken yaklaşık 7.5 milyar kişiye ulaşan dünya nüfusunun tükettiği su ürünlerinin 93.7 milyon tonu avcılık, 106 milyon tonu ise yetiştiricilik yoluyla elde edilmektedir. Avcılık üretimi 1996 yılından bu yana ortalama 92 milyon ton düzeyinde kalmış, yetiştiricilik üretimi ise aynı dönemde yıllık ortalama % 6,31 artarak 33,8 milyon tondan 106 milyon tona ulaşmıştır. Tüketicilerin su ürünleri istemlerini karşılamak amacıyla denizler ve iç sulardaki doğal balık kaynaklarında yürütülen sürdürülebilir avcılık önlemleri henüz etkin sonuçlardan oldukça uzak olup yoğun av baskısı nedeniyle doğal su ürünleri stokları hızla tükenmektedir. Avcılık yoluyla elde edilen su ürünleri miktarında önümüzdeki yıllarda artış beklenmezken, 21. yüzyılın ortalarında on milyara ulaşması öngörülen dünya nüfusunun su ürünleri isteminin yaklaşık %75'i yetiştiricilik yoluyla sağlanacaktır.

Bununla birlikte, değerli bir protein kaynağı olan ve sağlıklı beslenmenin en önemli bileşenlerini içeren su ürünleri, çevresel şartlardan kolaylıkla etkilenebilen narin organizmalardır. İnsan eliyle bozulan çevresel şartların neden olduğu olumsuzlukları düzeltmek için başvurulan yöntemler ise kimi zaman organik olmayan bileşikler ve uygulamaları içermektedir. Bunun sonucunda avlanan, yetiştirilen ve işlenen su ürünleri organik olma özelliklerinden uzaklaşarak değersizleşmekte, dahası korkulan veya şüpheyle yaklaşılan gıda ürünleri olabilmektedirler.

İnsanoğlunun varoluşundan bu yana temel protein ve gıda kaynağı olan su ürünlerinin organik ve doğal olma özelliklerinin korunması için yine eşsiz bir organik gıda olan arı ürünlerinin kullanımı günümüzde hızla popülerleşen bir eğilim olma özelliğindedir (1). Arı ürünlerinde bulunan 300'den fazla doğal kimyasal bileşikler ve doğal antioksidanların en önemli grubunu oluşturan polifenoller, insanlar için olduğu kadar balıklar için de değerli bir antiseptik, antimikotik, anti bakteriyel, anti inflammatuvar ve antitümör aktivitesi içeren biyolojik ve tedavi edici kaynaklardır. Propolis başta olmak üzere, polen, arı ekmeği ve arı zehiri gibi başlıca arı ürünleri, yetiştiriciliği yapılan birçok tür tatlı su ve deniz balıklarında, akvaryum balıklarında ve işlenmiş su ürünlerinde farklı amaçlarla kullanılmaktadır (2).

Arıların kovanlarını bakterilerden korumak amacıyla ürettiği önemli bir organik bileşik olan propolis, balık yetiştiriciliğinde bağışıklığı güçlendirme, hastalıklarla mücadele, stres



önleme, kas gelişimi, yemden yararlanma ve büyümeyi arttırma, yumurta ölüm oranlarını azaltma, zirai kimyasalların etkilerinden koruma gibi alanlarda kullanılmaktadır. Üretim sırasında balıkların maruz kaldığı sıcaklık değişimi, elleme, boylama, sağım, taşıma, aşılama, akıntı hızı ve sıkışıklık gibi stres faktörleri balıkları olumsuz etkilerken büyüme oranlarını önemli bir oranda düşürmekte ve kimi zaman yoğun ölümlere neden olmaktadır (3). Stresin neden olduğu hormonal değişimler balıkların bağışıklık sistemini baskılamakta ve birçok hastalık yapan bakterilere açık ve duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Balıklarda stresin önlenmesi amacıyla yemde propolis kullanımı öne çıkmaktadır (4). Propolisin antibakteriyel özelliğinin yanısıra balıkların enzim aktiviteleri üzerinde etkili olduğu ve stresin neden olabileceği olumsuz etkileri önlemede başarılı olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bunun yanında propolisin yem ile alınması levrek (*Dicentrarchus labrax*), alabalık (*Oncorhynchus mykiss*), somon (*Salmo trutta*), Nil tatlı su çipurası (*Oreochromis niloticus*), koi (*Cyprinus carpio carpio*) ve yılan balıklarında (*Anguilla anguilla*) yemin daha iyi sindirilmesini ve bağırsaklarda daha iyi emilim sağlanmasını sağlayarak büyüme performansını arttırmaktadır (5). Doku yenileyici özelliğe sahip olan propolis ve polen ile beslenen balıklarda büyüme, kas gelişiminin hızlanması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında görülen iyileşmenin yanında erkek balıklarda sperm sayısında ve hareketliliğinde, dişi balıklarda ise yumurtalıklarda bulunan henüz olgunlaşmamış yumurta hücre (oosit) sayılarında artış görülmektedir (6). Arı ürünlerinin üreme sistemleri üzerindeki olumlu etkisi sağlıklı yumurta ve yavru gelişimine de doğrudan etki etmektedir. Antifungal özelliğe sahip propolis, mantar enfeksiyonlarından sıklıkla etkilenen alabalık yumurtalarının ölüm oranlarının düşürülmesinde oldukça etkilidir. Propolis ile beslenen levrek ve alabalıkların yumurtalarında zoospor mantar gelişimi yavaşlayarak yumurta safhasındaki ölümlerde azalma görüldüğü yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (7). Yavru dönemdeki balıklarda ise yeme propolis ve polen ilavesi, balıkların biyokimyasal ve kan parametrelerine olumlu etki ederken karaciğeri koruyucu ve bağışıklık sistemini uyarıcı etkisi ile büyümeyi teşvik etmektedir (8).

Propolis ve polenin büyümeye olan etkileri menşesine, arı ırkına, balık türüne ve yeme katılan miktarına göre değişiklik göstermekle birlikte bağışıklık sistemi üzerindeki güçlendirici etkisi yapılan tüm bilimsel çalışmaların ortak bulgusudur (5,6,7,9,10). Dolayısıyla bağışıklığı güçlendirilen balıklarda sağlıklı ve hızlı kas gelişimi ve büyüme artışı arı ürünlerinin balıklar üzerindeki ikincil etkisi olarak tanımlanabilir.

Çevresel faktörlerdeki olumsuz değişimler ve ekonomik anlamda oldukça verimli olan yoğun üretim teknikleri su ürünleri yetiştiricilik tesislerinde önemli kayıplara neden olan balık hastalıklarının ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olabilmektedir. İnsan sağlığına herhangi bir zararı olmayan balık hastalıkları üretimi yapılan balıklarda kitlesel ölümlere neden olmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinden daha öncelikli ve önemli olarak, üretilen sucul canlıların bu tip bakteri ve virüslere dirençli olmasını sağlamak ve bağışıklık sistemini güçlendirmek gerekmektedir. Gelişmesi muhtemel bakterilere karşı balıkların direncini arttırmak için yem içinde koruyucu (profilaktik) antibiyotik kullanımı hem çevre, hem de insan sağlığına olası olumsuz etkileri nedeniyle günümüz modern üretim tekniklerinde tercih edilmemektedir. Ancak çevre ile dost organik üretim anlayışı özellikle doğal antibiyotik içeren yem katkılarının kullanımını desteklemekte ve özendirmektedir. Bu doğal koruyucular, hem balıkların bağışıklık sistemine olan pozitif etkileri hem de ilaç kullanılmayan doğa dostu organik üretim sağlaması nedeniyle su ürünleri üreticileri ve tüketicileri tarafından ilgi görmektedirler. Bağışıklık sistemini güçlendirme etkisine sahip doğal katkıların başında 50'den fazla flavonoid, bitkisel polifenol, aromatik ve oleik asitlerden oluşan bileşikler içeren bir arı ürünü olan propolis gelmektedir. Balıklarda bağışıklık sistemini uyaran propolisin, genel savunma mekanizmasını güçlendirerek birçok türde hastalık etmenine karşı dayanıklılığı arttırdığı yapılan birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır. Yeme katılan propolis ile beslenen balıklarda savunma sisteminin önemli bir mekanizması olan kandaki trombosit hücrelerinin



sayısında hızlı bir artış görülmektedir (8). Bir başka arı ürünü olan polen de propolis ile benzer özellikler göstererek genel bağışıklık sistemini güçlendiren bir arı ürünüdür. Propolis ve polen katkılı yemlerin, Nil tatlı su çipurası ve Çin ejderi balığında (*Myxocyprinus asiaticus*) *Aeromonas hydrophilia* bakterisine duyarlı bağışıklık sistemini geliştirdiği ve bu hastalıktan kaynaklanan ölüm oranlarında yüzde 35'lere varan düzeyde azalma sağladığı bildirilmektedir (11). Propolisin yem katkısı olarak verilmesinin yanında propolis ekstraktından hazırlanan aşılarda deri altı enjeksiyonu ile kullanımı sonucunda çipura (*Sparus aurata*) balıklarının bağışıklık sisteminde daha etkin bir gelişme görüldüğü (12), kanal yayın balıklarında (*Ictalurus punctatus*) ise önemli bir sorun olan *Streptococcus iniae* enfeksiyonuna karşı direnç kazandırdığı yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (13). Bağışıklık sistemini güçlendirici özelliği olan arı ürünlerinin balıklar üzerinde ve bu balıkları tüketen insanlar üzerinde herhangi bir yan etkisi olmaması uzun süreli kullanımını da mümkün kılmaktadır.

Balıklarda ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotik banyoları ve diğer kimyasallar, kullanım sonrasında kontrolsüz olarak doğaya karışması halinde sürdürülebilir yetiştiriciliği tehdit eden, gıda güvenliği bakımından da hem insan sağlığını hem de çevreyi olumsuz etkileyen zararlı bileşikler haline gelmektedirler. Tedavi amaçlı yoğun antibiyotik kullanımı halinde, bu antibiyotiklere dirençli bakteri kolonilerinin gelişmesi de balık hastalıklarının hızlı yayılması ve kitlesel ölümlerin görülmesinde etkilidir. Bu durum aynı zamanda tüketiciler arasında yetiştiricilik balıklarına karşı olumsuz algılar gelişmesine yol açarak su ürünleri tüketimi sınırlandırmaktadır.

Balık yetiştiriciliğinde önemli kayıplara neden olan hastalıkları önlemek amacıyla bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde arı ürünleri etkili olmakla birlikte, hastalığa yakalanan balıkların tedavisinde de doğal antibiyotik, antimikotik, antifungal, antienflamatuvar ve antitümör kaynağı olan arı ürünleri oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Hastalıklarla mücadele ve tedavi uygulamalarında propolis ve arı zehiri öne çıkmaktadır. Doğal bir antimikrobiyal olan arı zehiri önemli balık patojenlerinden *Edwardsiella tarda*, *Vibrio ichthyocyteri* ve *Streptococcus iniae* üzerinde kuvvetli antibakteriyel etki göstermekte ve bu bakteri türlerinin gelişimini durdurmaktadır (14). Benzer şekilde, etanolde çözünmüş propolis ile aşılanan balıklarda *Aeromonas hydrophilia*, *Yersinia ruckeri* ve *Streptococcus iniae* türü patojen mikroorganizmaların gelişiminin durduğu rapor edilmektedir (15). Değerli bir süs balığı türü olan koi balıklarında ağız, göz kenarları ve solungaçlarda görülen ülserler, vücutta oluşan yara, delik ve pulların dökülmesi tedavisinde propolis banyosu etkili bir yöntemdir. Propolis koi balıklarının mukus tabakasına yapışarak deri sorunlarını hızlı bir şekilde tedavi etmektedir. Propolis içerdiği yüksek düzeyde doğal antibakteriyel bileşiklerle balık patojenleri ile mücadelede mucizevi bir ajan görevi görmektedir (16).

Arı ürünleri ile balık hastalıklarının tedavisi konusunda yapılan bilimsel çalışmaların umut verici bulgu ve sonuçları çok yakın bir gelecekte apiterapinin kimyasal yöntemlerin tümüyle yerine geçeceğini öngörmektedir. Arı ürünleri sadece hastalıklarla mücadele eden bir ajan olmayıp, balık hastalıkları ile mücadelede kullanılan diğer antibiyotik ve ilaçların yan etkilerini ortadan kaldıran koruyucu görevi de görmektedirler.

Balıklarda hemen hemen tüm patojen bakteri türleri ile mücadelede kullanılan en yaygın antibiyotik türü olan oksitetrasiklinin yoğun dozda ve tekrarlı kullanımı balıklarda büyümeyi yavaşlatan oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres balık metabolizmasında bulunan oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanırken bu dengeyi tekrar sağlamak için enzimatik antioksidan savunma sistemi devreye girmektedir. Oksidatif dengenin tekrar sağlanamaması durumunda yüksek düzeyde peroksidasyon ortaya çıkarak doku ve hücrelerde hasar oluşturmaktadır. Buna karşın, oksitetrasiklin tedavisi ile eşzamanlı olarak yem katkısı olarak propolis verilmesi balıklarda oksidatif strese karşı koruyucu olup ilaç toksisitesine karşı önleyici rol oynamaktadır (17). Benzer şekilde zirai kimyasallardan ve zehirli elementlerden etkilenen balıkların tedavi



edilmesi ve korunmasında da propolis etkin bir koruyucudur (18). Özellikle akarsular ile etkileşim halinde olan toprak, beton havuz ve göller gibi alanlarda su ürünleri yetiştiriciliği yapılırken karşılaşılabilen önemli bir sorun, tarım alanlarında kullanılan zirai kimyasalların akarsular aracılığı ile balık üretim alanlarına taşınmasıdır. Bunun yanında sanayi atıkları ile doğal sulara karışan bir diğer kontaminant olan arsenik üretim alanlarına ulaşarak, balıklarda oksidatif strese neden olmaktadır (19). Tarımsal üretimde kullanılan fungusit türevi zirai ilaçlar, cypermethrin türevi pestisitler ve malathion türü insektisitler balıkların özellikle beyin, böbrek ve karaciğerinde doku hasarına neden olmakta ve bu kimyasallara maruz kalan balıkların toplu ölümü ile sonuçlanan yüksek ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (20). Bu tür zehirli kimyasalların suçul organizmalara verdiği zararın önlenmesinde yaygın olarak kullanılan sentetik polifenoller hem pahalı hem de kullanımı özel alan ve uzmanlık gerektiren maddeler olarak değerlendirilmektedir. Ancak arı sütü, bal, polen ve propolis gibi doğal polifenol yönünden oldukça zengin olan arı ürünleri balıklarda zirai kimyasallar ve arsenikten kaynaklanan oksidatif stresin önlenmesi ve oksidatif dengenin korunmasında hem yüzde yüz doğal hem de düşük maliyetli alternatifler olarak ortaya çıkmaktadır (21). Organik balık yetiştiriciliğinde uzmanlaşan birçok üretici, günümüzde balık ve arı üretimini birlikte yürütmektedirler.

Arı ürünlerinin su ürünlerinde kullanımı yetiştiricilik faaliyetleri ile sınırlı kalmamaktadır. İnsan tüketimine sunulan su ürünlerinin patojen mikroorganizmalardan doğal yollarla korunması, işleme sırasında oluşan protein denatürasyonunun ve besinsel değer kaybının önlenmesi, balık filetolarında mezofil (sıcak ortamda üreyen) ve psikrofil (soğuk ortamda üreyen) bakteri sayılarının azaltılması ve işlenmiş su ürünlerinin raf ömürlerinin uzatılması amacıyla propolis, polen ve arı ekmeği kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarda *Salmonella* sp, *Vibrio* sp, *Staphylococcus aureus* ve *Boletus aereus* türü bakterilerin işlenmiş su ürünleri üzerinde gelişimi, propolis ve arı ekmeği ekstraktı uygulanması sonucu tamamen önlenmekte ve raf ömürleri altı günden kırkbeş güne kadar arttırılabilmektedir (22). Dünya genelinde işlenmiş su ürünlerinin yaklaşık dörtte birlik kısmının mikrobiyal aktivite oluşumu nedeniyle tüketilmeden imha edildiği göz önüne alındığında arı ürünlerinin doğal patojen önleyici olarak kullanımının, su ürünleri ekonomisine yaptığı katkının önemi daha net anlaşılabilecektir. Bunun yanında arı ürünleri kullanılarak işlenen su ürünlerinin görünüm, koku, tat ve besinsel değerlerinde de önemli iyileşmeler görülmekte ve tüketici tercihlerini olumlu yönde etkilemektedir.

Arı ürünlerinin su ürünleri alanında kullanımı henüz yeterli düzeye ulaşmamış olup, bu alanda yürütülen bilimsel çalışmalar oldukça umut verici sonuçları rapor etmektedir. Sayıları az olsa da su ürünleri alanında kullanıma özelleşmiş ticari arı ürünleri pazara sunulmakta ve bilimsel araştırmalarla artan bilinçlenme sonucunda su ürünleri üreticileri tarafından kullanımı artmaktadır. Su ürünleri üretim ve işleme sektöründe ihtiyaç duyulan ve halen yaygın olarak kullanılan birçok sentetik terapötik ajanların yerini alması muhtemel arı ürünleri, doğal ve organik olma özellikleri ile çok yakın bir gelecekte su ürünlerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak karşımıza çıkacaktır.

Kaynaklar

- 1) **Yücel, B., Topal, E., Kosoglu, M.** 2017. Bee products as functional food. Superfood and Functional Food: (Chapter 2) ISBN: 978-953-51-5020-6. INTECH Pub, 15-33.
- 2) **Cristea, V., Antache, A., Grecu, I. Docan, A., Dediu, L., Mocanu, M.C.** 2012. The use of phytobiotics in aquaculture. *Lucrări Ştiinţifice–Seria Zootehnie*, 57: 250-5.
- 3) **Dotta, G., de Andrade, J.I.A., Gonçalves, E.L.T., Brum, A., Mattos, J.J., Maraschin, M., Martins, M.L.** 2014. Leukocyte phagocytosis and lysozyme activity in Nile tilapia fed supplemented diet with natural extracts of propolis and *Aloe barbadensis*. *Fish Shellfish Immun*, 39(2): 280-4.



- 4) **Abbass, A.A., El-Asely, A.M., Kandiel, M.M.** 2012. Effects of dietary propolis and pollen on growth performance, fecundity and some hematological parameters of *Oreochromis niloticus*. *Turk. J. Fish Aquat Sci*, 12: 851-9.
- 5) **El-Asely, A.M., Abbass, A.A., Austin, B.** 2014. Honey bee pollen improves growth, immunity and protection of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) against infection with *Aeromonas hydrophila*. *Fish Shellfish Immun*, 40(2): 500-6.
- 6) **Šegvić-Bubić, T., Boban, J., Grubišić, L., Trumbić, Ž., Radman, M., Perčić, M., Čož-Rakovac, R.** 2013. Effects of propolis enriched diet on growth performance and plasma biochemical parameters of juvenile European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) under acute low-temperature stress. *Aquaculture Nutrition*, 19(6): 877-85.
- 7) **Velotto, S., Vitale, C., Varricchio, E., Crasto, A.** 2011. Effect of propolis on the fish muscular development and histomorphometrical characteristics. *Acta Veterinaria Brno*, 79(4): 543-50.
- 8) **Fuat Gulhan, M.** 2016. Comparison of the effects of propolis and pollen extracts in the same concentrations on some biochemical and hematological parameters in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Survey in Fisheries Sciences*, 3(1): 1-8.
- 9) **Deng, J., An, Q., Bi, B., Wang, Q., Kong, L., Tao, L., Zhang, X.** 2011. Effect of ethanolic extract of propolis on growth performance and plasma biochemical parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Physiol Biochem*, 37(4): 959-67.
- 10) **Gunathilaka, G., Hur, Y.K., Lim, S.J., Lee, K.J.** 2015.. Effects of Dietary Supplementation of Two types of propolis on growth performance, feed utilization, innate immunity and disease resistance of olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 18(4): 367-72.
- 11) **Zhang, G., Gong, S., Yu, D., Yuan, H.** 2009. Propolis and *Herba Epimedii* extracts enhance the non-specific immune response and disease resistance of Chinese sucker, *Myxocyprinus asiaticus*. *Fish Shellfish Immun*, 26(3): 467-72.
- 12) **Cuesta, A., Rodríguez, A., Esteban, M.Á., Meseguer, J.** 2005.. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish Shellfish Immun*, 18(1): 71-80. doi:10.1016/j.fsi.2004.06.002.
- 13) **Jiang, J., Zheng, Z., Wang, K., et al.** 2015. Adjuvant immune enhancement of subunit vaccine encoding pSCPI of *Streptococcus iniae* in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *International journal of molecular sciences*, 16(12): 28001-3.
- 14) **Han SM, Lee KG, Park KK, et al.** 2013. Antimicrobial activity of honey bee venom against select infectious fish pathogens. *North American Journal of Aquaculture*, 75(3): 445-8.
- 15) **Tukmechi, A., Ownagh, A., Mohebbat, A.** 2010. In vitro antibacterial activities of ethanol extract of iranian propolis (EEIP) against fish pathogenic bacteria (*Aeromonas hydrophila*, *Yersinia ruckeri* & *Streptococcus iniae*). *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(4): 1086-92.
- 16) **Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M.** 2013. Propolisin hayvancılık, tarım ve gıda teknolojisinde kullanımı. *Hasad*, 34: 58-65.
- 17) **Enis Yonar, M., Mişe Yonar, S., Silici, S.** 2011. Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.). *Fish Shellfish Immun*, 31(2): 318-25.
- 18) **Ferreira, D., Rocha, H.C., Kreutz, L.C., et al.** 2013. Bee Products Prevent Agrichemical-Induced Oxidative Damage in Fish. *Plos One*, 8(10): e74499. doi:10.1371/journal.pone.0074499.
- 19) **Talas, Z.S., Gulhan, M.F., Erdogan, K., et al.** 2014. Antioxidant effects of propolis on carp *Cyprinus carpio* exposed to arsenic: biochemical and histopathologic findings. *Dis Aquat Organ*, 108(3): 241-249.
- 20) **Kakoolaki, S., Talas, Z.S., Cakir, O., et al.** 2013. Role of Propolis on Oxidative Stress in Fish Brain. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4(2): 153-8.
- 21) **Kandiel, M.M.M., El-Asely, A.M., Radwan, H.A., et al.** 2014. Modulation of genotoxicity and endocrine disruptive effects of malathion by dietary honeybee pollen and propolis in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Advanced Research*, 5(6): 671-84.
- 22) **Gibriel, A., Abdeldaiem, M., Ali, H.** 2016. Use of the Ethanolic Extract of Bee Pollen (Bee



Bread) and Gamma Irradiation for Keeping the Quality of Silver Carp (*Hypophthalmichthys Molitrix*) Fish Patties. Arab Journal of Nuclear Sciences and Applications, 49(2): 140-50.



BAL ARISI ÜRÜNLERİ KİMYASAL BİYOLOJİK VE TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİ

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Zir. Yük. Müh. Olgay Kaan TEKİN
Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, T.Biyoteknoloji ABD, Kayseri
olgaykaan@gmail.com

BAL

Bal, bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımları salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının bal arısı *Apis mellifera* tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirilerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı doğal bir üründür (1). Balın floral orijini; renk, su aktivitesi, şeker içeriği gibi fizikokimyasal özellikler ile toplam fenolik madde ve fenolik madde kompozisyonu, aminoasit ve protein içeriği, uçucu madde kompozisyonu gibi biyokimyasal özellikleri ile antioksidan-antiradikal ve mikrobiyolojik aktivite gibi biyolojik özelliklerinden sorumludur. Bal orijinine göre çiçek ya da salgı balı olarak tiplendirilmektedir (2). Çiçek balı çiçeklerin nektarından elde edilirken, salgı balı ülkemizde *Pinus brutia* gibi ağaçlar üzerinde yaygın olarak yaşayan *Homophlebus helenicus* isimli koşnillerin hazım atıklarından elde edilmektedir.

Balın kimyasal yapısı

Botanik orijinine göre balın tadı ve rengi değişebilmektedir, örneğin yüksek fruktoz içeriğine sahip olan bal (akasya balı) yüksek glukoz içeriğine sahip olana göre daha tatlıdır (2). Balın katı maddesinin % 82-85'i karbonhidratlardan oluşmaktadır. Balda bulunan temel şekerler glukoz ve fruktozdur (3). Balda fruktoz ve glukozla ilaveten en az 12 disakkarit bulunmaktadır. Bunlar; sakkaroz, maltoz, izomaltoz, nigeroz, turanoz, maltuloz, lökroz, kojibioz, neotrehalaz, gentibioz, laminariboz ve izomaltulozdur (4). Balda iz miktarda tetra ve pentasakkaritler de izole edilmiştir. Salgı balları çiçek balları ile kıyaslandığında salgı ballarında melezitoz ve rafinoz gibi trisakkaritler daha yüksek miktardadır (2).

Balın azot içeriği oldukça düşük olup ortalama % 0.4 tür. Balda bulunan toplam azotun % 40-65'i doğal proteindir. Azotun geri kalanı sadece iz miktarda bulunan serbest aminoasitlerden türevlenmektedir. Bu serbest amino asitlerden yoğun olarak bulunanlar; prolin, glutamik asit, alanin, fenilalanin, tirozin, lösin ve izolösindir (4). Balda bulunan nişasta ya da glikojeni daha küçük birimlere parçalayan ve balın kalitesinin ölçümünde kullanılan diastaz (α ve β amilaz), sakkarozu glukoz ve fruktoza parçalayan invertaz (sukraz, sakkaraz, glukosidaz) ile glukozdan glukonik asit ve hidrojenperoksit üreten glukoz oksidaz enzimleri balın temel enzimleridir. Diastaz enzimi bala ısıtma işlemi uygulanmasının belirlenmesinde kullanılan bir belirleyicidir. Glukozun glukonolaktona çevrilmesinden sorumlu olan glukoz oksidaz balda bulunan dominant asit olan glukonik asitin oluşumundan sorumludur. Bal arısı tükürüğü, önemli oranda amilaz ve glukoz oksidaz içermektedir (4).

Balda bulunan asitler, kuru maddenin % 0.5 inden sorumludur ve balın tat karakteristiğine katkıda bulunur. Balda bulunan organik asitlerin, glukonik, formik, asetik,



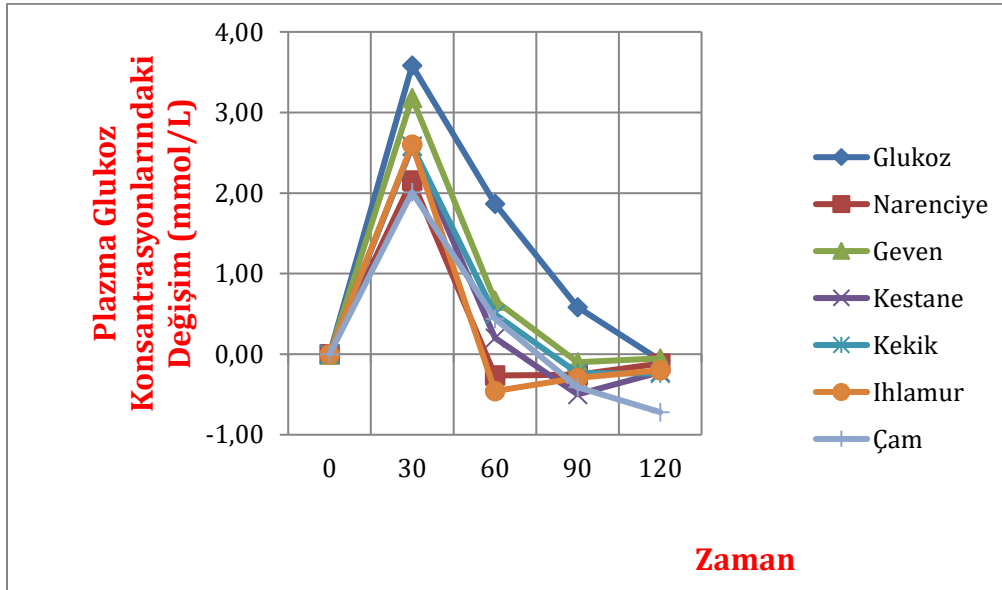
butirik, laktik, okzalik, sitrik, suksinik, tartarik, maleik, malik, piroglutamik, pirüvik, alfa-ketoglutamik, glikolik, alfa ya da beta gliserofosfat ve glukoz 6 fosfat olduğu rapor edilmiştir (3). Balın asitliği mikroorganizmalara karşı stabiliteyi sağlamaktadır. Glukonik asit balda diğer asitlere göre en fazla oranda bulunan asittir ve glukoz üzerine etki eden bir enzim aktivitesiyle üretilmektedir. Glukonik asit dışında balda bulunan diğer asitlerin kaynağı bilinmemekle birlikte nektardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (5).

Bal düşük miktarda vitamin ve mineral içerir. Balda potasyum, sodium, kalsiyum, magnezyum, demir, bakır, klorin, fosfor ve sulfur gibi mineraller tespit edilmiştir. Balda bulunan vitamin ve mineraller günlük tavsiye edilen (RDI; Recommended Daily Intakes) % 10'undan daha azdır (5). Farklı monofloral ballar farklı miktarda mineral içermektedir. Balın içerdiği iz elementlerden besleyiciliği açısından özellikle çocukların beslenmesinde (1-15 yaş) krom, manganez ve selenyum önem taşımaktadır. Kükürt, bor, kobalt, flor, iyot, molibden ve silikon da beslenme için önemlidir. Bunların dışında bal 0.3-2.5 mg/kg kolin ve 0.06-5 mg/kg asetilkolin içerir (Heitkamp, 1984). Kolin, kardiyovasküler ve beyin fonksiyonları, hücrel membran kompozisyonu ve tamiri için gerekli iken asetilkolin nörotransmitter olarak iş görmektedir (2).

Balın nem içeriği % 12-27 arasında değişebilir, ancak genel olarak % 18-20 arasındadır. Balın yüksek ozmotik basınç ve düşük nem içeriğine sahip olması bakteri gelişimini önler. Balın su aktivitesi 0.5-0.6 arasında olup çoğu bakteri ve fungusun yaşayamayacağı seviyededir (5).

Balın besleyici değeri yanında 100 g bal 1320 kilojoule enerji sağlarken 100 g çay şekeri 1600 kilojoule enerji sağlamaktadır. Çay şekerinin 100 gramında 100 g karbonhidrat bulunurken balda 82.1 g civarındadır (6).

Balın şeker kompozisyonu floral kaynağına göre değiştiği için balın glisemik indeksinin de floral kaynağına göre değişebileceği düşünülmektedir. Balda bulunan monosakkaritlerin özellikle glukoz ve fruktozun glisemik indeks değerleri arasında önemli farklılıklar vardır. Fruktozun glisemik indeksi 23 tür. Bir şekerin glisemik indeksi glukozun şeker molekülündeki diğer monosakkaritlere molar oranı temelinde öngörülmektedir. Bu nedenle maltozun (glikoz+glikoz) skoru 100 civarında iken sakkarozun sadece 61'dir. Glukoz ve fruktoz karışımından oluşan balın da glisemik indeks değerleri arasında farklılıklar olacağı açıktır (7).



Şekil 1. Farklı monofloral balların glisemik indeks değerleri (Silici,TUBİTAK 112S549)

Balın terapötik özellikleri



Bal, antik çağlardan beri, birçok kültür tarafından tedavi amaçlı kullanılmıştır. Enfekte yaraların tedavisinde en az 2000 yıldır kullanıldığı Dioscorides'in kayıtlarından anlaşılmaktadır. Günümüzde balın tedavi edici amaçlı kullanımı konusuna artan bir ilgi söz konusudur. Tedavi edici (terapötik) amaçlı olarak balın; ülserlerin, yara ve yanık sonucu oluşan deri infeksiyonlarının ve yatak yaralarının tedavisinde yararlanılmaktadır (8, 9). Balın sadece bakterilere değil aynı zamanda virüs, mantar ve parazitlere karşı olan inhibe edici özelliklerini bildiren çalışmalar mevcuttur (10, 11). Balın antibakteriyel aktivitesi ile ilgili ilk laboratuvar ve klinik çalışmaları Avustralya ve Yeni Zelanda'da yetişen *Leptospermum scoparium* ve *Leptospermum ericoides* adlı bitkilerden elde edilen manuka balı üzerinde yapılmıştır (12). Manuka balının, aerob, anaerob, gram negatif ve pozitifler olmak üzere yaklaşık 60 değişik bakteri türüne karşı antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmektedir (13).

Balın; şeker konsantrasyonuna bağlı yüksek ozmolarite, düşük su aktivitesi, düşük pH, hidrojen peroksit üretimi gibi karakteristik özellikleri antibakteriyel aktivitesinden sorumludur (8, 14). Baldaki en önemli antibakteriyel bileşik, arıların hipofaringeal bezlerinde üretilen glikoz oksidaz enziminin baldaki glukozu okside etmesi sonucu oluşan ve inhibin faktör olarak da tanımlanan hidrojen peroksittir (15). Bazı bitkilerin polenlerinden kaynaklanan katalaz enziminin hidrojen peroksiti inaktive ettiği ballarda antibakteriyel etkinin devam ettiği görülmüştür (16). Polifenoller, fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit) ve onların türevleri (metil syringate), aromatik asitler ve flavonoidler, glukonik asit gibi dissosiyasyon olmayan organik asitler ve son zamanlarda Maillard reaksiyonu ürünlerinin de balın antibakteriyel aktivitesinde etkili olduğu ortaya koyulmuştur (15, 17). Lizozim ve uçucu bileşiklerin de bakteri inhibisyonunda rolü olduğu bildirilmektedir (18). Bu bileşiklere non-peroksit bileşikler denilmektedir. Manuka balının antibakteriyel aktivitesinin non-peroksit bileşiklerden kaynaklandığı bildirilmektedir (19). Koyu renkli balların antibakteriyel aktivitesinin açık renkli ballara göre daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu sonucun koyu renkli ballarda daha fazla bulunan fenolik bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (15).

Balın antibakteriyel etki gösterdiği bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* (12), *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (8), *Enterobacter cloaca*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Helicobacter pylori* 'nin (20); mantarlar arasında ise *Candida xerosis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve *Rhodotorula rubrum* 'nın (20) yer almıştır.

Balda anti- bakteriyel aktivitedeki keskin düşüş ilk 3-6 ayda meydana gelmektedir (21). 78 °C'de 15 dakika ısı işlemi uygulanan ballarda antibakteriyel aktivitenin büyük oranda azaldığı kaydedilmiştir (22).

Bundan başka balın immun sistemi aktive ettiği, kanser ve metastaza karşı koruyucu özellik gösterdiği bildirilmektedir (21). Balın antioksidan özelliği nektarın toplandığı bitkisel kaynağa, mevsimsel ve çevresel faktörlere bağlıdır (23). Bala antioksidan özelliği sağlayan bileşikler; flavonoidler (apigenin, pinobanksin, pinosembrin, kaempferol, galangin, luteolin, hes- peretin vb.) ve fenolik asitler (kafeik, ferulik, ella- gik, klorogenik asit vb.) gibi polifenoller, tiamin, riboflavin, α - tokoferol, askorbik asit gibi vitaminler, salisilik asit, sülfidril grupları, karotenoid türevleri, glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler, organik asitler (glukonik, sitrik, malik asit), Maillard reaksiyonu ürünleri, amino asitler ve proteinlerdir (15, 24, 25). Ayrıca yapay balın antioksidan aktivitesinin doğal ballara göre çok düşük olduğu bildirilmiştir (15).

ARI SÜTÜ

5-15 günlük işçi arıların yutak üstü salgı bezlerinden salgıladıkları bir üründür. Jel halinde akıcı kıvamda, kremsi-beyaz renktedir. Tadı ekşi ve kokusu keskin fenolik yapıdadır.



Yoğunluğu 1.1 g/cm³ olup kısmen suda çözünbilmektedir. Memeli hayvanların memesinde oluşan süt ile ilgisi olmadığı halde yavru beslenmesinde kullanılması ve süte benzeyen görünümü sebebiyle Türkçe’de süt diğer dillerde ise kraliyete ait besin (İngilizce: Royal jelly) olarak adlandırılmaktadır. Arı sütü ana arının besini olup, besin değeri oldukça yüksektir. Ana arı ve işçi arılar yumurtadan (dölllenmiş yumurta) çıktıklarında aynı genetik yapıya sahip olmalarına rağmen, larva döneminde farklı oranda ve sürede arısütüyle beslenmeleri yapılarının farklılaşmasına neden olmaktadır. Sadece altı günlük bu farklı beslenme sonucunda ana arı hastalıklara direnç kazanmakta, günde kendi ağırlığının iki katı kadar (1500-3000) yumurta üretebilmekte ve altı yıl kadar yaşamaktadır. Diğer işçi arılar ise kısır dırlar, dişi oldukları halde yumurta bırakamazlar ve sadece iki ay yaşarlar. İki birey arasındaki bu derece farklılaşma sadece arı sütü ile beslenmelerinden kaynaklanmaktadır. Arı sütü; işçi arıların yutak bezlerinden salgılanan bir bal emülsiyonudur. Kraliçe arının besini olup, besin değeri son derece yüksektir. Tüm yaşamı boyunca arısütü ile beslenen kraliçe arının ömrünün uzunluğuna da buna en önemli işarettir (26).



Şekil 4. Arı sütü üretiminde kullanılan ana arı yüksükleri

Arı sütünün kimyasal yapısı

Arı sütünün yapısında; % 66 su, %12.34 protein, % 5.46 yağ, %12.49 şeker, % 0.82 mineraller, % 2.84 diğer bileşenler bulunmaktadır. Taze (fresh) arı sütü % 60-70 nem, % 12-15 ham protein, % 3-6 yağ, % 10-16 karbonhidrat, %1.5 mineral tuzlar ile vitaminleri içermektedir. Ayrıca; 10-HDA (10 hidroksil-2 dekenoikasit) gibi bağışıklık sistemi düzenleyici, antibakteriyel protein, yağ asitleri, peptitler gibi çok sayıda biyoaktif maddeler de içermektedir (26-28), antibakteriyel ve antioksidan maddeler, iz miktarda C vitamin vardır. A,D,E,K vitaminleri arısütünde bol miktarda bulunur (29). Liyofilize örnekler; % 5’ten daha az su, % 27-41 protein, % 22-31 karbonhidrat ve % 15-30 lipid içerirler (27-30). Arı sütünde ortalama olarak 7.30 mg/g serbest amino asit bulunmaktadır. En fazla bulunan serbest amino asitler ise prolin, lizin, β-alanin, fenilalanin, aspartikasit ve serin’dir (31). Arı sütündeki lipitler, proteinden sonra ikinci önemli maddelerdir. Ayrıca % 80-85 yağ asidi, % 4-10 fenoller, % 5-6 vakslar, % 3-4 steroller ve % 0.4-0.8 fosfolipitler, arısütünde bulunan lipitlerdir (26). Arı sütünün gaz kromatografi analizinde 26’dan fazla yağ asidi belirlenmiştir. Bunlardan başlıcaları; nonanoik, kaprik, undekanoik, tridekanoik, laurik, miristoleik, palmitik, palmitoleik, stearik, linoleik ve araşidoneik asitlerdir. Arı sütünün sağlık üzerine etkisini oluşturan maddeler yağasitlerinden oluşmaktadır (31). Yağasidi fraksiyonunun % 32’si trans-10-hidroksi-2-dekenoik asitten (10-HDA), % 24’ü glukonikasit, % 22’si 10-hidroksidekanoik asid (HDAA), % 5’i dikarboksilikasitler ve diğer yağ asitlerinden oluşur (30). 10-HDA ve HDAA, arısütünün özel bileşenleridir (27, 30, 31). Arı sütü; fruktoz, glukoz ve sakaroz gibi 3



önemli karbonhidrat ve izmiktardamaltöz, trehaloz, melibioz, riboz ve erloziçerir (26). Arı sütünde esas olarak K, P, S, Na, Ca, Al, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn, izmiktarda (0.01-1 mg/100 g) ise Ni, Cr, Sn, W, Sb, Ti ve Bi bulunur. Sodyum içeriği 11.0 – 14.0 mg/100 g arasındadır (32). Arı sütünde iz miktarda C vitamini vardır. A, D, E, K vitaminleri de arı sütünde bol miktarda bulunur (31). Arı sütündeki fenoliklerin çoğu flavonoid formundadır (33). Arı sütünde bulunan temel flavonoidler (quersetin, kamferol, galangin ve fisetin), flavanonlar (pinosembrin, naringin ve hesperidin) ve flavonlardır (apigenin, akasetin, krisin ve luteolin) (30). Arı sütünün kalitesi içerdiği 10-HDA oranına göre ölçülür. Bu değerler ürünün elde edildiği bölgeler, uygulanan teknikler vs. gibi etkenlere bağlıdır. 10-HDA oran ortalaması dünyada 1.4 ile 1.8 aralığında değiştiği bildirilmektedir. Türkiye'de resmi standart (TSE) olarak da aynen bu aralık kabul edilmiştir. HDA-10 oranının 1.8 üzerindeki değerleri ise yüksek kalite anlamına gelmektedir. Dünya genelinde üretimin yüzde 15-20'si kadarı 1.8 üzeri kalitededir. Bu kalite çok ender olarak 2.4'e kadar çıkabilmektedir. Diğer arı sütü asitlerinin farmakolojik özellikleri bilinmemektedir. Arı sütünde bulunan şeker içeriği, besleyici arılar için uyarıcı etki yapmakta ve daha fazla arı sütü üretimi için teşvik edici rol oynamaktadır. Koloni başına aşıl原因 larva sayısı arttıkça, yüksük başına üretilen arı sütü miktarı azalmaktadır. Ana arı yüksük sayısı arttıkça, arı sütünde yer alan önemli yağ asitlerinden 10-HDA (10-hidroksi-2-dekenoik asit) düzeyi azalmaktadır (30).

Arı sütünün farmakolojik ve terapötik özellikleri

Arıdan elde edilen bir gıda ürünü olan arı sütü; sadece besleyici değere değil, aynı zamanda fonksiyonel ve biyolojik değere de sahiptir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral gibi önemli etkilere sahiptir. Arı sütü, faydalı etkilerinden dolayı farklı gıdalara katkı olarak da kullanılabilir. Arı sütünde ki proteinler albumin proteinlerdir ve bu sayede arı sütünün antioksidatif (34), bağışıklık sistemi düzenleyici (35), antibakteriyel (36), antiinflamatuvar (37), yorulma önleyici (38), hipertansif (39), anti-alerjik (35), diyabet önleyici (40), kolajenin artırıcı gibi (41) etkileri vardır.

Arı sütünde temel olarak bulunan 10-HDA'nın (10-hidroksi-2-dekenoik asit) antibiyotik içerdiği, antitümör etkisinin olduğu, antioksidatif, hipoglisemik etkisinin olduğu bilinmektedir. 10-HDA'nın antibiyotik etkisi *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda arı sütünün 0.50 mg ve 1.00 mg miktarlarının bakteri gelişimini inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca bazı antibiyotiklere kıyasla bakteriler üzerinde daha etkili olduğu gözlenmiştir (26, 30). Arı sütündeki protein ve fenolik fraksiyonlar, onun yüksek antioksidan aktivitesinden sorumludur. Flavonoidler; antibakteriyel, antiviral, anti-inflamatuvar, antialerjenik, kalp koruyucu, enzimatik kahverengileşmeyi önleyici, vasodilatör (damarların genişlemesi) etkileri vardır (26). Ayrıca trombosit (kan pulcukları) çoğalmasını yok etmektedir (33). Arı sütü doğal hormonlar, mineraller, B vitaminleri, folik asit, yağ asitleri, vücutta eksikliği Parkinson, Alzheimer ve benzeri diğer sinir sistemi hastalıklarına sebep olan asetilkolin maddesi, amino asitler, proteinler, yağlar ve karbonhidratlar bakımından zengindir. Doku yenilenmesinde ve büyümesinde rolü olan aspartik asit içermektedir. Ayrıca antibakteriyel ve antivirütik, besleyici ve yaşlanmayı önleyici etkileri vardır. Hormonları ve metabolik fonksiyonları düzenlediği ve normalleştirdiği, insanın yaşı ilerledikçe bozulan hücre yenilenmesine yardımcı olmaktadır (26).

PROPOLİS



Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyal, su geçirmez ve ısı yalıtan özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korur. Bu reçineli madde bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pelet haline getirilir ve kovana taşınır. Propolis, toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından transforme edilmesinden dolayı güçlü ve yapışkan bir özellik kazanmıştır. Propolis kelimesi Yunanca “şehrin korunması” anlamına gelir (42). Propolis bal arıları kolonisinin hastalıklardan korunması, kovan duvarları ve petek gözlerinin kaplanarak hijyenik bir yaşama ortamı sağlanması, kovan içerisinde ölen canlıların kokuşmasının önlenmesi için kaplanması ve kovan giriş deliğinin küçültülmesi gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır. Propolisin ilaç olarak kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. Mısırlılar ölülerini mumyalarken, Yunan ve Romalı doktorlar antiseptik ve yara iyileştirici olarak propolis kullanmışlardır. Inkalar propolisi antipiretik bir ilaç olarak önerirken 17. yüzyılda Londra farmakopesinde propolis, resmi bir ilaç olarak listelenmiştir (43). Propolisin saf ya da başka doğal ürünlerle kombine bir şekilde kozmetik ve sağlık ürünlerinde kullanımı günümüze kadar devam etmiştir. Araştırmacılar son yıllarda daha çok propolisin kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri ile ilgilenmişlerdir (44-47).

Propolisin rengi yeşilden kırmızı ve kahverengiye kadar değişir ve karakteristik bir kokusu vardır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer. Soğukta kırılğan ve sert, sıcakta ise yapışkandır. Genel olarak doğal yapısında % 30 mum, % 50 reçine ve bitkisel balsam, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen, ve diğer maddeler vardır (48). Propoliste 300 den fazla komponent tanımlanmıştır ve kompozisyonu bitki kaynağı ve lokal floraya göre değişiklik göstermektedir (44, 49). Bununla birlikte Avrupa kavak propolisi, Brezilya yeşil ve kırmızı propolisleri gibi bazı propolis tiplerinin kimyasal yapısı iyi aydınlatılmış ve standardizasyonu sağlanmıştır (50).

Propolisin kimyasal yapısının aydınlatılmasında HPLC-DAD, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS gibi çok sayıda kromatografik alet kullanılmış olmakla birlikte propolisin polar yapısı gereği (molekül yapısında genelde OH⁻ grupları içerir) HPLC-DAD ve HPLC-MS’in iyi sonuç verdiği bildirilmektedir. Çok sayıda araştırma ise GC-MS ile yapılmıştır (50-53).

Propolisin kimyasal yapısı

Propolisin kimyasal yapısı, toplandığı bitki kaynağına göre değiştiğinden farklılık gösterir. Yapılan araştırmalarda özellikle karasal iklim bölgelerinde *Abies* spp. (köknar), *Acer* spp. (Akçaağaç), *Alnus* spp. (kızılağaç), *Betula* spp. (Huş), *Castanea sativa* (kestane), *Eucalyptus* sp. (ökaliptus), *Corylus* sp. (findık), *Pinus* spp. (çam), *Populus* spp. (kavak), *Quercus* spp. (meşe), *Prunus* spp. (erik), *Salix* spp. (söğüt), *Tilia* sp. (ıhlamur) ve *Ulmus* spp. (karaağaç) propolisin botanik kaynakları olarak gösterilmektedir (46). Ülkemiz zengin fitocoğrafik yapısı nedeniyle bu bitkilerin geniş doğal yayılış alanlarına sahiptir. Bu nedenle araştırmacılar Türkiye’de üretilen propolisin kimyasal yapısını aydınlatmaya çalışmışlardır. Bu araştırmalardan birinde, Kartal vd. Ankara (Kazan) ve Muğla (Marmaris) yörelerinden toplanan propolis örneklerinin GC-MS ile kimyasal analizini yapmış, örneklerde 24 farklı bileşik tespit etmişlerdir (54).



Şekil 2. Kovan üst bezinde propolis (Foto: S.Silici)

İki örnekte de kavak propolisinin bileşenleri olan flavonoid aglikonlar tespit edilmezken, isopimarik asit, androstan-1,17 dimetil -17-hidroksi-3-on, docosa-8,14-diyn-cis-1,22 diol ve thunbergol Kazan örneğinin, kafeik asit izomerleri, abietik asit, dehidroabietik asit ve izopimarik asit ise Marmaris örneğinin aktif bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada, Kazan örneğinden elde edilen analiz sonuçlarına göre, botanik orijini tahmin edilemezken, Marmaris örneğinin botanik orijininin *Pinus brutia* L. (çam propolisi) tomurcuk salgıları olabileceği bildirilmiştir. Bir başka araştırmada, Gencay ve Sorkun Doğu Anadolu (Kemaliye-Erzincan) yöresinden toplanan 30 propolis örneğinin mikroskopik analizlerini yaparak 32 farklı bitki familyası tespit etmişler ve Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Salicaceae ve Scrophulariaceae familyalarına ait türlerin polenlerinin örneklerde yoğun olarak bulunduğunu vurgulamışlardır (55). Farklı coğrafik orijinli propolislerle ilgili Sorkun vd.'nin yaptığı bir araştırmada, Bursa, Erzurum (Aşkale), Gümüşhane (Söğütağıl) ve Trabzon (Çağlayan) yörelerinden toplanan propolis örneklerinde GC-MS ile kimyasal analiz yapılmıştır (56). Trabzon ve Gümüşhane örneklerinin benzer kimyasal kompozisyona sahip olduğu ve temel bileşenlerin aromatik ve alifatik asitler ve esterleri ile ketonlar olduğu görülmüştür. Erzurum propolisinin ise, farklı bir kimyasal kompozisyona sahip olup aromatik asit esterleri ve alkollerin temel bileşenler olduğu ve diğer örneklerden daha fazla aminoasit içerdiği bildirilmiştir. Bursa örneğinde ise, flavanon, aromatik asit ve esterleri, terpenoidler, flavonlar ve ketonların temel bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda, Popova vd.'nin Türk propolisinin antibakteriyel aktivitesi ile kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu belirledikleri araştırmada, *Populus nigra* (kara kavak) ve *P. euphratica* önemli propolis kaynakları olarak gösterilmiştir (50). Bal arısı ırklarının propolis üretiminde önemini vurgulayan Silici ve Kutluca'nın yaptığı ve aynı bölgede üç farklı bal arısı ırkı tarafından toplanan propolisin kimyasal kompozisyonu ve antibakteriyel aktivitesinin belirlendiği araştırmada, *A. mellifera caucasica* (Kafkas arısı) tarafından toplanan propolis örneğinin *A. m. anatolica* ve *A. m. carnica* tarafından toplanan propolis örneklerine göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir (57). Silici vd. tarafından yapılan, farklı bölgelerden toplanan Türk propolisinin bitki orijini için fitokimyasal ipuçları ve antibakteriyel aktivitenin değerlendirildiği araştırmada, propolisin ana bitki kaynaklarının *Populus alba*, *Populus tremuloides* ve *Salix alba* olduğu gösterilmiştir (58). Uzel vd. ise 4 farklı Propolisin kimyasal kompozisyonunu ve antimikrobiyal etkinliğini tespit etmişlerdir (59).

Velikova vd. ise; bir Bulgar iki Türk propolisini GC-MS ile incelediklerinde kimyasal kompozisyonların benzerlik gösterdiği ve muhtemelen kavak propolisi özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir (60). Örnekler özellikle kafeik asit ve ferulik asit bakımından zengin



bulunmuştur. Ayrıca örnekler antibakteriyel, antifungal ve sitotoksik aktivite göstermiştir. Benzer şekilde Mohammadzadeh vd. Tahran propolisinin yapısını GC-MS ile incelemiş ve pinobanksin, pinobanksin-3 asetat, pinosembrian, pinostrobin flavanonları ile krisin ve galangin gibi flavonların bulunmasından dolayı İran propolisinin botanik kaynağının kavak olabileceği rapor edilmiştir (61). Gülçin vd., Erzurum'dan topladıkları propolisin antioksidan özelliğini araştırmışlardır. Propolisin içerdiği toplam polifenol içeriği ile antioksidan özelliği arasında korelasyon belirlemişlerdir. Araştırmada kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit, kuersetin, tokoferol, pirogallol, p-hidroksibenzoik asit, vanillin, p-kumarik asit, gallik ve askorbik asit miktarlarını HPLC ve LC-MS/MS ile tespit etmişlerdir (62).

Propolisinin farmakolojik ve biyoaktif özellikleri

Türkiye'de üretilen kavak propolisinin botanik orjini (50, 58, 63) ve kimyasal analizi (56, 64) araştırmalarla tespit edilmekle birlikte antifungal (65-67), antimikrobiyal (67,68), antioksidan (69-73), antikarsinojenik (74, 75), yara iyileştirici (76), anti-leşmaniyal (77), immunstimulan-bağışıklık sistemini güçlendirici (78-80) aktiviteleri ile diş hekimliğinde (81, 82) hayvan besleme (83, 84) ve gıdada koruyucu (85-87) olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma rapor edilmiştir.

Kavak propolisi dünyanın karasal iklim gösteren pek çok ülkesinde üretilebilmektedir. Popova vd., kavak propolisinin kimyasal karakteristiğini belirlemek üzere farklı ülkelerden 114 örnek üzerinde çalışmışlardır (88). Elde edilen sonuçlara göre iki grup oluşmuştur; Orta ve Güney Avrupa, Türkiye, Suriye ve karasal iklimdeki diğer lokasyonlar (97 örnek) birinci grubu, aynı zondaki *P. nigra*'nın yayılış alanının daha kısıtlı olduğu daha soğuk bölgelere (kuzey ve dağlık bölgeler; Baltık ülkeleri, İngiltere, Ukrayna, Sibirya, Kanada ve İsviçre) ait olanlar da ikinci grubu oluşturmuştur. Bu iki grup fenolik ve flavonoid içeriği bakımından oldukça değişkenlik göstermiştir. Kuzey ve dağlık bölge propolisleri test edilen birinci grup propolislerine göre % 25 fenolik, % 38 flavon ve flavonol, % 17 flavonon/dihidroflavonol bakımından daha düşük değere sahip bulunmuştur. Ancak tüm örneklerin antimikrobiyal aktivitesi arasında önemli farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.

Propolis immunomodulator, antitümör, anti-inflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter gibi çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir (89, 90). Propolisin faydalı biyolojik özellikleri daha çok flavonoidler ve hidroksisinnamik asit türevleri gibi fenolik maddelere atfedilmektedir. Flavonoidler kimyasal yapı ve karakteristikleri birbirinden farklı, güçlü antioksidan, radikal süpürücü ve metal şelatı (kısıpacı) olan polifenolik konjuge aromatik bileşiklerdir (91). Propoliste bulunan en önemli bileşik grubu olarak flavonoidler görülmektedir. Flavonoidler fotosentez yapan hücrelerde bulunurlar ve benzo λ piron türevleridirler. Sekonder bitki metabolitleri olarak bulundukları için insanlar tarafından sentezlenemezler ve bu nedenle insan beslenmesi için önemlidirler (92). Amerika'da günlük flavonoid glikozitlerin alımı günde 1000 ya da 650 mg olarak bildirilmiştir (93). Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise glikonlar olarak ifade edilen flavon ve flavonollerin alımı için önerilen dozun günde 23 mg olduğunu rapor etmektedir (94). Flavonoidler memeli hücrelerinde çok sayıda biyokimyasal etkiye sahiptirler. Ayrıca, *in vitro* çalışmalarda memeli enzim sistemleri ve iletim yollarında önemli etkiye sahip oldukları ispatlanmıştır (95). Flavonoidlerin fizyolojik etkilerinin bir kısmı indirgeyici (elektron transport katalizi, radikal süpürücü etkisi) etkisinden dolayı antioksidan etkilerine atfedilmektedir (96-98).

Propolis ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu *in vitro* ve hayvan deneylerinden oluşmaktadır. Sağlıklı ya da hasta gönüllüler üzerinde yapılan araştırma sayısı yok denecek kadar azdır. Nitekim araştırmacıların önerileri, doğal bir ürünün güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için öncelikle kimyasal yapısının iyi aydınlatılması daha sonra *in vitro* deneyler, hayvan deneyleri ve bu deneylerin sonunda olumlu etkiler gözlemlendiğinde sağlıklı



gönüllüler üzerinde araştırmalar yapılması yönündedir (99). Propolisin farklı biyolojik etkileri ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı dozlar kullanılmıştır; immunomodulator aktivitede; *in vivo* 200 mg/kg (100), *in vitro* 3-300 µg/100 µl ile 50-150 mg/kg (101-102), antitümoral aktivitede 5-100 µg/100µl (103), antibakteriyel *in vitro* 0.4-14.0 % v/v, antifungal *in vitro* 0.4-14.0 % v/v (104), antiviral *in vitro* 5-100 µg/100 µl, antidiyabetik *in vivo* 100-300 mg/kg (105) ve anti-ülseratif *in vivo* 50, 250 ve 500 mg/kg (106) şeklindedir. Fareler ve insanlarla yapılan çalışmalarda propolis olumsuz ya da toksik etkileri görülmemiştir (97,107). Burdock'a göre propolis toksik olmayan bir bileşiktir ve farelerde LD₅₀ değeri 2-7.3 g/kg arasında değişmektedir. Araştırmacı, insanların günde 1, 3 ve 6 mg/kg/gün oranında yaklaşık 70 mg/gün şeklinde güvenle tüketebileceklerini önermektedir (48). Cuesta vd. 6 hafta boyunca günlük propolis tüketiminin mortalite ya da gelişme oranı üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (108). Dünyada farklı orijinli propolislerin alerjik etkisi hakkında çok sayıda araştırma vardır (109-111). Reaksiyonlar genelde kontak dermatit, stomatitis, dudak şişliği, perioral ekzama ve dispne şeklindedir (110). Propolisteki major allerjenler ise orta Avrupa'da orijini kavak olan propolisler için kaffeat esterlerdir. Botanik orijini kavak olmayan propolisler için ise 3- metil 2- butenil, benzil salisilat ve benzil cinnamat'tır (112-114). Alerjik reaksiyonlar daha çok propolisle direk temasta bulunan arıcılarda görülmekte olup, propolisle sık temasta olan arıcılarda sistemik reaksiyon prevalansı % 6.5'tir ve bunların sadece % 2'si anafilaktik reaksiyonlardır (114).

Propolisin ratlarda farklı konsantrasyonlarda tüketiminden sonra (1, 3 ve 6 mg/kg/gün) ve su ve etanolden özütlenen propolisin farklı ekstraktları farklı tüketim zamanlarında (30, 90 ve 150 gün) uygulandığında toplam lipid, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol seviyelerinde önemli değişimler görülmemiş, aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH enzim seviyelerinde de farklılık olmamış ve canlı ağırlık da değişmemiştir (Mani vd., 2006). Kolankaya vd., Türk kestane propolisinin kimyasal içeriğini belirlemiş, alkol sebepli oksidatif strese karşı propolisin etkisini incelemiş ve 200 mg/kg 15 gün boyunca erkek ratlara verilmiştir (115). Alkol verilen grupta HDL düşüp, LDL yükselirken propolis grubunda tam tersi bir durum gözlenmiştir. Propolis grubu ile alkol grubu karşılaştırıldığında, propolis grubunda alkalın fosfataz (ALP) ve AST enzim aktiviteleri düşerken, LDH enzim aktivitesi artmıştır. Araştırmacılar propolisin herhangi bir toksik etkisinin görülmediğini, propolisin dejeneratif hastalıklar ile alkol sebepli oksidatif strese karşı koruyucu role sahip olduğunu vurgulamışlardır. Sforcin vd. Brezilya propolisinin ratlarda total protein, glukoz, üre, kreatinin, trigliserit, kolesterol, ve HDL kolesterol düzeylerinde bir değişikliğe sebep olmadığını bununla birlikte araştırmanın amacı olan herhangi bir yan etkinin görülmediğini bildirmişlerdir (116).

Propolisin antioksidan aktivitesi ile ilgili dünyada çok sayıda araştırma mevcuttur (117-119). Türkiye'de üretilen propolisin antioksidan aktivitesi konusunda Eraslan vd. (2008) ratlarda bazı biyokimyasal değişiklikler üzerine sipermetrin'in etkilerini incelemiş, propolisin koruyucu rolünü tespit etmişlerdir. Serum glikoz, trigliserid, ürik asit, kolesterol, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve ALP aktiviteleri/seviyeleri, plazma ve doku malondialdehit (MDA) seviyeleri, eritrosit ve doku süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri belirlendiği araştırmada propolisin antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Eraslan vd. sodyum florid ile muamele edilen farelerde bazı biyokimyasal parametreler üzerine propolisin etkilerini değerlendirmiş ve sodyum florid tarafından oluşturulan serbest radikaller üzerine propolisin anti-radikal aktivitesinin olduğunu ispatlamışlardır. Antioksidan aktivitenin incelendiği bir başka araştırmada, Kanbur vd. farelerde propetamphos etkisine karşı propolisin antioksidan etkisini incelemiş, plazma ve doku (karaciğer, böbrek ve beyin) MDA düzeyleri, eritrosit ve doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ölçülmüştür (120). Araştırmada propolisin anti-radikal ve antioksidan etki gösterdiği ve bu yolla oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmıştır. Çetin vd. ise dört farklı konsantrasyonda propolis ilavesinin yumurtacı tavuklarda



hematolojik ve immünolojik parametreler üzerine etkisini incelemiş, diyetle 3 g/kg propolis eklenen diyetin diğer uygulama grupları ve kontrol grubuyla kıyaslandığında serum IgG ve IgM seviyelerinde artış, periferik kan T-lenfosit yüzdesinde ise önemli düşüş belirlenmiştir (121). Buna ilaveten 3 g/kg propolis ilavesi diğer gruplarla kıyaslandığında eritrosit sayısını (kırmızı kan hücreleri) önemli oranda artırmıştır ($p<0.05$). Diğer yandan hemoglobin ve hematokrit değerleri ile total lökosit (beyaz kan hücreleri) ve farklılaşmış lökosit sayıları propolis ilavesinden etkilenmemiştir.

Kavak propolisinin hepatoprotektif aktivitesi de araştırmalarla gösterilmiştir (122-124). Ramadan vd. 5 g/kg dozda farelerde 8 hafta propolis uygulamanın herhangi bir toksik etki oluşturmadığını, mortaliteye sebep olmadığını karaciğer ve böbrekte toksik değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir (125). Mani vd. ise ratlara 30 gün boyunca (1, 3, ve 6 mg/kg/gün) propolis vermiş ve bu uygulamanın kolesterol, HDL kolesterol, total lipit, trigliserit seviyeleri ile AST ve LDH enzim seviyeleri üzerine olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir (126). Banskota vd., Brezilya, Peru, Hollanda ve Çin'den toplanan propolis örneklerinin sitotoksik, radikal süpürücü ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu belirlemişlerdir (122). Bir başka araştırmada, Banskota vd. Brezilya propolisinin hepatoprotektif etkisini ispatlamışlar ve bu etkiyi flavonoidlere atfetmişlerdir (127).

Yapılan literatür incelemesi ışığında, propolisin sağlıklı gönüllülerde etkisi ile ilgili araştırma sayısı ancak birkaç tanedir. Bunlardan birinde, günde 1000 mg Propolis (2 x 500 mg kapsül) uygulama sonrası 13. günde TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β sitokinlerin plazma düzeyini arttırmazken zamana bağlı olarak sitokin salınım kapasitesinde artış görülmüştür. Araştırmacılar çalışma süresince herhangi bir yan etki görülmediğini bildirmişlerdir (Bratter vd., 1999). Elli sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir başka araştırmada ise propolis içeren gargara, ağızdaki bakteriler üzerinde kloresidin içeren gargara kadar etkili olmasa da kloresidin içeren gargara oranla gingival fibroblastlara daha az sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (128).

Gardana vd.'nin araştırmasında, mum içermeyen propolis ekstresinde propoliste bulunan temel polifenollerin (kafeik asit, pinobanksin-3-asetat, krisin, pinosembrin, galangin, pinobanksin-3-asetat, pinobanksin esterleri ve kafeik asit fenil ester) absorpsiyonu incelenmiştir. Araştırmada, 15 sağlıklı gönüllü 5 ml 125 mg flavonoid içeren ticari propolis ürünü olan EPID® kullanmıştır (112). Tüketimden 1-5 saat sonra alınan kan örneklerinde flavonoid seviyesi standart olarak morin kullanılarak LC-MS-MS ile analiz edilmiştir. Tüketimden 8 saat sonra kandaki flavonoid seviyesi yükselirken 24 saat sonra belirlenememiştir. Sonuç olarak araştırmacılar EPID® propolis ürünündeki flavonoidlerin absorbe edildiğini, metabolize edildiğini, özellikle galangin ve pinobanksin 5 metil eterin (P-5ME), krisin, pinosembrin ve pinobanksine göre daha yüksek oranda bulunduğunu ispatlamışlardır.

Jasprica vd. (2007a) 47 sağlıklı erkek ve kadında toz haline getirilmiş propolis ekstresinin (ticari) 30 gün boyunca günlük alımının antioksidan parametreler ile total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, glukoz, ürik asit, ferritin, transferrin ve rutin kırmızı kan hücreleri parametrelerine etkisini incelemişlerdir (97). Propolis tüketiminin cinsiyete göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Erkek test grubunda propolis alımından 15 gün sonra MDA konsantrasyonu seviyesinde % 23.2 azalma olmuştur. Bununla birlikte 30 günlük kullanımdan sonra SOD aktivitesinde ise % 20.9 artış gözlenmiştir. Kadın test gruplarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bazen ilaçların uzun süreli kullanımında akut kullanımından farklı etkileri de görülebilmektedir. Astım hastalarının tedavilerine yardımcı olarak 2 ay süreyle propolis verilmesi neticesinde gece astım atak sayısı ve şiddetinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalmanın kullanılan süreye bağlı olarak arttığı belirtilmiştir (129).

Günümüzde propolis, sadece sağlık koruyucu etkinliği için değil tedavi edici yönüyle de insanlar tarafından bilinçli/bilinçsiz şekilde kullanılmaktadır. Ancak ülkemizde piyasada



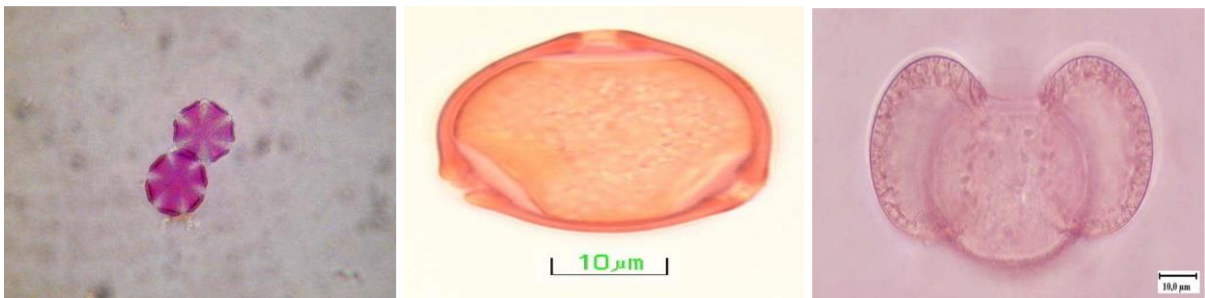
bulunan ticari preparasyonların çoğunda propolisin kimyasal yapısı ve günlük tüketilecek doz konusunda bilgi bulunmamaktadır. Bilinçsiz kullanım sağlığı korumak yerine sağlık için zararlı olabilecektir. Bu nedenle propolisin günlük tüketilebileceği doz konusunda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte propolis tercihinde tüketiciler için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar şunlardır:

1. *Arıcıdan temin edilen ham propolis tehlikeli kimyasallar içerebileceğinden kullanılmamalıdır. Su bazlı propoliste ise çözünürlük düşüktür..*
2. *Arıcılar zaman zaman çözücü olarak körlüğe sebep olabilen metanol kullandıklarından arıcıdan direk temin edilen ürünlerden uzak durulmalıdır.*
3. *Alkol türevli bazı çözücülerin (propilen glikol, gliserol gibi) yüksek doz yada uzun süreli kullanımda irrtian, merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkiler, asidozis ile mutajenik ve kanserojenik etkileri göz önünde tutulmalıdır.*
4. *Arıların propolis kaynağı bulamadığında asfalt ve boya toplayabileceği bilinmelidir.*
5. *Propolis aktarlardan değil eczanelerden temin edilmelidir.*
6. *Bilimsel çalışmalarla öngörölmüş dozu bilinen ürünler kullanılmalıdır*
7. *Gıda takviyesi ruhsatı olmayan ürünler kullanılmamalıdır.*
8. *Mutlaka analizleri ve kalite testleri yapılmış ürünler kullanılmalıdır.*

POLEN VE ARI EKMEĞİ

Arı ürünlerinden biri olan polen, çiçekli bitkilerin erkek organlarında meydana gelen üreme üniteleridir (130). Polenler arılar tarafından bitkilerden toplanırken genellikle bir miktar tükürük ile yapışkanlık kazandırılır ve pelet (topak) halini alması sağlanır. Oluşan bu yeni ürüne “**arı poleni**” adı verilmektedir. Arı poleni, bal arılarının larva sonrası yavru yetiştirmesinde ve gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesi için gerekli olan protein, lipit, sterol, vitamin ve minareleri sağlayan en önemli besin maddesidir (131-135). Polenle beslenen arıların ürettiği arı sütü ile ömrü boyunca beslenen kraliçe arının beş veya altı yıl yaşadığı, diğer arılarınsa sadece larva döneminde arı sütü ile beslendikleri ve birkaç hafta yaşadıkları bildirilmiştir (136). Çiçek poleni ve arı salgılarının bir karışımı olan arı polenin insanlar tarafından yüzyıllardır gıda olarak tüketildikleri bilinmektedir. Bu anlamda Babillerin kutsal kitabında, diğer dini kitaplarda ve Çin yapıtlarında bu konuya dair bilgiler bulunmaktadır (137). Gıda olarak kullanılan polenler arıcılar tarafından kovanların ön kısmına ilave edilen polen tuzakları ile toplanmaktadır. Bu polenler arıcılar tarafından kurutularak veya dondurularak muhafaza edilmektedir. Polenlerin fizikokimyasal ve biyoaktif özellikleri orijinine bağlı olarak oldukça farklılıklar göstermektedir. Polen örneklerinin orijini belirlenirken bitki florasına bağlı olarak değişim gösteren mikroskopik görüntülerinden faydalanılmaktadır.



Şekil 3. Balda mikroskop ile teşhis edilen polenler (Foto: S.Silici)

Polen ve arı ekmeğinin kimyasal ve terapötik özellikleri



Bugüne kadar polen konusunda gerek dünyada gerekse ülkemizde daha çok balda polen analizi (melissopalinojoloji) ve aeropalinojoloji konularına yoğunlaşmış, balın botanik orijinini belirlemek ve alerji riski olan hastalar için hava polenlerini tanımlamak için bu alanlardan faydalanılmıştır. Ancak arı poleni, özellikle de monofloral arı polenleri konusunda araştırmalar sınırlı kalmıştır. Polenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin toplandığı bitkiye, toplandığı bölgenin coğrafik konumuna, iklim özelliklerine, toplanma şekline ve ambalaj şekline bağlı olarak değişim gösterdiği bildirilmektedir (138). Krell'in yaptığı çalışmada arıların topladıkları polenlerin ortalama % 7.5-40 protein, % 15-50 karbonhidrat ve % 15 -50 arasında değişen ve oldukça yüksek miktarda nişasta ihtiva ettiğini ifade etmiştir (130). Basım vd. nin yaptıkları *in vitro* çalışmada polen ve propolis metanolik ekstraktlarının pek çok patojenik bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiklerini rapor etmiştir (139). Yine Medeiros vd. sıçanlarda fenolik polen ekstraktlarının anti alerjenik etkisinden bahsetmişlerdir (140). Almaraz-Abarca vd yaptıkları çalışmada Meksika florasına ait etanolik polen ekstraktlarının lipid peroksidasyonu inhibe edici ve polen ekstraktlarının HPLC analizinde bir flavonoid türevi olan kalkonlarca zengin olduğunu göstermiştir (141). Polenin *in vitro* olarak lipid peroksidasyonunu engellediği, oksidan özelliğe sahip ve kanserojen olduğu bilinen pek çok serbest oksijen radikalini temizlediği (142-143), yine *in vitro* bakteri çalışmalarında bakterileri öldürdüğü veya gelişimini engellediği (139) yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Bunların dışında literatürde polenlerle ilgili olarak antioksidan aktivitelerini ortaya çıkaran araştırmalara (140) ek olarak, balların orijinlerini belirlemek üzere yapılan polen araştırmaları (145-149) ve polenlerin aminoasit analizlerinin tespitine yönelik (150) çalışmalar mevcuttur. Ticari arı polenlerinin B grubu vitaminleri içeriğini tespit etmeye yönelik yapılan bir araştırmada (151) tiamin klorür (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit (B3), pridoksin klorür (B6), folik asit ve siyanokobalamin (B12) vitaminlerinin miktarları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tespit edilmiştir. Polenin insan ve hayvanları X ışınlarının zararlı etkilerinden koruduğuna dair verilere bilimsel çalışmalarda rastlanmıştır (152).

Polenin atletlerin kondisyonu için gerekli gıdalar arasında önemli bir potansiyele sahip olduğuna dair yapılan çalışmalar (153-155), polenlerin organizmada metabolik etkilere sahip hormonları da bünyesinde bulundurduğunu göstermiştir. Yine Karataş ve Şerbetçi (2008) çalışmalarında arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarını HPLC ile tespit etmiş; insan ve hayvanların metabolizmalarında sentezlenen adrenalin ve noradrenalinin birçok bitki hormonuna ek olarak arı poleninde de bulunduğunu göstermişlerdir (156).

Polenler antimikrobiyal (antibakteriyel, antifungal, antiviral) özellikleri nedeniyle de ön plana çıkmaktadır. Polenlerin *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* ve diğer koliform türlerine karşı etkili oldukları tespit edilmiştir. Polenlerin bu antimikrobiyal özelliği yapısında bulunan Quercetin, Mirisetin, Kaempferol gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır (157-159). Özcan vd., *Alternaria alternata* ve *Fusarium oxysporium f. sp. Melonis*'in misel gelişimi üzerine arı poleninin % 2 ve % 5 konsantrasyonlarındaki metanol ekstraktlarının inhibitör etkilerini araştırmış ve % 2'lik konsantrasyonun fungus gelişimine az, % 5'lik konsantrasyonunun ise daha çok etkili olduğunu rapor etmiştir (160).

Türkiye ekolojik farklılıkları ve biyolojik çeşitliliği sayesinde bal üretimi için en elverişli ülkelerden biri olarak görülmektedir. Bu elverişli şartlar sadece bal üretimi için değil diğer arı ürünleri için de önemli bir zemin oluşturmaktadır. Nitekim arı poleni üretiminde farklı bitkisel kaynaklardan ve sarı, kırmızı, mor, yeşil, portakal rengi gibi farklı renklerde üretim söz konusudur. Ancak monofloral arı poleni hasat etmek hem polenlerin standart kompozisyonunu belirlemek hem de beslenme ve destek tedavi amaçlı kullanmak açısından oldukça önemlidir (161). Örneğin yapılan bir çalışmada *Cistus* (laden) poleninin kestane polenine göre 20 kat daha fazla karotenoid içerdiği (162) diğer bir çalışmada ise kestane ve *Cistus* polenin sterol içeriklerinin farklı olduğu *Cistus* polenin yoğunlukla delta-5-avenasterol, kestane poleninin ise



betasitosterol içerdiği bildirilmiştir (163). Ayrıca arı poleni tüketimine bağlı oluşabilecek alerji vakaları açısından da polenin orijinin karakterize edilmesi önem arz etmektedir.

Polenin kimyasal kompozisyonu da üretildiği bölgeye ve bitkisel kaynağa bağlı olarak değişim göstermekle birlikte genel olarak % 25-30 protein, %30-55 karbonhidrat, % 1-20 yağ asitleri ve steroller gibi lipitler, vitamin (Vitamin A, K ve B12 hariç) ve minerallerden oluşmaktadır (161, 164, 165). Bunun yanında polen numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda fenolik içeriği ve antioksidatif etkisi üzerinde durulmuştur. Polen ekstraktlarının yapısında bulunan fenolik asitler ve flavonoidlerin, potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve lipid peroksit radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (166).

Bal arıları topladıkları polenleri kovan içinde petek gözlerinde arı ekmeği şeklinde depolamaktadır.. Arı ekmeği kovanda üretilirken polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılmakta ve laktik asit fermantasyonuna bırakılmaktadır. Karışım yaklaşık iki hafta içerisinde arı ekmeğine dönüşmekte, fermente bir ürün olan arı ekmeği böylece kovanda uzun süre muhafaza edilebilmektedir (161). Arı ekmeği arılar için protein, yağ ve vitamin kaynağı olmakla birlikte arı sütü üretiminin de ham maddesini oluşturmaktadır. Arı poleni ile arı ekmeğinin içerikleri benzer olsa da bazı farklılıklar da görülmektedir. Arı ekmeği, arı polenine kıyasla daha az protein içermektedir ancak arı ekmeği proteinlerinin sindirimi daha kolaydır. Nem içeriği hasattan sonra kurutma sonucunda % 13-14 oranına düşmektedir. Arı ekmeğinin genel içeriği esansiyel aminoasitlerden, C, B1, B2, E, H vitaminlerinden, karotenoid ve antosiyaninlerden, sakkaraz, amilaz ve fosfataz enzimlerinden ve 25 farklı mineralden oluşmaktadır. Arı polenine nazaran arı ekmeği 6 kat daha fazla laktik asit içermekte ve bu özelliği kendini korumasını, polen kadar maya gelişimine açık olmamasını sağlamaktadır. Ayrıca arı ekmeğinin tat özellikleri arı polenine göre daha iyidir ve vücutta emilimi daha kolay olduğu belirtilmektedir (167).



Şekil 3. Arı ekmeği (Foto: S.Silici)

Bal arısı (*Apis mellifera* L.) nın temel besin ihtiyaçları nektar, polen, ve sudur. Nektar bal arıları için karbonhidrat kaynağı iken polen protein, lipid, ve vitamin kaynağıdır. Bir işçi arının larvadan ergin döneme kadar yetişmesi için yaklaşık 120-145 mg polene ihtiyacı vardır



ve bir koloni ortalama yılda 20-57 kg polen toplamaktadır (168). Tarlacı işçi arılar tarafından toplanan polen, bal arısı salgıları katılıp bal arılarının arka bacaklarında bulunan polen sepetçisine (korbikula) konularak kovana getirilmektedir. Kovandaki diğer genç işçi arılar yardımıyla boşaltılıp bozulmayı önlemek için ince bir tabaka bal ve balmumu karışımıyla kaplanmaktadır. Bu karışım farklı enzim, mikroorganizma, nem ve sıcaklığın (35-36 °C) etkisiyle kimyasal değişikliğe maruz kalmaktadır. Kimyasal değişikliğe uğrayan bu depolanmış polen, arı ekmeği olarak adlandırılmaktadır (169). Arı ekmeği ergin arılar tarafından tüketilmekte ve larvaların beslenmesinde kullanılmaktadır (130, 136, 170).

Arı ekmeği yaklaşık % 20 protein, % 3 lipid, % 24-35 karbonhidrat, % 3 vitamin ve mineral içermektedir. İnsan vücudunun biyosentezleyemediği esansiyel aminoasitlerin tümü ile protein, C, B, B2, E, H,P, nikotinik asit, folik asit, pantotenik asit gibi vitaminler, pigmentler, sakkaroz, amilaz, fosfataz gibi enzimler, flavonoidler, karatenoidler ve hormonlar içermektedir (171). Arı ekmeğinin kompozisyonu polenden farklıdır (172). Arı ekmeğinin aynı bitkinin poleninden daha fazla indirgenmiş şeker, K vitamini ile mikroorganizma digesting enzim içerdiği belirlenmiştir. Polenin arı ekmeğine dönüşmesi ve biyokimyasal değişiklikler, bakteri ve mayalar tarafından sebep olunan temelde laktik asit fermentasyonu ile mikrobiyel faaliyetin bir sonucudur (173). Arı ekmeğinin sahip olduğu yüksek biyolojik aktivite, küf ve mantar gelişimini inhibe ederek arı ekmeğinin daha iyi korunmasını sağlamaktadır (174).

Farklı botanik orijine sahip polenin kimyasal yapısı hakkında araştırmalar mevcut iken arı ekmeği hakkında bilgiler sınırlıdır (175, 176). Herbert ve Shimanuki tarafından arı poleni ve petek gözünde depolanmış polenin kimyasal kompozisyonu ve besin değerinin incelendiği araştırmada, arı ekmeğinin polenden daha yüksek oranda indirgenmiş şeker ve lif içerdiğini rapor etmişlerdir (177). Human ve Nicolson, taze (çiçek), arı poleni ve depolanmış polenin amino asit ve yağ asidi kompozisyonunu incelemişlerdir (178). Depolanan polende nem ve karbonhidrat oranı artarken ham protein ve lipid içeriğinin azaldığını rapor etmişlerdir. Loper et al. petek gözünde depolanan polenin 7, 21 ve 42 gün sonra yağ asidi ve sterol kompozisyonunu incelemişlerdir (179). Nagai vd. arı ekmeğinin antioksidan etkisini tespit ederken (174), Abouda vd. Moroccon (Fas) arı ekmeğinin antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmiştir (180). Luz ve Barth, Brezilya'da mangrove alanlarından toplanan bal ve arı ekmeği örneklerinde polen analizi yaparak *Laguncularia racemosa*'nın polen ve nektar kaynağı olarak önemini vurgulamışlardır (181). Yapılan bir araştırmada badem (*Prunus dulcis*) polen ve arı ekmeğinde 12 yağ asidi belirlenmiştir, bunlar arasında oleik ve limoleik asit doymamış yağ asitlerindendir (179). Polenin yağ asidi kompozisyonunun bitki türüne bağlı olduğu bildirilmiştir (182). Bunun dışında Szczesna farklı ülkelere (Polonya, Güney Kore ve Çin) ait arı polenlerinin uzun zincirli yağ asitlerini belirlemişlerdir ve örneklerde miristik, palmitik, stearik, oleik, linoleik, araşidik, behenik ve lignoserik asitler tespit edilmiştir (183). Bazı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) insan beslenmesi için esansiyeldir fakat insan vücudu sindirim sisteminde bu asitleri sentezleyemezler, örneğin alfa-linolenik (ALA), docosahexaenoik (DHA) ve eicosapentaenoik (EPA) asitler (184). Doymamış yağ asitlerinin insan sağlığı üzerine faydaları konusunda araştırmalar yapılmıştır. Örneğin EPA ve DHA'nın etil esterlerinin serumdaki trigliserid seviyesini düşürdüğü rapor edilmiştir (185). EPA ve DHA, kandaki kolesterol ve trigliserid seviyesini düşürücü özelliği ile kardiyoprotektif anti-aritmik, antitrombotik ve anti inflamatuvar etki gösterdiği rapor edilmiştir (186). Ülkemizde üretilen farklı coğrafik ve botanik orijine sahip arı ekmeğinin kimyasal içeriği ve yağ asidi analizi Kaplan vd. (2016) tarafından yapılmış, doymamış yağ asitlerince zengin olduğu gösterilmiştir (186).

Yapılan bir çalışmada Fas bölgesinden toplanan arı ekmeği ve arı poleni örneklerinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada polen numuneleri hem kurutulmuş halde hem de taze olarak kullanılmış ve *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* bakterilerinin arasında bulunduğu bakterilere karşı antibakteriyel aktivite testi yapılmıştır. Sonuç olarak taze



arı poleni ve arı ekmeğinin kurutulmuş polen örneklerine nazaran daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (180).

Diğer bir çalışmada ise arı ekmeği örneklerinin sıcak su, su ve etanol ekstraktları çıkarılmış ve bu ekstraktların fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. Suyun çözgen olarak kullanıldığı örneklerde antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu bildiren araştırmacılar arı ekmeğinin bu antioksidatif etkisinden faydalanılabileceğini belirtmişlerdir (187).

İnsanlar günümüzde beslenme faaliyetini artık çok yönlü olarak dikkate almakta bazı hastalıklardan korunmak ve/veya tedavi amaçla yerine getirmektedir. Günümüzde doğal yaşam ve doğal beslenmenin ön planda olduğu düşünülürse arı ürünlerinin de bu alandaki yerinin büyüklüğü anlaşılabilecektir. Ancak ülkemizde arı ürünlerinin faydaları kulaktan dolma bilgiler ile anılmaktadır ve konu ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça kısıtlıdır. Bu ürünler hakkında yapılacak çalışmalar ürünlerin hem tanınırlığını sağlayacak hem de tüketim oranlarını artıracaktır.

ERKEK ARI LARVASI (APILARNİL)

Ülkemizde çok fazla bilinmeyen bal arısı ürünlerinden biri de apilarnildir. Apilarnil, bal arısı kolonilerinde 3-7 günlük yaşta erkek arı larvalarının hasat edilmesiyle üretilen doğal bir arı ürünüdür. Homojen, sütümsü boza kıvamında, sarımsı gri renkte ve acımsı bir tada sahiptir. Larva gözleri kapandıktan sonra, pupa evresinde, larvanın sahip olduğu besin kompozisyonu değişmektedir, bu nedenle en kaliteli besin formunun korunduğu larva evresinde hasadının yapılması uygun olmaktadır. Hasat sırasında larva öleceği için yapısındaki protein bozulabileceğinden larva hızla tüketilmeli ya da işlenmelidir (188).

Apilarnilin kimyasal ve terapötik özellikleri

Apilarnil'in ortalama olarak % 25-35 kuru madde, % 9-12 protein, % 6-10 karbonhidrat, % 5-8 lipid, % 2 kül ve % 3 oranında da tanımlanamayan madde içeriğine sahip olduğu bildirilmektedir (189,190). Arı larvası proteince, dolayısıyla aminoasitler bakımından oldukça zengindir. İçerdiği vitaminler (A, B1, B6, kolin) ve mineraller (Ca, P, Na, Zn, Mn, Fe, Cu ve K), bal arılarının beslendiği polen kaynaklarının çeşidi ve zenginliği, üretilen apilarnilin kalitesini artırmaktadır (191). Apilarnil, yüksek düzeyde antioksidan özelliğe sahiptir. Bu özellik yapısındaki zengin polifenollerden kaynaklanmaktadır (192). Ayrıca apilarnilin erkek eşeye özgü hormonlar, özellikle testosteron bakımından zengin olduğu ve erkek eşey özelliklerini güçlendiren androjenik etkisi saptanmıştır (193-195). Vücut kas ağırlığını arttırmasından dolayı apilarnilin erkek bireylerde doğal bir anabolizan olduğu belirlenmiştir (196). Vücuttaki güçlü katabolik etkisi nedeniyle enerjinin üretilmesine neden olan oksidatif işlemleri uyaran güçlü bir kaynak olan apilarnil, kaslarda glikojen kaybını önlemektedir. İstenilen performansın elde edilebilmesi için kaslara enerji sağlayan mekanizma ile birlikte değerlendirilmelidir (188).

Erkek arı larvasının kimyasal analizi ile ilgili bir araştırmada Isidorov vd. bal arısı erkek larvasının kimyasal analizinde ham örneklerin %73.6 su, % 10 protein, % 3.5 lipid, %12.2 karbonhidrat, % 0.7 kül içermiş enerji değeri 120.3 kcal/100 g tespit edilmiştir. Aynı araştırmada liyofilize örneklerin % 3 su, % 32 protein, % 24.2 lipid, % 38.9 karbonhidrat, % 2.7 kül içermiş enerji değeri ise 501.4 kcal/100g olarak rapor edilmiştir. Bu araştırmada en önemli komponent gruplarından biri serbest amino asitler bulunmuş, 9 esansiyel amino asit içerdiği belirlenmiştir. Non-proteinojenik amino asitler arasında sarcosine, beta-alanine, homoserine, 4-hydroxyproline, aminobutirik ve pyroglutamik asitler bulunmaktadır. Araştırmada genel olarak aminoasitlerin, N-içeren ve P-içeren bileşikler, alifatik asitler,



karbonhidratlar ve ilgili bileşikler ile sterol ve gliseridlerin temel bileşenler olduğu rapor edilmiştir (197).

Finke'nin erkek larvanın kimyasal analizini yaptığı araştırmasında protein ve yağların iyi bir kaynağı olduğunu bildirmiştir. Kül seviyesi düşük bulunurken metabolize edilebilir enerji değeri 1.119 kcal/kg bulunmuştur. Mineraller açısından kalsiyumca fakir sayılabilirken fosfor ve magnezyum makro minerallerince zengin olduğu, kalsiyum fosfor oranının 1/13 olduğu bildirilmiştir. Yüksek seviyede potasyum ve klor ancak düşük seviyede sodyum içermiştir. Fe, Zn, Cu ve selenyumca zengin mangan ve iyot nispeten düşük bulunmuştur. Suda çözünür vitaminlerden A, D3 ve E vitamini içerirken beta karoten içermemiştir. C vitamini, kolin ve B vitaminlerinin çoğu bakımından zengin (folik asit ve B12 tespit seviyesinin altında) bulunmuştur. Ayrıca oleik, palmitik, stearik asitler içermiş MUFA oranı %46.25 iken PUFA oranı % 2 tespit edilmiştir (198).

Bolatovna vd. 9 ve 10 günlük erkek kuluçkayı toplayarak homojenize etmiş ve 700 alkolde stabilize etmişlerdir. Kimyasal analiz neticesinde eşey hormonlarını içeren çok sayıda aktif bileşik tespit edilmiştir. Genç domuzlara parenteral enjeksiyonunun seminal salgı bezleri ağırlığını %20.1-21.9, epididimisi % 21.8-25.8 artırırken domuzların seksüel disfonksiyon parametrelerini % 83.3 oranında iyileştirmiştir. Ayrıca kalitatif ve kantitatif semen üretkenliğini iyileştirmiş; ejakülat hacmi %54.3; germ hücre yoğunluğu % 27.1 ve yaşama oranı % 51.2 ve mobilitesi %14.2 iyileşmiştir. Hasar görmüş spermatozoa akrozomları 2.1 kez azalmış fertilite % 76.4 artmıştır (199). Meda vd. apilarnil (erkek larva özü) in Güney Afrika'da (Burkina Faso) gastrointestinal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, vertigo, oftalmik hastalıklar, diş ağrısı, kas yorgunluğu, yara, yanık ve sırt ağrıları ve cilt temizleyici bir ajan olarak kullanımının yanında özellikle erkek kısırlığında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (200). Altan vd. erkek ve dişi broylere (28-55 günlük) prepubertal peryot boyunca düşük ve yüksek dozda (2.5 g/broyler, 7.5 g/ broyler) apilarnil verilmiş gelişme performansı, testiküler ağırlık, sekonder eşey karakterleri, kan lipidleri ve testosteron seviyesi analiz edilmiştir (196). Apilarnil broylerde gelişme performansı üzerine pozitif bir etki göstermemiştir. Biyokimyasal açıdan kan glikozu ve kolesterolü düşürmüştür. Testiküler ağırlık, testosteron seviyesindeki artış erken aşamalarda eşeysel olgunlaşmayı stimüle ettiği sonucuna varılmıştır. İkincil eşey karakterlerdeki stimülasyon dişilerde gözlenmemiştir. Benzer şekilde Yücel vd nin 21 günlük erkek broylerde yaptığı araştırmada da erkek arı larvasının androjenik etki gösterdiği belirlenmiştir (201).

Bu derleme de arı zehri ayrı bir bölüm olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünüldüğünden yer verilmemiştir.

Kaynaklar

- 1) **Resmi Gazete. 2012.** "Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği"
<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/07/20120727-12.htm> (7.01.2018)
- 2) **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P.** 2008. Honey for nutrition and health: a review. J Am Coll Nutr, 27(6): 677–89.
- 3) **Crane, E.** 1975. Honey, A comprehensive survey. International Bee Research Association. London: Heinemann, No. SF 539. H66.
- 4) **D'Arcy, B., Caffin, N., Bhandari, B., Squires, N., Fedorow, P., Mackay, D.** 1999. Australian liquid honey in commercial bakery products. Australian Government Rural Industries Research and Development Corporation.
- 5) **Arcot, J., Brand, M.A.** 2005. Preliminary assessment of the glycemic index of honey. Australian Government Rural Industries Research and Development Corporation, Publication, 05/027.
- 6) **English, R., Lewis, J.** 1991. Nutritional Values of Australian Foods. Canberra, Australian Government Publishing Service.
- 7) **Gurr, M.** 1997. Nutritional and Health Aspects of Sugars. Evaluation of New Findings. ILSI series.



- 8) **Malika, N., Mohamed, F., Chakib, E.A.** 2004. Antimicrobial activities of natural honey from aromatic and medicinal plants on antibio-resistant strains of bacteria. *Int J Agric Biol*, 6(2): 289-293.
- 9) **Mohapatra, D.P., Thakur, V., Brar, S.K.** 2011. Antibacterial efficacy of raw and processed honey. *Biotech Res Int*, 917505.
- 10) **Kilicoglu, B., Kismet, K., Koru, O., Tanyuksel, M., Oruc, M.T., Sorkun, K., Akkus, M.A.** 2006. The scolicidal effects of honey. *Adv Ther*, 23: 1077-1083.
- 11) **Zeina, B., Othman, O., Al-Assad, S.** 1996. Effect of honey versus thyme on Rubella virus in survival vitro. *J Alt Comp Med*, 2: 345-348.
- 12) **Cooper, R.A., Molan, P.C., Harding, K.G.** 1999. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J Royal Soc Med*, 92: 283-285.
- 13) **Mandal, M.D., Mandal, S.** 2011. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(2):154-160.
- 14) **Brudzynski, K., Kim, L.** 2011. Storage-induced chemical changes in active components of honey de-regulate its antibacterial activity. *Food Chem*, 126: 1155-1163.
- 15) **Alvarez-Suarez, J.M., Tulipani, S., Diaz, D.** 2010. Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chem Toxicol*, 48: 2490-2499.
- 16) **Weston, R.J., Brocklebank, L.K., Lu, Y.** 2000. Identification and quantitative levels of antibacterial components of some New Zealand honeys. *Food Chem*, 70i: 427-435.
- 17) **Stephens, M.J., Schlothauer, R.C., Morris, B.D., Yang, D., Fearnley, L., Greenwood, D.R., Loomes, K.M.** 2010. Phenolic compounds and methylglyoxal in some New Zealand manuka and kanuka honeys. *Food Chem*, 120: 78-86.
- 18) **Bogdanov, S.** 1997. Nature and origin of the antibacterial substances in honey. *Lebensmittel-Wissen Technol*, 30(7): 748-753.
- 19) **Molan, P.C., Betts, J.** 2000. Using honey dressings: the practical considerations. *Nurs Times*, 96(49): 36-7.
- 20) **Kucuk, M., Kolaylı, S., Karaoglu, S., Ulusoy, E., Baltacı, C., Candan, F.** 2007. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food Chem*, 100: 526-534.
- 21) **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P.** 2008. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr*, 27(6): 677-89.
- 22) **Rios, A.M., Novoa, M.L., Vit, P.** 2001. Effects of extraction, storage conditions and heating treatment on antibacterial activity of *Zanthoxylum fagara* honey from, Cojedes, Venezuela. *Rev Científica*, 11(5): 397-402.
- 23) **Lachman, J., Orsak, M., Hejtmankova, A., Kovarova, E.** 2010. Evaluation of antioxidant activity and total phenolics of selected Czech honeys. *Lebens Wissen Technol*, 43: 52-58.
- 24) **Aljadi, A.M., Kamaruddin, M.Y.** 2004. Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys. *Food Chem*, 85: 513-518.
- 25) **Bertocelj, J., Dobersek, U., Jamnik, M., Golob, T.** 2007. Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey. *Food Chem*, 105: 822-828.
- 26) **Bogdanov, S.** 2012. Royal jelly, bee brood: Composition, Health, medicine: A Review *Bee Product Science*, www.Bee-hexagon.net.
- 27) **Isidorov, V.A., Czyżewska, U., Isidorova, A.G., Bakier, S.** 2009. Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly. *J Chromatogr B*, 877: 3776-3780.
- 28) **Jamnik, P., Goranovic, D., Raspor, P.** 2007. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Experim Gerontol*, 42: 594-600.
- 29) **Elnagar, S.** 2010. Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility". *Anim Repr Sci*, 121: 174-180.
- 30) **Ramadan, A., Soliman, G., Mahmoud, S.S., Nofal, S.M., Abdel-Rahman, R.F.** 2012. Evaluation of the safety and antioxidant activities of *Crocus sativus* and Propolis ethanolic extracts. *J Saudi Chem Soc*, 16(1): 13-21.
- 31) **Karabağ, K., Dinç, H., Selçuk, M.** 2010. Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci



Sempozyumu, Düzce.

- 32) **Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., Bengsch, E.** 2005. Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *J Trace Elem Med Biol*, 19:183–189.
- 33) **Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernandez-Lopez, J., Perez-Alvarez, J.A.** 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*, 73(9), 117–24.
- 34) **Guo, H., Kozuma, Y., Yonekura, M.** 2009. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chem*, 113(1): 238–245.
- 35) **Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M.** 2003. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sci*, 73, 2029–2045.
- 36) **Romanelli, P., Miteva, M., Schwartzfarb, E.** 2009. P63 is a helpful tool in the diagnosis of a primary cutaneous carcinosarcoma. *J Cutan Pathol*, 36: 280–282.
- 37) **Majtan, J., Kovacova, E., Bilikova, K., Simuth, J.** 2006. The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein-on TNFalpha release. *Int Immunopharmacol*, 6: 269–278.
- 38) **Kamakura, M., Fukuda, T., Fukushima, M., Yonekura, M.** 2001. Storage-dependent degradation of 57-kDa protein in royal jelly: A possible marker for freshness”, *Biosci Biotechnol Biochem*, 65: 277–284.
- 39) **Maruyama, H., Yoshida, C., Tokunaga, K., Araki, Y., Mishima, S.** 2005. The effect of a peptide (Ile-Val-Tyr) derived from royal jelly treated with protease on blood pressure of spontaneously hypertensive rat. *J Japan Soc Food Sci Technol, Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 52: 491–494.
- 40) **Kramer, K.J., Tager, H.S., Childs, C.N., Speirs, R.D.** 1977. Insulin like hypoglycemic and immunological activities in honey bee royal jelly. *J Insect Physiol*, 23: 293–295.
- 41) **Tsuruma, Y., Maruyama, H., Araki, Y.** 2011. Effect of a Glycoprotein (Apisin) in Royal Jelly on Proliferation and Differentiation in Skin Fibroblast and Osteoblastic Cells. *J Sci Japan Soc Food Sci Technol-Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 58 (3): 121–126.
- 42) **Bankova, V.S., De Castro, S.L., Marcucci, M.C.** 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31: 3–15.
- 43) **Sforcin, J.M., Bankova, V.** 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?. *J Ethnopharmacol*, 133: 253–260.
- 44) **Ghisalberti, E.L.** 1979. Propolis: A Review. *Bee World*, 60(2): 59–84.
- 45) **Castaldo, S., Capasso, F.** 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73: 1–6.
- 46) **Bankova, V., De Castro, S.L., Marcucci, M.C.** 2005. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol*, 100: 114–117.
- 47) **Sforcin, J.M., Novelli, E.L.B., Funari, S.R.C.** 2002. Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *J Venom Anim Toxins*, 8: 244–254.
- 48) **Burdock, G.A.** 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*, 36: 347–363.
- 49) **Greenaway, W., May, J., Scaysbrook, T., Whatley, F.R.** 1991. Identification by gas chromatography mass spectrometry of 150 compounds in propolis. *Z Naturforsch*, 46c: 111–121.
- 50) **Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., Bankova, V.** 2005. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomed*, 12(3): 221–228.
- 51) **Campo Fernandez, M., Cuesta-Rubio, O., Rosado Perez, A.** 2008. GC–MS determination of isoflavonoids in seven red Cuban propolis samples. *J Agric Food Chem*, 56: 9927–9932.
- 52) **Hernández, I.M., Cuesta-Rubio, O., Fernández, M.C.** 2010. Studies on the constituents of yellow Cuban propolis: GC–MS determination of triterpenoids and flavonoids. *J Agric Food Chem*, 58: 4725–4730.
- 53) **Ozkok, D., Iscan, K., Silici, S.** 2013. Effects of dietary propolis supplementation on performance and egg quality in laying hens. *J Anim Vet Adv*, 12(2): 269–275.
- 54) **Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S.** 2002. GC-MS Analysis of propolis samples from two different regions of Turkey. *Z Naturforsch*, 57: 905–909.
- 55) **Gencay, Ö., Sorkun, K.** 2006. Microscopic analysis of propolis samples collected from east



- Anatolia (Kemaliye-Erzincan). FABAD J Pharm Sci, 31:192-197.
- 56) **Sorkun, K., Süer, B., Salih, B.** 2001. Determination of chemical composition of Turkish propolis. Z Naturforsch, 56c: 666-668.
- 57) **Silici, S., Kutluca, S.** 2005. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. J Ethnopharmacol, 99: 69-73.
- 58) **Silici, S., Unlu, M., Vardar-Unlu, G.** 2007. Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions. World J Microbiol Biotechnol, 23(12): 1797-1803.
- 59) **Uzel, A., Sorkun, K., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö., Salih, B.** 2005. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. Microbiol Res, 160: 189-195.
- 60) **Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., Popov, S., Kujumgiev, A.** 2000. Chemical composition and biological activity of propolis from Turkish and Bulgarian origin. Mellifera, 1(1): 57-59.
- 61) **Mohammadzadeh, S., Shariatpanahi, M., Hamed, M., Ahmadkhaniha, R., Samadi, N., Ostad, S.N.** 2007. Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. Food Chem, 103: 1097-1103.
- 62) **Gülçin, I., Bursal, E., Sehitoglu, M.H., Birsal, M., Gören, A.C.** 2010. Polyphenols contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. Food Chem Toxicol, 48: 2227-2238.
- 63) **Vardar-Ünlü, G., Silici, S., Ünlü, M.** 2008. Composition and in vitro antimicrobial activity of populus buds and poplar-type propolis. World J Microbiol Biotechnol, 24(7): 1011-1017.
- 64) **Doğan, M., Silici, S., Saraymen, R.** 2006. Element content of propolis from different regions of Turkey. Acta Alimentaria, 35(1): 127-130.
- 65) **Özcan, M.** 1999. Antifungal properties of propolis. Grasas y Aceites, 50(5): 395-398.
- 66) **Özcan, M., Ünver, A., Ceylan, D.A., Yetisir, R.** 2004. Inhibitory effect of pollen and propolis extracts. Mol Nutr Food Res, 48(3): 188-194.
- 67) **Koç, A.N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A., Çankaya, S.** 2005. Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay. Mycoses, 48: 205-210.
- 68) **Öksüz, H., Duran, N., Tamer, C., Cetin, M., Silici, S.** 2005. Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits. Ophthalmic Res, 37(6): 328-334.
- 69) **Sagdic, O., Silici, S., Yetim, H.** 2007. Fate of *Escherichia coli* and *E.coli* 0157:H7 in apple juice treated with propolis extract. Ann Microbiol, 57(3), 345-348.
- 70) **Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Karabacak, M.** 2008. Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: The protective role of propolis. Exp Animals, 57(5): 453-460.
- 71) **Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S.** 2009. Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. Ecotox Environ Safety, 72(3): 909-915.
- 72) **Çetin, E., Kanbur, M., Silici, S., Eraslan, G.** 2010. Propetamphos-induced changes in hematological and biochemical parameters of female rats: protective role of propolis. Food Chem Toxicol, 48 (7): 1806-1810.
- 73) **Yonar, M.E., Yonar, S.M., Ural, M.Ş., Silici, S., Düşükcan, M.** 2012. Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/antioxidative status of *Cyprinus carpio carpio*. Food Chem Toxicol, 50(8): 2703-2708.
- 74) **Ozkul, Y., Silici, S., Eroğlu, E.** 2005. The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture. Phytomed, 12(10): 742-747.
- 75) **Eroğlu, H.E., Ozkul, Y., Tatlısen, A., Silici, S.** 2008. Anticarcinogenic and antimitotic effects of Turkish propolis and mitomycin-C on tissue cultures of bladder cancer. Nat Prod Res, 22(12): 1060-1066.
- 76) **Çam, Y., Koc, A.N., Silici, S. et al.** 2009. Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield's ointment. Vet Rec, 165(2): 57-58.
- 77) **Ozbilge, H., Kaya, E.G., Albayrak, S., Silici, S.** 2010. Anti-leishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis. African J Microbiol Res, 4(7): 556-560.



- 78) Çetin, E., Silici, S., Cetin, N. 2010. Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens". Poult Sci, 89(8): 1703-1708.
- 79) Yonar, M.E., Yonar, S.M., Silici, S. 2011. Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.). Fish Shelfish Immunol, 31(2): 318-325.
- 80) Yonar, S.M., Ural, M.Ş., Silici, S., Yonar, M.E. 2014. Malathion-induced changes in the haematological profile, the immun response, and the oxidative/antioxidant status of *Cyprinus carpio carpio*: Protective role of propolis. Ecotox Environ Safety, 102: 202-209.
- 81) Arslan, S., Yazici, R.A., Görücü, J. et al. 2012a. Comparison of the effects of Er, Cr: YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives. Lasers Med Sci, 27(4): 805-11.
- 82) Arslan, S., Silici, S., Percin, D., Koç, A.N., Er, Ö. 2012b. Antimicrobial activity of poplar propolis on mutans streptococci and caries development in rats. Turkish J Biol, 36 (1), 65-73.
- 83) Denli, M., Cankaya, S., Silici, S., Okan, F., Uluocak, A.N. 2005. Effect of dietary addition of Turkish propolis on the growth performance, carcass characteristics and serum variables of quail (*Coturnix coturnix japonica*). Asian-Australian J Anim Sci, 18(6): 848-854.
- 84) Seven, I., Tatlı-Seven, P., Silici, S. 2011. Effects of dietary Turkish propolis as alternative to antibiotic on growth and laying performances, nutrient digestibility and egg quality in laying hens under heat stress. Rev Méd Vet, 162(4): 186-191.
- 85) Silici, S., Koc, A.N., Mutlu-Sarıgüzel, F. et al. 2005c. Mould inhibition in different fruit juices by propolis. Arc Lebensmittelhygiene, 56(4): 87-90.
- 86) Koç, A.N., Silici, S., Mutlu-Sarıgüzel, F., Sagdic, O. 2007. Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. Food Technol Biotechnol, 45 (1): 57-61.
- 87) Özcan, M., Ozcan, M., Ayar, A. 2003. Effect of propolis extracts on butter stability. J Food Qual, 26(1): 65-73.
- 88) Popova, M.P., Bankova, V.S., Bogdanov, S. Et al. 2007. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. Apidologie, 38: 306-311.
- 89) Sforcin, J.M., Fernandes, Jr.A., Lopes, C.A., Bankova, V., Funari, S.R. 2000. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. J Ethnopharmacol, 73: 243-249.
- 90) Sforcin, J.M., Bankova, V. 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? J Ethnopharmacol, 133: 253-260.
- 91) Harborne, J.B., Williams, C.A. 2000. Advances in flavonoid research since 1992. Phytochem, 55: 481-504.
- 92) Havsteen, B.H. 1983. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. Biochem Pharmacol, 32: 1141-1448.
- 93) Kühnau, J. 1976. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. World Rev Nutr Diet, 24: 117-191.
- 94) Hertog, M.G.L., Hollman, P.C., Katan, M.B. 1993. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in Netherlands. Nutr Cancer Int J, 20: 21-29.
- 95) Williams, R.J., Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C.A. 2004. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? Free Rad Biol Med, 36: 838-849.
- 96) Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L. 1997. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure activity relationships. Free Radical Biol Med, 22: 749-760.
- 97) Jasprića, I., Mornar, A., Debeljak, Z. et al. 2007. In vivo study of propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells. J Ethnopharmacol, 110: 548-554.
- 98) Sforcin, J.M., Bankova, V. 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? J Ethnopharmacol, 133: 253-260.
- 99) Sforcin, J.M. 2007. Propolis and the immune system: a review. J Ethnopharmacol, 113: 1-14.
- 100) Orsatti, C.L., Missima, F., Pagliarone, A.C. et al. 2010. Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. Phytother Res, 24: 1141-1146.
- 101) Orsi, R.O., Sforcin, J.M., Rall, V.L.M., Funari, S.R.C., Barbosa, L., Fernandes, Jr.A. 2005. Susceptibility profile of Salmonella against the antibacterial activity of propolis



- produced in two regions of Brazil. *J Venom Anim Toxins*, 11: 109–116.
- 102) **Orsolic, N., Sver, L., Terzic, S., Basic, I.** 2005. Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity. *Vet Res Commun*, 29(7): 575–593.
- 103) **Bassani-Silva, S., Sforcin, J.M., Amaral, A.S., Gaspar, L.F.J., Rocha, N.S.** 2007. Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumor cells”, *Revista Portug Ciênc Vet*, 102: 261–265.
- 104) **Sforcin, J.M., Novelli, E.L.B., Funari, S.R.C.** 2002. Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *J Venomous Anim Toxins*, 8: 244–254.
- 105) **Sforcin, J.M., Fernandes, Jr.A., Lopes, C.A.M., Funari, S.C.R., Bankova, V.** 2001. Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J Venomous Anim Toxins*, 7: 139–144.
- 106) **Barros, M.P., Sousa, J.P., Bastos, J.K., De Andre, S.F.** 2007. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharmacol*, 110: 567–571.
- 107) **Kaneeda, J., Nishina, T.** 1994. Safetiness of propolis. Acute toxicity. *Honeybee Sci*, 15: 29–33.
- 108) **Cuesta, A., Rodriguez, A., Esteban, M.A., Mesequer, J.** 2005. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish Selfish Immunol*, 18(1): 71–80.
- 109) **Walgrave, S.E., Warshaw, E.M., Glesne, L.A.** 2005. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis*, 16: 209–215.
- 110) **Cho, E., Lee, J.D., Cho, S.H. et al.** 2011. Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. *Ann Dermatol*, 23: 85–88.
- 111) **Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y. et al.** 2009. Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 31(4): 688–693.
- 112) **Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P., Simonetti, P.** 2007. Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharma Biomed Anal*, 4: 390–399.
- 113) **Lee, S.Y., Lee, D.R., You, C.E., Park, M.Y., Son, S.J.** 2006. Autosensitization dermatitis associated with propolis-induced allergic contact dermatitis. *J Drug Dermatol*, 5: 458–460.
- 114) **Çelikel, S., Karakaya, G., Yurtsever, N., Sorkun, K., Kalyoncu, A.F.** 2006. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Aller Immunopathol*, 34: 180–184.
- 115) **Kolankaya, D., Selmanoğlu, G., Sorkun, K., Salih, B.** 2002. Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. *Food Chem*, 78: 213–217.
- 116) **Sforcin, J.M., Novelli, E.L.B., Funari, S.R.C.** 2002. Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *J Venom Anim Toxins*, 8: 244–254.
- 117) **Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., Troncoso, N., Vanella, A., Garbarino, J.A.** 2004. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sci*, 76: 545–58.
- 118) **Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T.** 2004. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem*, 84: 329–339.
- 119) **Ahn, M.R., Kumazawa, S., Hamasaka, T., Bang, K.S., Nakayama, T.** 2004. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *J Agric Food Chem*, 52: 7286–7292.
- 120) **Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S.** 2009. Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. *Ecotox Environ Safe*, 72(3): 909–915.
- 121) **Çetin, E., Silici, S., Cetin, N.** 2010. Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens. *Poultry Sci*, 89(8): 1703–1708.
- 122) **Banskota, A.H., Tezuka, Y., Adnyana, I.K.** 2000. Biological evaluation of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *J Ethnopharmacol*, 72: 239–246.



- 123) **González, R., Steiner, J.F., Sande, M.A.** 1997. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *J Am Med Assoc*, 278: 901-904.
- 124) **Lin, S.C., Lin, Y.H., Chen, C.F., Chung, C.Y., Hsu, S.H.** 1997. "The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries. *Am J Chin Med*, 25 (3/4): 325-332.
- 125) **Ramadan, M.F., Al-Ghamdi, A.** 2012. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *J Func Foods*, 4(1): 39-52.
- 126) **Mani, F., Damasceno, H.C.R., Novelli, E.L.B., Martins, E.A.M., Sforcin, J.M.** 2006. Propolis: effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. *J Ethnopharmacol*, 105: 95-98.
- 127) **Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S.** 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res*, 15: 561-571.
- 128) **Özen, T., Kılıç, A., Bedir, O. et al.** 2010. In vitro activity of Turkish propolis samples against anaerobic bacteria causing oral cavity infections. *Kafkas Uni Vet Fak Der*, 16(2): 293-298.
- 129) **Jasprica, I., Mornar, A., Debeljak, Z. et al.** 2007. In vivo study of propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells. *J Ethnopharmacol*, 110: 548-554.
- 130) **Krell, R.** 1996. Value-added products from beekeeping. *FAO Agricultural Services Bulletin* No. 124 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome.
- 131) **Dobson, H.E.M., Peng, Y.S.** 1997. Digestion of pollen components by larvae of the flower-specialist bee *helostoma florissomne* (Hymenoptera: Megachilidae). *J. Insect Physio*, 43: 89-100.
- 132) **Pernal, S.F., Currie, R.W.** 2001. The influence of pollen quality on foraging behavior in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Behav Eco Sociobiol*, 51: 53-68.
- 133) **Calderone, N.W., Johnson, B.R.** 2002. The within nest behaviour of honeybee pollen foragers in colonies with a high or low need for pollen. *Anim Behav*, 63: 749-75.
- 134) **Erdogan, Y., Dodoluglu, A.** 2005. Bal Arısı (*Apis Mellifera* L.) Kolonilerinin Yaşamında Polenin önemi. *Uludag Bee J*, May, 5:2.
- 135) **Konar, V., Özdemir, F.A., Karataş, F.** 2010. Ticari arı polenlerinde b vitamini miktarlarının araştırılması. *Fırat Univ. J Sci*, 22: 61-64.
- 136) **Campos, M.G., Markham, K., Cunha, A.** 1997. Bee pollen: composition properties and applications. In Mizrahi, A (Ed) *Bee Products*. Plenum Publishing Company; London, UK, 93-100.
- 137) **Elkins, R.** 1996. Bee pollen royal jelly propolis and honey, Woodland Publishing, London.
- 138) **Karataş, F., Şerbetçi, Z.** 2008. Arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarının HPLC ile belirlenmesi. *Science Eng J Fırat Univ*, 20(3): 419-422.
- 139) **Basim, E., Basim, H., Özcan, M.** 2006. Antibacterial activities of turkish pollen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. *J Food Eng*, 77: 992-996.
- 140) **Medeiros, K.C., Figueiredo, C.A., Freire, K.R., Santos, F.A., Alcantara-Neves, N.M., Silva, T.M., Piuvezam, M.R.** 2008. Anti allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol*, 119 (1): 41-46.
- 141) **Almaraz-Abarca, N., Campos, M.G., Ávila-Reyes, J.A., Naranjo-Jiménez, N., Corral, J.H., González-Valdez, L.S.** 2007. Antioxidant activity of polyphenolic extract of monofloral honeybee-collected pollen from mesquite (*Prosopis juliflora, leguminosae*). *J Food Compos Anal*, 20: 119-124.
- 142) **Silva, T.M.S., Camara, C.A., Silva Lins, A.C. et al.** 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. *J Food Compos Anal*, 19: 507-511.
- 143) **Šarić, A., Balog, T., Soboc'anec, S. et al.** 2009. Antioxidant effects of flavonoid from Croatian *Cystus incanus* L. rich bee pollen. *Food Chem Toxicol*, 47: 547-554.
- 144) **LeBlanc, B.W., Davis, O.K., Boue, S., De Lucca, A., Deeby, T.** 2009. Antioxidant activity of Sonoran Desert bee pollen. *Food Chem*, 115: 1299-1305.
- 145) **Valencia-Barrera, R.M., Herrero, B., Molnar, T.** 2000. Pollen and organoleptic analysis of honeys in Leon province (Spain). *Grana*, 39: 133- 140.



- 146) **Arvanitoyannis, S., Chalhouh, C., Gotsiou, P., Lydakakis-Simantiris, N., Kefalas, P.** 2005. Novel quality control methods in conjunction with chemometrics (multivariate analysis) for detecting honey authenticity. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45 (3): 193–203.
- 147) **Cuevas-Glory, L.F., Pino, J.A., Santiago, L.S., Sauri-Duch, E.** 2007. A review of volatile analytical methods for determining the botanical origin of honey. *Food Chem*, 103: 1032–1043.
- 148) **Ouchemoukh, S., Louaileche, H., Schweitzer, P.** 2007. Physicochemical characteristics and pollen spectrum of some Algerian honeys. *Food Control*, 18: 52–58.
- 149) **Silici, S., Gokceoglu, M.** 2007. Polen analysis of honeys from Mediteranean region of Anatolia. *Grana*, 46:57-64.
- 150) **Gonzalez Parama's, A.M., Barez, J.A.G., Marcos, C.C., Garcia-Villanova, R.J., Sanchez, J.S.** 2006. HPLC-fluorimetric method for analysis of amino acids in products of the hive (honey and bee-pollen). *Food Chem*, 95: 148–156.
- 151) **Konar, V., Özdemir, F.A., Karataş, F.** 2010. Ticari arı polenlerinde b vitamini miktarlarının araştırılması. *Fırat Univ J Sci*, 22: 61-64.
- 152) **Schmidt, J.O., Buchmann, S.L.** 1992. Other products of the hive. In: *The Hive and the Honeybee*. J.M. Graham, ed. Dadant & Sons, Hamilton, Illinois, USA, 927-988.
- 153) **Mahan, L.K.** 1990. Nutrition and the allergic athlete. *Jpn J Pharmacol*, 53: 157-64.
- 154) **Linskens, H.F., Jorde, W.** 1997. Pollen as food and medicine – A review. *Econ Bot*, 51: 78-86.
- 155) **Erdemir, I., Zorba, E., Işık, O., Savucu, Y.** 2005. Tek doz polen yüklemesinin dayanıklılık sporcularında maksimal oksijen tüketim ve kan parametrelerine etkisi. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19:185-191.
- 156) **Karataş, F., Munzuroğlu, Ö., Gür, N.** 2000. Arı polenlerindeki A, E ve C vitaminleri ile selenyum düzeylerinin araştırılması. *F.Ü. Fen ve Müh.Bilimleri Dergisi*, 12: 219- 224.
- 157) **Liebelt, R.A., Lyle, D., Walker, J.** 1994. Effects of a bee polen diet on su and growth of inbred strains of mice. *Amer Bee J*, 134: 615-620.
- 158) **Snowdon, J.A., Clier, D.O.** 1996. Microorganisms in honey. *Int. J Food Microbiol*, 31: 1-26.
- 159) **Bayrak, N.** 2005. Arı ürünlerinin (bal, arı sütü, polen ve propolis) mikrofloralarının ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek lisans Tezi, Fırat Üniv. FBE, Elazığ.
- 160) **Özcan, M., Ceylan, A., Ünver, A., Yetişir, R.** 2003. Antifungal effect of pollen and propolis extracts collected from different regions of Turkey. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 3: 33-36.
- 161) **Bogdanov, S.** 2011. Pollen: Nutrition, Functional Properties, Health: A Review. *Bee Prod Sci*, 1-34.
- 162) **Percie Du Sert, P.** 2009. Les pollens apicoles. *Phytother*, 7:75-82.
- 163) **Percie Du Sert, P.** 2009. Probiotic effect of lactic acid bacteria in fresh pollen, 41st Apimondia Congress, Montpellier.
- 164) **Gonzalez Parama's, A.M., Ba'rez, J.A.G., Marcos, C.C., Garcia-Villanova, R.J., Sanchez, J.S.** 2006. HPLC-fluorimetric method for analysis of amino acids in products of the hive (honey and bee-pollen). *Food Chem*, 95: 148–156.
- 165) **Campos, M.G., Markham, K., Cunha, A.** 1997. Bee pollen: composiiton properties and applications. In Mizrahi, A (Ed) *Bee Products*. Plenum Publishing Company; London, UK, 93–100.
- 166) **Silva, T.M.S., Camara, C.A., Silva Lins, A.C. et al.** 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. *J Food Compos Anal*, 19: 507-511.
- 167) **Mutsaers, M., Blitterswijk, H., Leven, L., Kerkvliet, J., Waerdt, J.** 2005. Bee products properties, processing and marketing. *Agrodok*, 42.
- 168) **Reiter, R.** 1947. The coloration of anther and corbicular pollen. *Ohio J Sci*, 1(7): 137-152.
- 169) **Vasquez, A., Olofsson, T.C.** 2009. The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and beebread. *J Apic Res*, 48: 189-195.
- 170) **Almedia-Muradian, L.B., Bera, A., Flesner, M.L., Cano, C.B.** 2007. Produtos Apícolas. In: Almeida-Muradian LB, *Penteado MDVC Vigilância sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos*. Ed. Guanabara, 183–198.



- 171) **Haydak, M.H., Vivino, A.E.** 1950. The changes in thiamine, riboflavin, niacin and pantothenic acid content in the food of female honeybees during growth with a note on the vitamin K activity of royal jelly and bee bread. *Ann Entomol Soc Amer*, 43: 361-367.
- 172) **Haydak, M.H., Palmer, L.S.** 1941. Vitamin content of bee foods. III. Vitamin A and riboflavin content of bee bread. *J Econ Entomol*, 34: 37-38.
- 173) **Haydak, M.H.** 1958. Pollen substitutes. *Proc. X International Congres Entomol, Montreal*, 4: 1053-1056
- 174) **Nagai, T., Nagashima, T., Suzuki, N., Inoue, R.** 2005. Antioxidant activity and angiotensin-I converting enzyme inhibition by enzymatic hydrolsates from bee bread. *Z Naturforsch*, 60c: 133-138.
- 175) **Bonvehi, J.S., Jorda, E.** 1997. Nutrient composition and microbiological quality of honeybee-collected pollen in Spain. *J Agric Food Chem*, 45(3): 725-732.
- 176) **Bastos, D.H.M., Barth, O.M., Rocha, C.I. et al.** 2004. Fatty acid composition and palynological analysis of bee (Apis) pollen loads in the states of Sao Paulo and Minas Gerais, Brazil. *J Apic Res*, 43(2): 35-39.
- 177) **Herbert, E.W., Shimanuki, H.** 1978. Chemical composition and nutritive value of bee collected and bee stored pollen. *Apidologie*, 9(1): 33-40.
- 178) **Human, H.** 2006. Nicolson SW. Nutritional content of fresh, bee-collected and stored pollen of *Aloe greatheadii* var. *davyana* (Asphodelaceae). *Phytochem*, 67: 1486-1492.
- 179) **Loper, G.M., Standifer, L.N., Thompson, M.J., Gilliam, M.** 1980. Biochemistry and microbiology of bee collected almond (*Prunus dulcis*) pollen and bee bread. I. Fatty acids, sterols, vitamins, and minerals. *Apidologie*, 11(1): 63-73.
- 180) **Abouda, Z., Zerdani, I., Kalalou, I., Faïd, M., Ahami, M.T.** 2011. The antibacterial activity of moroccan bee bread and bee-pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Res J Microbiol*, 6: 376-384.
- 181) **Luz, C.F.P., Barth, O.M.** 2012. Pollen analysis of honey and beebread derived from Brazilian mangroves. *Braz J Botany*, 35(1): 79-85.
- 182) **Szczesna, T.** 2006. Long-chain fatty acids composition of honeybee-collected pollen. *J Apic Sci*, 50(2): 65-79.
- 183) **Saa-Otero, M.P., Diaz-Losada Fernandez-Gomez, E.** 2000. Anlaysia of fatty acids, proteins and ethereal extract in honeybee pollen. Considerations of their floral origin. *Grana*, 39(4): 175-181.
- 184) **Von Schacky, C., Harris, W.S.** 2007. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovas Res*, 73: 310-315.
- 185) **Simpopoulos, A.P.** 2004. Omega 3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res*, 37: 263-277.
- 186) **Kaplan, M., Karaoğlu, Ö., Eroğlu, N., Silici, S.** 2016. Fatty acid and proximate composition of bee bread. *Food Technol Biotechnol*, 54(4): 497-504.
- 187) **Nagai, T., Nagashima, T., Myoda, T., Inoue, R.** 2004. Preparation and functional properties of extracts from beebread. *Nahrung/Food*, 48(3): 226-229.
- 188) **Yücel, B., Kösoğlu, M.** 2015. Apiterapi'de Apilarnil. Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi) Sidas Yayınevi, S:183-190, 2015. ISBN: 978-605-5267-26-1, İzmir.
- 189) **Matsuka, M., Wataa, N., Taceuchi, K.** 1973. Analyses of the food of larval drone honeybees. *J Apic Res*, 12: 3-7.
- 190) **Stangaciu, S.** 1999. Apitherapy course notes, Constanta apitherapy research hospital, Bucuresti-Romania. pp.286.
- 191) **Kogalniceanu, S., Lancrajan, I., Ardelean, G.** 2010. Changes of the glucidic metabolism determined by the physical effort of the treatment with the Aslavital and Apilarnil. *Arad Med J*, 3:33-41.
- 192) **Nagai, T., Sakai, M., Inoue, R., Inoue, H., Suzuki, N.** 2001. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly and propolis. *Food Chem*, 75(2): 240-244.
- 193) **Constantin, D.** 1989. Rezultate obpinute in tratamentul cu apilarnil potent a tulburarilor de dinamicamsexuale. *Romanian Apicult*, 10: 21.



- 194) **Iliescu, V.N.** 1993. Preparation based on medicinal plants, bee product, apilarnil and pollen. Romanian Apicola, 1: 8.
- 195) **Barnutiu, L.I., Marghitaş, L.A., Dezmirean, D., Bobiş, O., Mihai, C., Pavel, C.** 2013. Physico-chemical composition of Apilarnil (Bee drone larvae). Seria Zootechnie, 59:199-202.
- 196) **Altan, Ö., Yücel, B., Açıkgöz, Z. et al.** 2013. Apilarnil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. British Poultry Sci, 54(3):355-361.
- 197) **Isidorov, V.A., Bakier, S., Stocki, M.** 2016. GC-MS investigation of the chemical composition of hoeybee drone and queen larva homogenate. J Apic Res, 60(1):111-120.
- 198) **Finke, M.D.** 2005. Nutrient composition of bee brood and its potential as human food. Ecol Food Nutr, 44(4): 257-270.
- 199) **Bolatovna, K.S., Rustenov, A., Eleqalieva, N., Omirzak, T., Akhanov, U.K.** 2015. Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. Biol Med (Aligarh), 7 (2): BM-091-15.
- 200) **Meda, A., Lamien, C.E., Millogo, J., Romito, M., Nacoulma, O.G.** 2004. Therapeutic uses of honey and honeybee larvae in central Burkina Faso. J Ethnopharmacol, 95:103-107.
- 201) **Yücel, B., Açıkgöz, Z., Bayraktar, H., Seremet, Ç.** 2011. The effects of apilarnil (drone bee larvae) administration on growth performance and secondary sex characteristics of male broilers. J Anim Vet Adv, 10(17): 2263-2266.



APİTERAPİ'DE BALIN ÖNEMİ

Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Trabzon

Bal arısı binlerce yıldır insanlık için en önemli canlılardan biri olmuştur. Apiterapi veya arı-tedavi insanlık tarihi kadar eski bir tedavi yöntemi olup bal ve diğer arı ürünleri ile tedavi anlamına gelmektedir. Bu bölümde, balın apiterapi için önemi ve apiterapik kullanım alanları ele alınacaktır. Başta antioksidan olmak üzere, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antidepresan, hepatoprotektif ve immunomodulator gibi pek çok biyolojik aktif özelliğe sahip balın olan apiterapideki değeri ve kullanım alanları kısaca anlatılacaktır.

Tarihçe

Bal, tarih boyunca hemen tüm medeniyetler tarafından hem besleyici özelliklerinden dolayı gıda olarak, hem de biyolojik aktivitesinden ötürü tedavi amacıyla olarak kullanıla gelmiştir. Apiterapinin tarihi insanlık kadar eski olup yazılı kaynaklar Eski Mısır ve Sümer yazıtlarına kadar uzanmaktadır. Bu yazıtlarda eski Mısırlıların eklem iltihabı (artrit) tedavisinde arı ürünlerini kullandıkları ifade edilmektedir. Vazolara ve süs eşyalarına arıların ağaçlardan yapışkan bir madde olan propolisi yaptığını çizmiş ve hatta ölülerini mumyalamak için balı ve propolisi kullanmışlardır. Eski Sümerliler'de 4000 yıllık tabletlerinde balın kullanımından söz edilmektedir. Eski Mısırlılar için de bal çok önem taşımaktadır. Balın kullanımı Veda ve Bible'da içeren çeşitli dini kitaplarda belgelenmektedir. M.Ö 460-367 tarihleri arasında yaşamış olan Hipokrat bal için vücutta oluşan kas ağrıları ve iltihapları iyileştirdiğinden ve dudaklarda oluşan iltihapları temizlediğinden bahsetmiştir. Eski Yunan sporcuları enerji verici olarak balı kullanmışlardır. Daha sonra balın insanlar için bir şifa kaynağı olduğu Kur'an-ı Kerim'de belirtilmiştir (Nahl-68). Roman bilimci Pliny, balın şişliği azalttığını, ağrıları hafiflettiğini ve yaraları iyileştirdiğini iddia ettiği propolis ile ilgili Tabiat Bilgisi kitabında bahsetmiştir. Bir bardak balın ve elma sirkesinin vücudu temizleyeceğini ve iyi bir sağlığa kavuşturacağını ileri sürmüştür. Arı ürünleri önemi giderek artan bir hızla ilerlemiş ve 1597 yılında John Gerard bitkilerin tarihi kitabında propolisin tedavi gücü hakkında bir yazı kaleme almıştır. 19. Yüzyılda ilk kez bakterilerin enfeksiyona neden olduğu tespit edilmiştir. 1919' da bir çalışmada balın antibiyotik etkisine sahip olduğu tespit edilmiştir. Rusların 1.dünya savaşında yaralı askerleri tedavi etmede balı kullandıkları ifade edilmektedir (1,2). 1940 yıllarda antibiyotikler tıp dünyasında popüler hale gelmiş ve balı demode hale getirmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda da antibiyotiklere direnci hızla artmış ve pek çok zararlı etkisinden dolayı insanoğlu yeniden geleneksel tedavi yöntemleri aramaya yönelmiştir. Buna rağmen bal modern tedavilerin cevap vermediği hastalar için son çare olarak ve geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanılmaya devam edilmiştir. 1989 yılında Royal Society Medicine dergisinde bir yazıda editör geleneksel tıbbın hak ettiği itibarını geri vermek ve bu geleneksel tedavi-bal-olumsuz düşüncüyü kaldırmak için zamanın geldiğini ifade etmiştir. Apiterapi, tamamlayıcı tıba olan ilginin artmasıyla yeniden gündeme gelmeye başlamıştır (3,4).

Balın bileşimi

Bal kuru madde itibarıyla %95-98 oranda karbohidratlardan oluşmuş bir doğal karışımdır. Temel şeker bileşimi Fruktoz ve glukoz (%60-70) dan oluşup daha az miktarda (%1-5) sukroz, maltoz, melebios, melesitoz, treloz, trehaloz, arabinoz, turanoz, erloz, rafinoz gibi yaklaşık 20-25 değişik mono-, di- ve trisakkaritten oluşmuştur. Şekerler dışındaki kısmı(%1-3) ise çeşitli vitaminlerden (A, B, C), polifenollerden, aminoasit ve peptitlerden, ve mineral maddelerden oluşmaktadır (3). Balın biyolojik aktivitesinden büyük çoğunluk sorumlu bu doğal



molekül ve mineraller maddelerin gerek türü, çeşidi ve gerekse miktarı çok değişik şartlardan etkilenebilmektedir. Burada bal arısı cinsi, toplandığı bölgesinin florası, coğrafik şartları, üretim biçimi, arıcının performansı gibi çok sayıda değişkenden balın bileşimi, aroma özellikleri ve biyolojik aktif değeri etkilenebilmektedir. Genel olarak koyu renkli balların daha yüksek mineral madde ve polifenol içerdiği bildirilmektedir. Bu bakımından öne çıkan bazı koyu renkli balların apiterapi uygulamaları için çok kıymetli olduğu ve bu balların ticari değerlerinin de yüksek olduğu bilinmektedir. Örneğin, Yeni Zelanda'da üretilen Manuka balının, Doğu Avrupa ve Türkiye de üretilen Kestane ve Meşe ballarının, Arabistan'da üretilen bir çeşit akasya balının çok yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu bildirilmektedir (5,6).

Günümüzde balın saflığı gıda kodekslerine göre; su içeriği, iletkenlik, asitlik, pH, renk değeri, şeker oranları (%C4/C13), prolin miktarı, diyastaz aktivitesi, hidroksimetilfurfural (HMF) değeri ve çözünmeyen maddeler değerlendirilerek belirlenmektedir. Sadece balın doğallığını ve saflığını tespit etmeye yarayan bu kriterler, test edilen balın biyoaktivite potansiyeli hakkında bilgi vermemekte ve dolayısıyla balın gerçek kalitesini yansıtmamaktadır (7).

Ballar, nektar kaynaklarına göre çiçek balları ve salgı balları olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Çiçek balları çiçekli bitkilerin nektarlarından elde edilirler. Salgı balları ise Sternorrhyncha alt takımına bağlı bazı afitlerin ve pullu böcek türlerinin hazım salgılarının bal arılarınca toplanması sonucu üretilmektedir. Balın nektar kaynağı ne olursa olsun daima bir karışım olup yapısında; %16-20 oranda su ve %65-76 oranında karbonhidratlar (fruktoz, glukoz, sukroz, maltoz, melesitoz, melebioz, turanoz, vb.) yer almaktadır. Aynı zamanda %1-2 oranında vitaminler, fenolik bileşikler, çeşitli proteinler (diastaz, glukoz oksidaz, invertaz vb.) ve mineral maddeler (Na, K, Ca, P, Fe, Cu, Mo, Zn, Al vb.) bulunmaktadır. Balın biyolojik aktivite özelliğinin ise yapısında bulunan fenolik ajanlar ve flavonoidler gibi organik bileşiklerden ileri geldiği bilimsel çalışmalarla ortaya çıkartılmıştır (8).

Balın Biyolojik Aktif Özellikleri

Bal içerdiği yüksek oranda karbohidrattan yüksek kaloriye sahip bir doğal ürün olup yaklaşık 100 g balın kalorisi yaklaşık 304 kaloridir. Bu nedenle bal ve bal şerbeti yüksek kalorisinden dolayı enerji içeceği olarak özellikle sporculara, yaşlılarda ve verem ve tüberküloz hastalarında tüketimi tercih edilmektedir (4,9).

Balın enerji değeri yanında onun daha önemli özelliği çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmasından ileri gelmektedir. Balın biyolojik aktif özelliği bileşimine göre değişim gösterebilmekle birlikte, hiç bir işlem görmemiş saf-doğal ballar; antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, anti-tumoral ve anti-depresan gibi çok sayıda aktiviteyi içinde barındırmaktadır. Biyolojik aktivitelerin büyüklüğü ve küçüklüğü de balların türlerine göre değişebilmektedir.

Balın Antioksidan Özelliği

Oksidasyon, yanma veya yükseltgenme reaksiyonları, oksijen kullanan tüm canlılar için kaçınılmaz bir olgu olup ağarma, eskime, paslanma veya yaşlanma olarak karşımıza çıkmaktadır. Oksitleyici bir molekül olan oksijenin solunum ile kullanılmasıyla birlikte kendisinden daha oksidan özelliğe sahip bir takım serbest oksijen molekülleri (SOR) canlı organizmamızda oluşmaktadır. Serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılan bu ortaklanmamış elektron taşıyan yapılar son derece reaktif olup protein, lipit ve nükleik asitlerden elektron koparma eğilimine sahiptirler. Oksijenli solunumla oluşan bu radikalik ajanları elimine eden antioksidan sistem olup, endojen ve eksojen antioksidanlar sürekli antioksidan/prooksidan dengenin korunmasında rol almaktadırlar. Epidemiyolojik çalışmalar, dengenin prooksidanlar lehine kayması ile birlikte kalp damar hastalıkları, aterosklerozis, diyabet, kanser ve hızlı yaşlanma gibi çeşitli hastalıkların oluşumunun arttığını ortaya koymaktadır. Endojen



antioksidan sistemler genetik ve epigenetik olarak belirlenirken, eksojen antioksidanlar dışarıdan diyetle alınarak takviye edilmektedir. Bitkisel kaynaklı çeşitli antioksidanlar, askorbik asit (C vitamini), α -tokoferol (E vitamini), β -karoten (A vitamini) gibi vitaminler ile çeşitli polifenoller, dışarıdan alınan antioksidan molekülleri oluştururlar. Eksojen antioksidanların düzenli kullanılmaları ile birlikte çeşitli hastalıkların oluşumunda azalma olduğu bildirilmektedir. Balın çok iyi bir yaşlanma karşıtı ajan olduğu ve oksidasyondan korunmada önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bal içerdiği vitaminler ve polifenollerden dolayı antioksidan kapasitesi yüksek bir doğal üründür. Polifenoller bir ve birden fazla fenol grubu içeren moleküller olup, bitkilerin birer sekonder metabolikleridirler. Bitkiler sınırsız sayıda bileşik üretebilme yeteneğine sahip canlılar olup, günümüze kadar 6000'in üstünde polifenolik bileşiğin bitkilerdeki fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Fenolik asitler, flavanoidler, antosiyaninler, gibi alt sınıflara ayrılan bu moleküllerin içerdikleri çeşitli substitue gruplarının yeri, çeşidi, pozisyonu molekülün biyoaktif özelliğini değiştirmektedir. Örneğin, bol miktarda hidroksil grubu içeren flavanoidler yüksek antioksidan kapasiteli moleküller olup özellikle, gallik asit, kuersetin, kateşin, kukumin, bunlardan bazılarıdır. Balın polifenol içeriği floradan çok etkilenirken koyu renkli balların daha yüksek polifenol içeriğine sahip olduğu ispatlanmıştır (10).

Türkiye bal üretimi için çok uygun coğrafik koşullara sahip bir bölge olup, hem yılın üç mevsimi bal üretiminin yapılması ve hem de zengin ballı bitkiler florasından dolayı çok değişik bal çeşitlerine sahip nadir ülkelerdendir. Çok çeşitli heterofloral ve monofloral ballara sahip olduğu gibi çeşitli çiçek ve salgı ballarına da sahip bulunmaktadır. Balın antioksidan kapasitesi içerdiği polifenolik madde miktarına bağlı olarak değiştiğinden, koyu renkli balların antioksidan değerleri daha yüksektir. Örneğin, açık renkli bir çiçek balının toplam polifenol değeri 15-25 mgGA/100 g iken koyu renkli kestane, meşe ve püren ballarında bu değer 80-120 mg/100 g olarak bulunmaktadır. Polifenol değeri, balın toplam antioksidan kapasitesinin de değişmesine (FRAP değeri) yol açmaktadır (11,12,13,14).

Balın antimikrobiyal özelliği

Bal iyi bir antimikrobiyal ajan olup yara ve yanık tedavilerinde önemli rol oynadığı ilk kez 1892 van Ketel tarafından kaleme alınmıştır. Antibakteriyal aktivitesinden doğrudan 1. Dünya Savaşında yaralı Rus askerlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Balın iyi bir antimikrobiyal ajan olduğu, inhibisyon mekanizmasının özellikle hidrojen peroksitten kaynaklandığı rapor edilmiştir. Daha sonra yapılan pek çok araştırma, balın anti-mikrobiyal etkinliğe sahip saf bir karışım olduğunu, pek çok patojenik bakteri ve mantar (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella zaturee*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterobacter cloacae*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Moraxella catarrhalis*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*) üzerinde etkinliği olduğunu ortaya koymuştur (14,15,16,17).

Bal geniş spektrumlu bir antibakteriyal ajan olup, anti-mikrobiyal aktivitesinin temel olarak;

- i) Balın viskoz yapısı,
- ii) Yüksek asidik ortam (pH)
- iii) Glukoz oksidaz kaynaklı hidrojen peroksit (H_2O_2)
- iv) Nektar kaynağından gelen organik bileşiklerden ileri geldiği bildirilmektedir.

Balın yüksek şeker konsantrasyonu (viskoz yapısı) yüksek hipertonik ortam sağladığı için mikroorganizma hücrelerinin dehidrasyonuna neden olmaktadır. Balın yapısında bulunan çeşitli organik asitler (fenolik asitler, glukonik asit, sitrik asit, malik asit, oksalik asit, formik



asit, süksinik asit) pH sı 3.6-4.5 arasında tamponlamaktadır bu pH pek çok mikroorganizmanın çoğalmasına uygun olmadığı için bu asidik ortamda mikroorganizmalar gelişmemektedir. Bala arının salgı bezlerinden diastaz, katalaz, ve glukoz oksidaz gibi enzimler, sulandırılmış balda artan Glukoz oksidazın katalitik aktivitesiyle sürekli üretilen hidrojen peroksit, arının nektar kaynağından topladığı bitkilerden gelen ve birçok patojen mikroorganizma üzerinde inhibisyona neden olan çeşitli organik moleküller antimikrobiyal etki göstermektedir. Saf olan tüm ballarda bu ilk üç faktör mutlaka yer almaktadır, ancak balın yapısında buluna sekonder metabolitlerin miktarı ve çeşidi balın nektar kaynağına göre değişmektedir. Yakın zamana kadar, balın anti-mikrobiyal etkisinin hidrojen peroksitten kaynaklandığı düşünülse de, son bulgular ışığında balın kompozisyonunun çok daha önemli etken olduğu (non-peroxide agents-NPA) ortaya konulmuştur (18,19,20). Balların antimikrobiyal özellikleri bu organik bileşiklere göre hesaplanmış polifenoller, flavonoidler, glikozitler ve metilglioksal (MGO) gibi moleküllerin en fazla etki gösteren ajanlar olduğu ortaya konulmuştur. Balın yapısında yer alan polifenolik moleküllerin plazma membranının transportunu değiştirdiği ve böylece bakteri gelişimini baskıladığı bildirilmektedir (21,22,23,24). Manuka balı, antimikrobiyal aktivitesi yüksek ballardandır. Manuka balının anti-bakteriyel özelliğinin, nektar kaynağından (Manuka Çay Ağacı (*Leptospermum scoparium*)) gelen elektrofilik yapılu bir molekülden (metilglioksal (MGO) ve metil şiringat) kaynaklandığı ve bu bileşiğin makromoleküllerin nükleofilik merkezlerine (DNA) elektrofilik saldırı yaparak geniş bir bakteri spektrumunda büyümeyi önlediği bildirilmiştir. Balda bulunan *Clostridium botulinum* bakterisinin, botulizm veya kangren açısından risk oluşturacağı gözönüne alınarak, yara tedavisinde kullanılacak balın mutlaka 25-50 kGy gama irradiasyonu ile sterilize edilmesi gerekmektedir (25,26).

Balın Yara Tedavindeki Rolü

Yara, çeşitli sebeplerden (fiziksel, kimyasal vs) deri ya da mukoz membran bütünlüğünün bozulması, tahrip olması, dokuların fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybetmesi olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesi, klinik olarak yaralı deri bölgesinin kapanması olarak belirtilmektedir. Yara iyileşmesinde pek çok dinamik ve interaktif süreçler etkin rol almaktadır. Parankimal hücreler, ekstrasellüler matriks, kan hücreleri ve çeşitli çözünabilir mediatörler bunların temelini oluşturmaktadır. Yara iyileşmesi sürecinde aktive olan inflamasyonun sınırlanması, yaranın prognozu ve iyileşme süreci açısından da önem taşımaktadır. Enflamasyon ve tamir mekanizması ise vücudun iç içe geçmiş savunma mekanizmaları olup, inflamatuvar etkeni yok etmeye, ortamdaki uzaklaştırmaya, inflamasyonu sınırlandırarak hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışmaktadır (27). Doku hasarı ile yara oluşumu ve enfeksiyonun her tipine cevap olarak vücudumuz bu hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmaları devreye sokmaktadır (28). Temel olarak yara iyileşmesi; sitokinler, büyüme faktörleri, kan ve hücresel elementler, ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşim sonucu meydana gelmektedir. Sitokinler hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan polipeptitler olup, bazal zar gelişimini sağlamakta, dehidratasyonu önlemekte, granülasyon doku gelişimini ve hücrelerin yaranın bölgesine gelmesini sağlamaktadır. Granülasyon doku, kolojen ve neovasküler dokudan oluşmakta ve epitelizeasyonun sağlanması için gerekli matriksi oluşturmaktadır. Monositler gelerek aktive olup, makrofajlar dönüşür ve büyüme faktörleri salgırlar. Makrofajların rolü yara iyileşmesinde vazgeçilmez olup, eksikliklerinde yara iyileşmez (29). Hücre yüzeyi sitokin reseptörleri aracılığıyla görevlerini yapıp, yangı (enfamasyon) ve bağışıklık reaksiyonlarında, makrofajlar, aktif lenfositler, konnektif ve endotel dokular tarafından oluşturulmaktadır. Salınımları geçici olup hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını uyarmaktadırlar. Enflamasyonda en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, tip I interferonlar (IFN- α ve IFN- β), IFN- γ , ve kemokinler olarak belirtilmektedir (30). Tüm bu faktörler inflamasyonun giderilmesinde ve yara iyileşmesine rol



almaktadırlar. Her biri ayrı bir anti-inflamatuvar fonksiyona sahip bulunan bu mediatörlerin yara iyileşmesinde de çok etkin olduğu bilinmektedir.

Apiterapi ile ilgili çok sayıda çalışmada antiinflamatuvar ajanların ölçümü ile tedavi süreçlerinin izlendiği görülmektedir. Bu nedenle, yapılan pek çok bilimsel çalışmada balın yara tedavisinden ve özellikle kronik yaraların ve diyabetik yaraların tedavisinde hem antimikrobiyal ve hem de immün sistemi harekete geçirici, nekroz ve apoptozu hızlandırıcı etkinliğinden bahsedilmektedir. Balın insan monosit hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, (TNF- α , IL-1 β , ve IL-6), bir başka deyişle yara iyileşmesinin monositler üzerinden yapıldığı belirtilmektedir (31,32,33).

Yapılan bir çalışmada, streptozosin ile diyabetik yara oluşturulmuş ratlarda gelam balı (Malezya balı) ve Ginger (zencefil) karışımının yaralar üzerindeki iyileştirici etkisinin oksidan-antioksidan parametreleren kaynaklandığı bildirilmiştir (34). Bir başka çalışmada ise balın antimikrobiyal özelliğinden dolayı diyabetik ayak ülserlerinde iyileşme sürelerini ortalama 20(8-40) günden 5.86 (2-20) güne düşürdüğü gözlemlenmiştir (35). Yara iyileşmesinde topikal uygulamanın çok etkili, düşük maliyetli bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Balın enfeksiyonların çabuk temizlenmesinde, ölü dokuların ve yabancı maddelerin hızlı uzaklaştırılmasında, enflamasyonun hızlı baskılanmasında, yara izinin hızlı kaybolmasında, yeni damar oluşumunda, doku granülasyonu ve epitelyum gelişmesinin uyarılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (36).

Klinik gözlemler balın kronik yaralarda iyileşmeyi başlattığını veya hızlandırdığını ve deri ülserleri tedavisi üzerinde etkili olduğunu bildirmektedir (37,38,39). Suudi Arabistan'da yapılan geniş çaplı bir araştırmaya göre diyabetli hastaların açık yara, kronik ülser ve deri çatlamaları gibi ayak rahatsızlıklarında balın etkili olduğunu bildirmişlerdir (40). 1634 hastanın yaklaşık üçte ikisinin ayaklarında bu tür rahatsızlıklar olduğu ve bu hastaların da 653 tanesinin tamamlayıcı veya alternatif tedavi denediği ve % 56,6 oranla balın en çok kullanılan alternatif tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (37,38). Balın topikal uygulamalarının derin cerrahi yara enfeksiyonlarının iyileşmesini hızlandırdığı, metisiline dirençli bakterilerin (*S.aureus*) ve konvensiyonel tedaviye cevap vermeyen enfekte yaraların tedavisinde etkili olduğu rapor edilmektedir. Yaralarda pek çok bakteri bulunmasına karşın, *Staphylococcus* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* yanık ve diğer yaralarda en sık bulunan bakterilerdir. Balın bu bakterilere karşı yüksek inhibisyon sağladığını gösteren çok sayıda makale bulunmaktadır. Balın diyabetik ayak ülserlerine etkili olduğu, yapılan çok sayıda bilimsel çalışmalar ile ortaya konmuştur. Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada akasya balının kornea ülserlerinin iyileşmesinde pozitif sonuçlar verdiği ve bunun göz yaralarında bir umut olduğu bildirilmektedir (32,41,42,43).

Sonuç olarak bal, antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve immunomodulator aktiviteleri nedeniyle yara ve yanık iyileşmesinde primer aktif ajan olarak rol almaktadır.

Balın Gastrointestinal Rolü

Balın apiterapötik ajan olarak gastrointestinal sistem (mide ve barsak) hastalıkları üzerinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Balın gastrointestinal sistem üzerinde koruyucu etkisinin mekanizmaları çok iyi anlaşılmassa da, hem antibakteriyal aktiviteler ve hem de sitokinler, prostaglandinler, antioksidan mekanizmalar üzerinden sisteme olumlu yönde faydalar sağladığı belirtilmektedir (44). Balın prostaglandin üretimini etkilemediği ancak, acı biber kapsaisine cevap veren midedeki duyu sinirleri üzerinde uyarıcı etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Yine balın tükürükteki nitrati nitrite indirgeyerek, mide mukozasındaki kapillerleri koruduğu ve mukus üretimini artırdığı ifade edilmektedir (33,45). Yapılan bir çalışmada hidrojen peroksidi giderilmiş Manuka balının gastrointestinal sistem patojenlerine karşı oldukça yüksek inhibisyon sağladığı (düşük MIC değerleri) ve antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösteren *Salmonella typhimurium*'a karşı bu balın umut



verici olduğu bildirilmektedir. *Helico bacter pylori*; gastrit, peptik ülser, duodenit, reflü gibi gastrointestinal hastalıkların oluşmasına yol açan bir gram negatif bakteri olarak tanımlanmaktadır (46). Bakteri mide asidik iç duvarında ancak salgıladığı üreaz enziminin üreyi parçalayarak oluşturduğu amonyak ile kalabilmektedir. Bal ve propolis hem bakterinin hem de ekstraselüler olarak salgıladığı üreaz enziminin iyi bir inhibitörü olduğu yapılan in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada Kırklareli bölgesine ait meşe ve sarmaşık ballarının en yüksek inhibisyon değerine sahip olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca, kestane balının da yüksek üreaz inhibisyonuna sahip olduğu bir başka çalışmada belirtilmektedir (47,17,48). İtalya da yapılan bir çalışmada ise indometasin ile ülser oluşturulan deney hayvanlarında kestane balının tedaviye olumlu yanıt verdiği rapor edilmektedir (49). Deney hayvanlarında gastrik ülser oluşturulan bir çalışmada, oral Manuka balı ile tedavi sonucu biyokimyasal parametreler (GSH, NO, SOD, GPX), histopatolojik testler ve antiinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) gastrik ülser tedavisi yönünde bal miktarına bağlı olarak değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır (50).

Balın Karaciğer Hastalıklarında Rolü

Karaciğer, kan şekeri regülasyonu, biyosentez reaksiyonları, depolama, metabolik ve ksenobiyotik zehirsizleştirme reaksiyonları gibi pek sayıda reaksiyonun vuku bulduğu bir organdır. Yakıt kaynağı olarak diğer dokuların az tercih ettiği ve aminoasitlerin yıkımından gelen kullanmadığı α -ketoasitleri tercih eder. Akut ve kronik tüm karaciğer hasarlarında doğal yollarla tedavi çok önemlidir. Karaciğer hasarlarında glikojen rezervleri azaldığı için bal karaciğer dostu bir karışımdır. Balın zengin karbohidrat içeriği karaciğerin kan şekeri regülasyonuna yardım eder (51).

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışma da CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda oral yolla verilen kestane balının karaciğer fonksiyon enzimlerinin (AST, ALT) azalmasına ve doku histolojik değerlerinin normalleştiğini göstermektedir. Deney hayvanların çok sayıda çalışma balın karaciğer hasarlarını ve akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmede etkili olduğu çok sayıda bilimsel araştırma ile desteklenmektedir (52). Deney hayvanlarında streptozotocin ile baskılanmış olarak diyabet oluşturulan, değişik florallara ait balların hipoglisemik etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda hepatit A enfeksiyonlu hastalara yonca balı ile tedaviden sonra karaciğer enzimlerinin anlamlı şekilde azaldığı ortaya konmuştur (53, 54, 55,56,57).

Deli Bal

Orman gülü balı; Ericaceae familyasına ait *Rhododendron ponticum* ve *Rhododendron luteum* türlerinin nektarı ile oluşan baldır. Bu çiçek balı diterpenoid yapıya sahip bazı toksik bileşikler olan grayanotoksinler (GTXs) içermektedir. İçerdiği garayanotoksinlerin cinsi balın üretildiği bölge özellikleri, mevsim değişiklikleri, üretim biçimi vs gibi şartlara bağlı olarak değişebilmektedir. Balın tüketilmesi ile zaman zaman baş dönmesi, bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon ve halusinasyonlar görülmektedir. Bu nedenle orman gülü balı aynı zamanda "deli bal", ya da "zehirli bal" adı ile tanımlanmaktadır. Ilıman ve nemli ortamlarda yetişen bu bitki dünyada en fazla Karadeniz bölgesinde üretildiği için deli bal Türkiye'ye özgü bir baldır. Deli bal; kan şekerinin düzenlemesi, mide ağrısı, barsak hastalıkları, nöropatik ağrıların giderilmesi, hipertansiyon, ve seksüel gücün artırılmasında kullanılmaktadır. Garayanotoksin miktarı yüksek balların "deli bal" özelliği taşıdığı, yapılan kimyasal analizler ile ortaya konuşmuştur. Yapılan bir çalışmada, Karadeniz bölgesinde toplanan orman gülü ballarında zehirlenme vakası olan ve olmayan ballardaki garayanotoksin seviyelerinin 1-70 μ g/g arasında değiştiği bildirilmektedir (58,59,60,61). Yapılan çalışmalar, balın çiçek balı kriterlerini taşıdığı ve fenolik bileşenlerce zengin olduğunu göstermektedir. Streptozotocin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, nöropatik ve akut ağrılarda deli balın (granoyatoksin) analjezik etki gösterdiği



bildirilmektedir. Tıbbi bal niteliğine sahip bu balın daha fazla araştırılmaya ve apiterapötik özelliklerinin ortaya konulmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- 1) **Sackett, W.G.** 1919. Honey as a carrier of intestinal diseases. *Bul Corerado State Univ Agric Exp Stn*, 252:1-18.
- 2) **Bergman, A., Yanai, J., Weiss, J., et al.** 1983. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model *Am J Surg*, 145(3):374-6.
- 3) **Bogdanov, S.** 2009. Honey composition. *Bee Products Science, Book of Honey*, Chap5.
- 4) **Ahuja, A., Ahuja, V.** 2010. Apitherapy - A sweet approach to dental diseases - Part I : Honey. *J Adv Dental Research*, 1.
- 5) **Kolaylı, S., Laid, B., Sahin, H., et al.** 2012. Dietary Sugars: Chemistry, Analysis, Function and Effects, Chapter 1, Sugars in Honey, Food and Nutritional components in Focus, No 3, 1-15.
- 6) **Meda, A., Lamien, C.E., Millogo, J., et al.** 2004. Therapeutic uses of honey and honeybee larvae in central Burkina Faso. *J of Ethnopharm*, 95: 103-7.
- 7) **Bogdanov, S.** 1984. Characterization of antibacterial substances in honey. *Lebensmittel Wissenschaft und Technologie*, 17(2): 74-6.
- 8) **Tezcan, F., Kolaylı, S., Şahin, H., et al.** 2011. Evaluation of organic acid, saccharide composition and antioxidant properties of some authentic Turkish honeys. *Journal of Food and Nutrition Research*, 50: 33-40.
- 9) **Kolaylı, S.** 2015. Bal ve Deli bal, Balın Biyokimyasal Yapısı. Nobel yayınları, Ed. Doç. Dr. Abdulkadir Gündüz, İstanbul.
- 10) **Huang, D.J., Ou, B.X., Prior, R.L.** 2005. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agr Food Chem*, 53:1841-56.
- 11) **Nasuti, C., Gabbianelli, R., Falcioni, G., et al.** 2006. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nut Res*, 26 (3): 130- 7.
- 12) **Küçük, M., Kolaylı, S., Karaoğlu, Ş., et al.** 2007. Biological Activities and Chemical Composition of Three Honeys of Different Types from Anatolia, *Food Chemistry*, 100: 526-34.
- 13) **Nichenametla, S.N., Taruscio, T.G., Barney, D.L., et al.** 2006. A Review of the Effects and Mechanisms of Polyphenolics in Cancer, *Critic Reviews Food Sci Nut*, 46: 161-83.
- 14) **Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H., et al.** 2015b. An investigation of Turkish honeys; their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. *Food Chemistry*, 180: 133-41.
- 15) **Sahin, H.** 2016. Honey as an apitherapeutic product its inhibitory effect on urease and xanthine oxidase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(3): 490-4. Doi: 10.3109/14756366.2015.1039532.
- 16) **Silici, S., Sagdic, O., Ekici, L.** 2010. Total Phenolic Content, Antiradical, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Rhododendron Honeys, *Food Chemistry*, 121(1): 238-43.
- 17) **Kolaylı, S., Baltas, N., Sahin, H., et al.** 2017. Evaluation of Anti-Helicobacter pylori Activity and Urease Inhibition by Some Turkish Authentic Honeys. *Journal of Food Science and Engineering*, 7:67-73. 10.17265/2159-5828/2017.02.001.
- 18) **White, J.W., Winters, J.K.** 1989. Honey protein as internal standard for stable carbon isotope ratio detection of adulteration of honey. *J Assoc of Anal Chem*, 72 (6): 907-11.
- 19) **Van den Berg, A.J., van den Worm, E., van Ufford, H.C., et al.** 2008. An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J Wound Care*, 17(4):172-4, 176-8.
- 20) **Simova, S., Atanassov, A., Shishinova, M., et al.** 2012. A rapid differentiation between oak honeydew honey and nectar and other honeydew honeys by NMR spectroscopy. *Food Chemistry*, 134 (3): 1706-10.
- 21) **Allen, K.L., Hutchinson, G., Molan, P.C.** 2000. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. *First World Healing Congress*, Melbourne, Australia, 10-3.



- 22) **Kolayli, S., Can, Z., Yildiz, O., et al.** 2016. A comparative study of the antihyaluronidase, antiurease, antioxidant, antimicrobial and physicochemical properties of different unifloral degrees of chestnut (*Castanea sativa* Mill.) honeys. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 31(3): 96-104.
- 23) **Adams, C.J., Manley-Harris, M., Molan, P.C.** 2009. The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research*, 344: 1050-3.
- 24) **Packer, J.M., Irish, J., Herbert, B.R., Hill, C., Padula, M., Blair, S.E., Carter, D.A., Harry, E.J.** 2012. Specific non-peroxide antibacterial effect of manuka honey on the *Staphylococcus aureus* proteome. *Int J Antimicrob Agents*, 40(1):43-50.
- 25) **Molan, P.C.** 1992. The antibacterial nature of honey. The nature of the antibacterial activity. *Bee World*, 73:5-28.
- 26) **Lusby, P.E., Coombes, A.L., Wilkinson, J.M.** 2005. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Arch Med Res*, 36:464-7.
- 27) **Molan, P.C.** 2002. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers-theory and practice. *Ostomy Wound Manage*, 48(11):28- 40.
- 28) **Lusby, P.E., Coombes, A., Wilkinson, J.M.** 2002. Honey: A Potent Agent for Wound Healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 29:5-0.
- 29) **Uraloğlu, M.** 2015. *Deli Bal*. Ed. Abdulkadir Gündüz. Chap. Balın yara ve yanık bakımındaki önemi. Nobel, İstanbul.
- 30) **Wang, K., Hu, L., Jin, X.L., et al.** 2015. Polyphenol-rich propolis extracts from China and Brazil exert anti-inflammatory effects by modulating ubiquitination of TRAF6 during the activation of NF-κB. *Journal of Functional Foods*, 19: 464-78.
- 31) **Lipsky, A.B., Hoey, C.** 2009. Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clin Infect Dis*, 49:1541-9.
- 32) **Mandal, M.D., Mandal, S.** 2011. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(2): 154-60.
- 33) **Al-Waili, N.S., Salom, K., Al-Ghamdi, A.A.** 2011. Honey for Wound Healing, Ulcers, and Burns; Data Supporting Its Use in Clinical Practice. *The Scientific World Journal*, 11: 766-87.
- 34) **Sani, N.F.A., Belani, L.K., Sin, C.P., et al.** 2014. Effect of the Combination of Gelam Honey and Ginger on Oxidative Stress and Metabolic Profile in Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague-Dawley Rats. *BioMed Research International*, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/160695>.
- 35) **Tasleem, S., Naqvi, S.B., Khan, S.A., et al.** 2011. 'Honey ointment': a natural remedy of skin wound infections. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 23(2):26-31.
- 36) **Tonks, A.J., Cooper, R.A., Jones, K.P., et al.** 2003. Honey Stimulates Inflammatory Cytokine Production from Monocytes, *Cytokine*, 21: 242-7.
- 37) **Alam, F., Islam, M.A., Gan, S.H., et al.** 2014 Honey: A Potential Therapeutic Agent for Managing Diabetic Wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/169130>.
- 38) **Moghazy, A.M., Shams, M.E., Adly, O.A., et al.** 2010. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*, 89(3): 276-81.
- 39) **Al-Mamary, M.A., Al-Meer, Al-Habori, M.** 2002. Antioxidant Activities and Total Phenolics of different types of honey. *Nutrition Research*, 22: 1041-7.
- 40) **Bakhotmah, B.A., Alzahrani, H.A.** 2010. Self-reported use of complementary and alternative medicine (CAM) products in topical treatment of diabetic foot disorders by diabetic patients in Jeddah. *Western Saudi Arabia*, 6(3): 254. doi: 10.1186/1756-0500-3-254.
- 41) **Dunford, C., Cooper, R.A., Molan, P.C.** 2010. Using honey as a dressing for infected skin lesions. *Nurs Times*, 96:7-9.
- 42) **Malone, M., Tsai, G.** 2016. Wound healing with Apitherapy: A Review of the Effects of Honey. *Journal of Apitherapy*, 1:1.
- 43) **Ghafari, N.A., Ker-Woon, C., Hui, C.K., et al.** 2016. Acacia honey accelerates in vitro corneal ulcer wound healing model. *BMC Complement Alter Med*, 16:259.



- 44) **Coşar, A.M.** 2014. Balın Gastrointestinal hastalıklarda kullanımı. Deli Bal. Ed. Gündüz, A., İstanbul, 129-133.
- 45) **Al-Swayeh, O.A., Ali, A.T.** 1998. Effect of ablation of capsaicinsensitive neurons on gastric protection by honey and sucralfate. *Hepat-Gastroenterol*, 45:297-02.
- 46) **Yücel, B.** 2005. Akçiçek E.Balın modern tıpta kullanımı. *Hasad Gıda*, 244:22-25.
- 47) **Kolaylı, S., Çakır, H.E., Şahin, H., et al.** 2016b. Anti Inflammatory Activities of some bee Products by Inhibition of Bovine Testes Hyaluronidase. *Curr Enzy Inhib*, 12(2):183-7. Doi: 10.2174/1573408012666160229224038.
- 48) **Lin, S.M., Molan, P.C., Cursons, R.T.** 2011. The controlled in vitro susceptibility of gastrointestinal pathogens to the antibacterial effect of manuka honey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30:569–74.
- 49) **Almasaudi, S.B., El-Shitany, N.A., Abbas, A.T., et al.** 2016. Antioxidant, Anti-inflammatory, and Antiulcer Potential of Manuka Honey against Gastric Ulcer in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3643824>.
- 50) **Zimmerman, H.J., Maddrey, W.C.** 1987. Toxic and Drug-Induced Hepatitis, In *Diseases of the Liver*. Ed. L. Schiff and E.R. Schiff, 5th Ed., 591-668, J. B. Lippincott, Philadelphia.
- 51) **Wang, Y., Li, D., Cheng, N., et al.** 2015. Antioxidant and hepatoprotective activity of vitex honey against paracetamol induced liver damage in mice. *Food Funct*, 6(7):2339-49.
- 52) **Saral, Ö., Yıldız, O., Aliyazıcıoğlu, R., et al.** 2016. Apitherapy products enhances the recovery of CCl₄-induced hepatic damages in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46:194-02.
- 53) **Çetin, N.G., Marçıl, E., Kıldıran, M., et al.** 2009. Hepatotoxicity with Mad Honey, *Turkish J Emerg Med*, 9(2): 84-6.
- 54) **Tang, S.P., Salam, S.K.N., Jaafar, H., et al.** 2017. Tualang Honey Protects the Rat Midbrain and Lung against Repeated Paraquat Exposure. *Oxid Med Cell Longev*, [doi.10.1155/2017/4605782](http://dx.doi.org/10.1155/2017/4605782).
- 55) **Erejuwa, O.O., Sulaiman, S.A., Ab Wahab, M.S.** 2014. Effects of Honey and Its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer. *Molecules*, 19: 2497-522.
- 56) **Dogan, F.S., Ozaydin, V., Incealtin, O., et al.** 2015. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion. *Turkish Journal of Emergency Medicine. Turkish Journal of Emergency Medicine*, 15: 185-6.
- 57) **Dilber, E., Kalyoncu, M., Yaris, N., et al.** 2002. A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: intoxication instead of alternative therapy. *Turk J Med Sci*, 32:361-2.
- 58) **Sutlupinar, N., Mat, A., Satganoglu, Y.** 1993. Poisoning by toxic honey in Turkey. *Archives of Toxicology*, 67: 148–50.
- 59) **Tatlı, O., Karaca, Y., Turkmen, S., et al.** 2016. Turkish 'Mad Honey' Boosts Testosterone Levels. *Bratisl Lek Listy*, 117(11):677-80.
- 60) **Gunduz, A., Tatlı, O., Turedi, S.** 2008. Mad honey poisoning from the past to the present. *Turk J Emerg Med*, 8:46–9.
- 61) **Yaylacı, S., Oskan, A., Olt, S.** 2011. Mad honey poisoning accompanied by hypotension and bradycardia. *Sakarya Med J*, 2:73-5.



CİLT BAKIMINDA APİTERAPİ

Prof. Dr. Özgen Özer
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İzmir

Doç. Dr. Evren Homan Gökçe
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İzmir

Dr. Arş. Gör. Sakine Tuncay Tanrıverdi
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İzmir

Ekonomik önemi ve terapötik etkileri ile arılardan elde edilen ürünler çok eskilerden beri kozmetik olarak, ayrıca yaralarda ve enfeksiyonlarda da tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır. Apiterapi, arı ürünlerinin bir ya da birden fazla hastalığın önlenmesi ya da iyileştirilmesi amacıyla kullanılması şeklinde tanımlanabilir. Arı ürünleri deyince, ilk akla gelen bal olmakla birlikte, bal ekstresi, hidroksipropiltrimonyum balı, balmumu, propolis, arı sütü ve balarısı zehiri (apitoksin) de kullanılmaktadır.

Arı ürünlerinin en önemli uygulama yollarından biri topikal uygulamadır. Özellikle dermal uygulamalar ile görülen olumlu gelişmelerden sonra hem ilaç hem de kozmetik sektöründe, başta balmumu ve bal olmak üzere arı ürünleri geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Vücudumuzun en büyük organı olan derinin korunması ve bakımı, sağlıklı olmak için gerekli bir faktördür. Arı ürünleri antibakteriyel, antiseptik etkilerinin yanı sıra nemlendirici özellikleri nedeniyle cilt ürünlerin bileşimine girmektedirler. Bu nedenle arı ürünlerinin kozmetik sektöründe, yara ve yanık bakım ürünlerinde kullanımı artmıştır.

Bal

Latince Mel olarak adlandırılan bal; balarılarının (*Apis mellifera*; Aile: *Apidae*) çiçek nektarlarından topladıkları özsu içindeki sakkarozu inervasyona uğratmaları sonucu meydana gelen bir üründür. Uluslararası kozmetik ürün bileşenleri terminolojisine (INCI) göre “Honey” veya “Mel” (CAS no. 8028-66-8) adı altında bulunur ve yumuşatıcı, nemlendirici ürün kategorisindedir. Bal Ekstresi (Mel Extract: CAS no. 91052-92-5/8026-66-8) nemlendirici, hidrojenize bal (Hydrogenated Honey) humektan/deri nemlendirici, hidroksipropiltrimonyum balı (CAS no. 223705-79-1) antistatik/saç nemlendirici olarak sınıflandırılmıştır. Hem bal hem de bal mumu FDA tarafından yönetilen bir panel ile güvenilir olduğu saptanmış ürünlerdir (1,2).

Balın içinde, şekerler, proteinler ve aminoasitler, vitaminler, enzimler, mineraller ve bitkisel kaynaklı fitobileşikler bulunur. Monosakkaritlerden fruktoz ve glukoz baldaki en önemli şekerlerdir. Glukozun oksidasyonu ile balın temel organik asidi olan glukonik asit oluşur. Buna ek olarak az miktarda asetik, formik ve sitrik asit ihtiva eder. Bu organik asitler balın düşük pH’ından sorumludur (2).

Bal tarih boyunca yanık yaralarında, ülserlerde ve enfeksiyonlarda topikal olarak kullanılmıştır. Yüksek şeker içeriği sayesinde yaradan su absorblama kabiliyeti (ozmolarite) kazanır ve böylece bakteriler nemden mahrum bırakılarak üremeleri engellenmiş olur. Ayrıca bal yara yatağı ile pansuman arasında yapışkan olmayan bir arayüz oluşturur. Böylece hem yara ortamında nemli bir yüzey oluşturulmuş olur, hem de pansuman kaldırıldığında yeni oluşan dokunun soyulması engellenir (3,4).

Bal asiditesi ve fitokimyasal içeriği sayesinde antimikrobiyal aktivite de gösterir. Balın antimikrobiyal aktivite göstermesini sağlayan faktörler enzimatik glikoz oksidasyon reaksiyonu ve balın fiziksel özellikleridir. Yüksek ozmolarite sayesinde şeker molekülleri su moleküllerini



bağlar böylece bakterilerin büyüyebileceği bir ortam oluşamaz. Balın antibakteriyel etkisinin asıl sebebi ise hidrojen peroksit varlığına bağlıdır (5).

Antimikrobiyal aktivite balın içeriğine göre değişmekle beraber, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivite Yeni Zelanda'da *Leptospermum scoparium* bitkisinden elde edilen Manuka Honey'de görülmüştür. Balın antimikrobiyal aktivite gösterebilmesi için minimum inhibitör konsantrasyonda kullanılması gerekir. Bu konsantrasyon Manuka Honey için %1.8 ile %10.8 (h/h) arasında verilmiştir. Balın antibakteriyel aktivitesinin seyreltildikçe arttığı gözlenmiştir. Bu bir paradoks gibi gözükmeyle beraber sebebi bal dilüe edildiğinde hidrojen peroksit içeren bir enzimin aktive olmasıdır. Birçok çalışmada, ikinci derece yanıklarda %1 gümüş sülfadiazin kreme karşı bal pansumanının etkinliği test edilmiş ve etkinlikleri benzer bulunmuştur (6,7).

Balın deri üzerine pek çok olumlu etkisi bulunmaktadır. Kan dolaşımını uyarır, deriyi besler, nemlendirir, derinin kendini yenilemesini sağlar, deriyi yatıştırır ve gerginleştirir. Balın aynı zamanda yara kapanmasını hızlandırdığı gözlenmiştir. Bal lökositleri sitokin salmaları için uyarır ve böylece doku onarım mekanizması uyarılmış olur. Ayrıca enfeksiyonlara karşı immün sistemi uyarır, B ve T lenfositlerinin çoğalması ve fagosit aktivitesine yardımcı olur. Böylece yara izi (skar) oluşmadan yaranın iyileşmesine yardımcı olur. Bu özellikleri uzun yıllardır iyi bilinmekte ve bal pek çok ürün bileşiminde bulunmaktadır. Bunların yanında bal debridman ve koku giderici aktiviteler de gösterir (4-6).

Kronik enflamasyon dokulara zarar vererek iyileşme sürecini geciktirebilmektedir. Hayvan çalışmaları, hücre kültür yöntemleri ve klinik araştırmalar ile balın enflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Baldaki antienflamatuvar aktiviteden fenolik bileşikler ve flavonoidler sorumludur (2).

Balın antibakteriyel etkisinden dolayı yarada oluşan kötü kokuyu deodorize etmesi beklenen bir sonuçtur. Kötü koku üreyen bakterilerin yara ve nekrotik dokudaki amino asitler ve proteinleri metabolize etmesi sonucu oluşan sülfür, aminler ve amonyaktan dolayı oluşur. Bakteriler aminoasitler yerine baldaki glukozu kullandıklarında kötü koku yerine laktik asit oluşur (3,7).

Bal, hamilelikte çatlak oluşumu öncesi, cildin gerilmesi ile meydana gelebilen kaşıntının yatıştırılmasına yardımcı olur. Deriyi uzun süre nemli ve esnek tutar. Bitki ekstraktları ile beraber bebek masaj yağlarında derinin sağlıklı gelişmesine yardımcı ve rahatlatıcıdır. Antimikrobiyal ve koruyucu bariyer özellikleri nedeniyle bebek pişik kremlerinin bileşiminde kullanılabilir (8).

Hidroksipropiltrimonyum balı kıl şaftına iyi penetre olarak saçı yeniden restore eder. Antistatik, saç güzelleştirici amaçla kullanılır. Tarama kolaylığı ve parlaklık sağlar. Kepek oluşumunu önlemeye yardımcıdır. Bal ektresi, bitki ekstraktları ya da bitkisel yağlar ile beraber saç boyalarının bileşiminde kullanılır. Depigmentasyon özelliği vardır. İçeriğindeki amino asitler ve şekerler ile saçı hidrate etmeye yardımcı olur, saçın kurumasını önler (9).

Bal diğer bitkisel yağlar ile beraber koruyucu bariyer oluşturarak tırnağın nemini korumaya yardımcıdır. İçeriğindeki aminoasitler ve şeker ile tırnak ve tırnak etlerini besleyici ve yumuşatıcı etki sağlar (10).

Balmumu

Apis mellifera ve *Apis cerana* türleri tarafından arı balmumu üretilmektedir. Bal mumu, sıvı formda salgılanan karmaşık bir üründür. Genç arıların karnındaki özel balmumu bezleri tarafından üretilirler. Arı tarafından salındığında, saf balmumu sıvıdır ve neredeyse beyazdır; hava ile temastan sonra katılaşır ve zamanla rengi değişir. Yoğun sarımsı renk yaklaşık dört yıl sonra kahverengiye döner. Balmumu asitlerin etkisine karşı dirençlidir ve suda çözünmez. Balmumu 300'den fazla bileşen içeren hidrokarbonlar, serbest yağ asitleri, yağ asit esterleri ve yağ alkoller ve eksojen maddelerden oluşan bir karışımdır (11).



Balmumunun farmasötik kullanımı, eski çağlardan kalma Mısır: Ebers Papyrus'unda (1550 B.C.) tarif edilmiştir. Yanıkları tedavi etmeye yardımcı olmak için kullanılan merhemler ve kremlerde kullanılmıştır. Bergama'da yaşamış olan eczacılığın öncüsü kabul edilen Claudius Galenus, zeytinyağı, gül yağı, balmumu ve su ile bir krem yapmış, daha sonraları bu formül “Cold Cream, Serinletici Krem” adını almıştır. Balmumu krem formülasyonları başta olmak üzere, temizleyici ürünlerde, bebek ürünlerinde ve dudak boyaları gibi birçok alanda kullanılır. Sürtünmeden kaynaklanan yaralarda etkili olduğu gösterilmiştir (11,12).

Dudak balsamlarının bileşiminde kullanılan balmumu nemi hapseder, dudak çatlamalarına karşı pürüzsüz bir görünüm sağlar. Bal ektresi ise kombinasyonları hücreleri beslemeye yardımcı olur, oksidan etki ile antimikrobiyal etki sağlar (12,13).

Balmumu atopik dermatit, sedef hastalığı tedavisinde çok etkili olmakla birlikte özellikle bebek bezi dermatitlerinde faydalıdır. Bazı durumlarda nistatin krem ile sinerjik etkili olduğu belirtilmiştir. Köpeklerde derin ikinci derece yanıkların tedavisinde etkin olduğu görülmüştür, bu nedenle veteriner hekimlikte balmumu kullanımı mümkündür (11).

Propolis

Aynı zamanda arı zamkı olarak da bilinen propolis, çok eski zamanlardan beri dahilen ve haricen kullanılan, arıların kovanlarını korumak ve onarmak için çevredeki çiçeklerden topladıkları çeşitli maddeleri kullanarak ürettiği balmumu benzeri bir maddedir. İçerdiği flavonoidler nedeniyle, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan etkilere sahiptir. Genellikle fenolik asitler, flavonoid, terpenler, aromatik aldehytler ve alkoller, yağ asitleri, stilbenler, β -steroidler ve çeşitli diğer maddeleri içerir (13).

Propolis en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip arı ürünüdür. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler ile aerob ve anaerob bakterilere karşı olan etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkiler farklı flavononlar, flavonlar, fenolik asitler ve esterlerden kaynaklanır. Aynı zamanda antifungal ve antiviral aktivitesi de bulunur. Antifungal ve antibakteriyel etkisi nedeniyle kepek giderici formülasyonlar, deodoranlar ve ayak bakım preparatlarında kullanılırlar. Propolis ağız hijyeni ve sağlığının korunması amacıyla da pek çok preparatın bileşimine girmektedir. Antimikrobiyal etkisi sayesinde ağız kokularının önlenmesi ve giderilmesine yardımcı olarak kullanılır (14, 15).

Polen ve arı sütüyle karşılaştırıldığında propolis en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterir. Farklı coğrafik ve botanik çevrelerden toplanan propolisler incelendiğinde antioksidan aktivitenin polifenol içeriğine bağlı olduğu görülmüştür. Antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı etkisi nedeniyle yaşlanmayı geciktirici preparatlarda da yer alır. Propolisin antioksidan etkisi ile UV kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu etkisi kanıtlanmıştır (15, 16).

Arı sütü (Royal Jelly)

Kraliçe arının tükürük bezlerinde üretilen, beyaz-sarı renkte bir salgıdır. Jelatinimsi, yapışkan, ekşi tat ve karakteristik kokusu olan bir üründür. Arı sütü, tüm arı larvaları için özel bir yemdir. Kraliçe haline gelmek için larva beşinci gününe kadar arı sütü ile beslenir. Bir işçi arı yaklaşık 45 gün yaşarken bir kraliçe arı beş yıla kadar yaşayabilir. Arı sütünün saklama koşulları kritiktir, özelliklerini değiştirmeden korumak için ışıktan ve ısıdan uzak tutmak gerekir. Hava ile oksidasyona maruz kalmamalıdır (17).

Arı sütünün bileşimi mevsimsel ve bölgesel koşullara göre değişebilir. Protein, yağ, şeker, mikro elementler, enzimler, hormonlar, vitaminler, çeşitli yağ asitleri içeriği ile oldukça zengin bir üründür. Doğal bir emülsiyon olarak nemlendirme özelliklerine sahiptir, cildi dehidratasyona karşı korur ve enflamasyonu azaltır. İçindeki amino asitler, kollajenin bir bileşenidir ve cildi sıkı tutar. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne göre, arı sütünün kozmetik işlevleri, yağlanmayı azaltmak için cilt bezlerinin yağ sekresyonlarını



normalleştirmek, cildin elastikiyetini ve sıkılığını artırıp, kırıksıklıkların görünümünü iyileştirmeyi içerir. Aynı zamanda antibiyotik ve fungusidal özelliklere de sahiptir (14, 17).

Doğrudan uygulandığında, arı sütünün yaraları iyileştirdiği ve cilt hücrelerinin büyümesini artırdığı gösterilmiştir. Ticari olarak losyonlar, sabunlar, sıvı temizleyiciler ve yara kremlerinin terkinde bulunur. Antioksidan özelliği ile yaşlanma etkilerine karşı kullanılır, özellikle foto-yaşlanmada etkilidir (17).

Balarısı Zehiri

Bal arısı zehri, yani apitoksin (Honeybee Venom; Apitoxin), bileşim açısından yılan zehrine benzeyen acı, renksiz bir sıvıdır. Bu benzersiz materyal, hyaluronidaz gibi biyolojik açıdan aktif yaklaşık 18 maddeden oluşur ve bunların bazıları yapay olarak sentez edilemez. Bu zehir, bahar aylarına arılardan alındığında daha etkilidir. Kışın zehirleri o kadar güçlü değildir. Arının bir ısırıkta girdiği zehir miktarı yaklaşık 0.1 mg'dır (18).

Arı zehrinin temel bileşeni melittin adı verilen ve karışımın % 52'sini oluşturan 26 amino asitten oluşan bir peptiddir. Arı zehri ayrıca uygulama alanındaki yanma, şişme ve kızarıklığa neden olabilen apamin içerir. Anti-inflamatuvar, antikoagulan, antifungal, antibakteriyel ve antipiretik özelliklere sahiptir. Romatizmal hastalıkların, özellikle multipl skleroz ve artrit tedavisinde; doğrudan veya intramüsküler enjeksiyon ile uygulanabilir. Ayrıca, uykusuzluk, migrene karşı etkilidir ve bağışıklığı artırır. Bal arısı zehrinin kan damarlarını genişletme kabiliyetine sahip olduğu belirlenmiştir. Tahriş nedeniyle, ısırıkla bağışıklık sistemi harekete geçer ve kan dolaşımı hızlanır. Daha güçlü dolaşım ve yüksek oksidasyon ile bakteri üremesini engeller (19, 20).

Hyaluronidaz arı zehrinde %1-3 oranında bulunur, kılcal damarları genişleterek kan akışını artırır ve cildi sıkılaştırır. Antik çağlardan beri yaşlanma karşıtı olarak kullanılmaktadır. Kollajen ve elastin sentezinde artış sağlar. Hücre çoğalmasında artış sağladığı için hücre yenilenmesinde kullanılabilir. Yakın tarihli bir çalışma, arı zehri merheminin cilde uygulandığında analjezik etkisi olduğu ve kas gerginliğini gidermede etkili olduğunu ve çizgilerin ve kırıksıklıkların görünümünü azaltabileceklerini ortaya koymuştur (21).

Sonuç olarak, arı ürünlerinin etkileri bilimsel olarak kanıtlanmıştır ancak ürünlerin bazı kişiler için alerjen olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

- 1) **Beretta, G., Orioli, M., Facino, R.M.** 2007. Antioxidant and radical scavenging activity of honey in endothelial cell cultures (EAhy926). *Planta Med*, 73:1182-9.
- 2) **Siddiqui, I., Furgala, B.** 1967. Isolation and characterization of oligosaccharides (Disaccharides) from honey. *J Apic Res*, 6:139-45.
- 3) **Boekema, B.K.H.L., Pool, L., Ulrich, M.M.W.** 2013. The effect of a honey based gel and silver sulphadiazine on bacterial infections of in vitro burn wounds. *Burns*, 39:754-9.
- 4) **Yaghoobi, R., Kazerouni, A., Kazerouni, O.** 2013. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: A review. *J Nat Pharm Prod*, 8:100-4.
- 5) **Rashidi, M.K., Mirazi, N., Hosseini, A.** 2016. Effect of topical mixture of honey, royal jelly and olive oil-propolis extract on skin wound healing in diabetic rats. *Wound Med*, 12:6-9.
- 6) **French, V.M., Cooper, R.A., Molan, P.C.** 2005. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother*, 56:228-31.
- 7) **English, H.K., Pack, A.R., Molan, P.C.** 2004. The effects of manuka honey on plaque and gingivitis: a pilot study. *J Int Acad Periodontol*, 6:63-7.
- 8) **Yaghoobi, R., Kazerouni, A., Kazerouni, O.** 2013. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: A review. *J Nat Pharm Prod*, 8:100-104.



- 9) **Arzhavitina, A., Steckel, H.** 2010. Foams for pharmaceutical and cosmetic application. *Int J Pharm*, 15:1-17.
- 10) **McIntosh, C.D., Thomson, C.E.** 2006. Honey dressing versus paraffin tulle gras following toenail surgery. *J Wound Care*, 15:133-6.
- 11) **Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., Felicioli, A.** 2016. Beeswax: A mini review of its activity and its application in medicine. *Asian Pac J Trop Med*, 9:839-43.
- 12) **Gao, P., Liu, S., Zhang, Z., et al.** 2015. Health impact of bioaccessible metal in lip cosmetics to female college students and career women, northeast of China. *Environ Pollut*, 197:214-20.
- 13) **Bankova, V.S., Popov, S.S., Marekov, N.L.** 1983. A study on flavonoids of propolis. *J Nat Prod*, 46:471-4.
- 14) **El-Aidy, W.K., Ebeid, A.A., Sallam, Ael-R., et al.** 2015. Evaluation of propolis honey and royal jelly in amelioration of peripheral blood leukocytes and lung inflammation in mouse conalbumin-induced asthma model. *Saudi J Biol Sci*, 22:780-8.
- 15) **Soo-Hyun, S., Gwang-Ho, C., Nam-Woo, L., Byung-Cheul, S.** 2017. External Use of Propolis for Oral Skin and Genital Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis Evid Based Complement. *Alternat Med*, 8025752.
- 16) **Cao, X.P., Chen, Y.F., Zhang, J.L.** 2017. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomed*, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.06.001>
- 17) **Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., Felicioli, A.** 2016. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiol Res*, 192:130-41.
- 18) **Hider, R.C.** 1988. Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour*, 12:60-5.
- 19) **Han, S.M., Lee, K.G., Pak, S.C.** 2013. Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera* L.) venom on acne vulgaris. *J Integr Med*, 11:320-6.
- 20) **Möller, C., Clark, E., Safavi-Hemami, H., et al.** 2017. Isolation and characterization of Conohyal-P1, a hyaluronidase from the injected venom of *Conus purpurascens*. *J Proteomics*, 5: 73-84.



PROPOLİS: BİYOAKTİVİTESİ ve SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Pek çok bitki yaprak, çiçek, meyve ve tomurcuklarını güçlü antimikrobiyal, su geçirmez ve ısı yalıtan özellikte reçineli bir bileşik üreterek onları soğuktan ve mikroorganizma saldırısından korur. Bu reçineli madde bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından mandibulaları yardımıyla toplanarak mum ve tükürükle karıştırılıp pellet haline getirilir ve kovana taşınır. Propolis, toplanan bitki reçinesinin arılar tarafından transforme edilmesinden dolayı üçlü ve yapışkan bir özellik kazanmıştır. Propolis kelimesi Yunanca “şehrin korunması” anlamına gelir. Propolis bal arıları kolonisinin hastalıklardan korunması, kovan duvarları ve petek gözlerinin kaplanarak hijyenik bir yaşama ortamı sağlanması, kovan içerisinde ölen canlıların kokuşmasının önlenmesi için kaplanması ve kovan giriş deliğinin küçültülmesi gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır. Propolisin ilaç olarak kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. Mısırlılar ölülerini mumyalarken, Yunan ve Romalı doktorlar antiseptik ve yara iyileştirici olarak propolis kullanmışlardır. İnkalar propolisi antipiretik bir ilaç olarak önerirken 17. yüzyılda Londra farmakopesinde propolis, resmi bir ilaç olarak listelenmiştir. Propolisin saf ya da başka doğal ürünlerle kombine bir şekilde kozmetik ve sağlık ürünlerinde kullanımı günümüze kadar devam etmiştir. Araştırmacılar son yıllarda daha çok propolisin kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri ile ilgilenmişlerdir.

Propolisin rengi yeşilden kırmızı ve kahverengiye kadar değişir ve karakteristik bir kokusu vardır. Yapışkan özelliği nedeniyle ciltteki yağ ve proteinlerle interaksiyona girer. Soğukta kırılgan ve sert, sıcakta ise yapışkandır. Genel olarak doğal yapısında % 30 mum, % 50 reçine ve bitkisel balsam, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen, ve diğer maddeler vardır. Propoliste 300 den fazla komponent tanımlanmıştır ve kompozisyonu bitki kaynağı ve lokal floraya göre değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte Avrupa kavak propolisi, Brezilya yeşil ve kırmızı propolisleri gibi bazı propolis tiplerinin kimyasal yapısı iyi aydınlatılmış ve standardizasyonu sağlanmıştır.

Propolisin kimyasal yapısının aydınlatılmasında HPLC-DAD, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS gibi çok sayıda kromatografik alet kullanılmış olmakla birlikte propolisin polar yapısı gereği (molekül yapısında genelde OH- grupları içerir) HPLC-DAD ve HPLC-MS’in iyi sonuç verdiği bildirilmektedir. Çok sayıda araştırma ise GC-MS ile yapılmıştır.

Propolisin kimyasal yapısı, toplandığı bitki kaynağına göre değiştiğinden farklılık gösterir. Yapılan araştırmalarda özellikle karasal iklimin hakim olduğu bölgelerde *Abies* spp. (köknar), *Acer* spp. (Akçaağaç), *Alnus* spp. (kızılağaç), *Betula* spp. (Huş), *Castanea sativa* (kestane), *Eucalyptus* sp. (ökalıptus), *Corylus* sp. (findık), *Pinus* spp. (çam), *Populus* spp. (kavak), *Quercus* spp. (meşe), *Prunus* spp. (erik), *Salix* spp. (söğüt), *Tilia* sp. (ıhlamur) ve *Ulmus* spp. (karaağaç) propolisin botanik kaynakları olarak gösterilmektedir. Ülkemiz zengin fitocoğrafik yapısı nedeniyle bu bitkilerin geniş doğal yayılış alanlarına sahiptir. Bu nedenle araştırmacılar Türkiye’de üretilen propolisin kimyasal yapısını aydınlatmaya çalışmışlardır. Bu araştırmalardan birinde, Kartal vd. (2002) Ankara (Kazan) ve Muğla (Marmaris) yörelerinden toplanan propolis örneklerinin GC-MS ile kimyasal analizini yapmış, örneklerde 24 farklı bileşik tespit etmişlerdir.

İki örnekte de kavak propolisinin bileşenleri olan flavonoid aglikonlar tespit edilmezken, isopimarik asit, androstan-1,17 dimetil -17-hidroksi-3-on, docosa-8,14-diyn-cis-1,22 diol ve thunbergol Kazan örneğinin, kafeik asit izomerleri, abietik asit, dehidroabietik asit ve izopimarik asit ise Marmaris örneğinin aktif bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Bu



araştırmada, Kazan örneğinden elde edilen analiz sonuçlarına göre, botanik orijini tahmin edilemezken, Marmaris örneğinin botanik orijininin *Pinus brutia* L. (çam propolisi) tomurcuk salgıları olabileceği bildirilmiştir. Bir başka araştırmada, Gencay ve Sorkun (2006) Doğu Anadolu (Kemaliye-Erzincan) yöresinden toplanan 30 propolis örneğinin mikroskobik analizlerini yaparak 32 farklı bitki familyası tespit etmişler ve Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Salicaceae ve Scrophulariaceae familyalarına ait türlerin polenlerinin örneklerde yoğun olarak bulunduğunu vurgulamışlardır. Farklı coğrafik orijinli propolislerle ilgili Sorkun vd (2001)'nın yaptığı bir araştırmada, Bursa, Erzurum (Aşkale), Gümüşhane (Söğütağıl) ve Trabzon (Çağlayan) yörelerinden toplanan propolis örneklerinde GC-MS ile kimyasal analiz yapılmıştır. Trabzon ve Gümüşhane örneklerinin benzer kimyasal kompozisyona sahip olduğu ve temel bileşenlerin aromatik ve alifatik asitler ve esterleri ile ketonlar olduğu görülmüştür. Erzurum propolisinin ise farklı bir kimyasal kompozisyona sahip olup aromatik asit esterleri ve alkollerin temel bileşenler olduğu ve diğer örneklerden daha fazla aminoasit içerdiği bildirilmiştir. Bursa örneğinde ise, flavanon, aromatik asit ve esterleri, terpenoidler, flavonlar ve ketonların temel bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda, Popova vd. (2005)'nın Türk propolisinin antibakteriyel aktivitesi ile kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu belirledikleri araştırmada, *Populus nigra* (kara kavak) ve *P. euphratica* önemli propolis kaynakları olarak gösterilmiştir. Bal arısı ırklarının propolis üretiminde önemini vurgulayan Silici ve Kutluca (2005)'nin yaptığı ve aynı bölgede üç farklı bal arısı ırkı tarafından toplanan propolisin kimyasal kompozisyonu ve antibakteriyel aktivitesinin belirlendiği araştırmada, *A. mellifera caucasica* (Kafkas arısı) tarafından toplanan propolis örneğinin *A. m. anatolica* ve *A. m. carnica* tarafından toplanan propolis örneklerine göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Silici vd. (2007) tarafından yapılan, farklı bölgelerden toplanan Türk propolisinin bitki orijini için fitokimyasal ipuçları ve antibakteriyel aktivitenin değerlendirildiği araştırmada, propolisin ana bitki kaynaklarının *Populus alba*, *Populus tremuloides* ve *Salix alba* olduğu gösterilmiştir. Uzel vd. (2005) ise 4 farklı Propolisin kimyasal kompozisyonunu ve antimikrobiyal etkinliğini tespit etmişlerdir. Velikova vd. (2000) ise; bir Bulgar iki Türk propolisini GC-MS ile incelediklerinde kimyasal kompozisyonların benzerlik gösterdiği ve muhtemelen kavak propolisi özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir. Örnekler özellikle kafeik asit ve ferulik asit bakımından zengin bulunmuştur. Ayrıca örnekler antibakteriyel, antifungal ve sitotoksik aktivite göstermiştir. Benzer şekilde Mohammadzadeh vd (2007) Tahran propolisinin yapısını GC-MS ile incelemiş ve pinobanksin, pinobanksin-3 asetat, pinosembrin, pinostrobin flavanonları ile krisin ve galangin gibi flavonların bulunmasından dolayı İran propolisinin botanik kaynağının kavak olabileceği rapor edilmiştir.

Gülçin vd (2010), Erzurum'dan topladıkları propolisin antioksidan özelliğini araştırmışlardır. Propolisin içerdiği toplam polifenol içeriği ile antioksidan özelliği arasında korelasyon belirlemişlerdir. Araştırmada kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit, kuersetin, tokoferol, pirogallol, p-hidroksibenzoik asit, vanillin, p-kumarik asit, gallik ve askorbik asit miktarlarını HPLC ve LC-MS/MS ile tespit etmişlerdir.

1.2. Propolisinin biyoaktif özellikleri

Türkiye'de üretilen kavak propolisinin botanik orijini ve kimyasal analizi araştırmalarla tespit edilmekle birlikte antifungal, antimikrobiyal, antioksidan, antikarsinojenik, yara iyileştirici, anti-leşmanial, immunstimulan, aktiviteleri ile dış hekimliğinde, hayvan besleme ve gıdada koruyucu olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma rapor edilmiştir.

Kavak propolisi dünyanın karasal iklim gösteren pek çok ülkesinde üretilebilmektedir. Popova vd. (2007), kavak propolisinin kimyasal karakteristiğini belirlemek üzere farklı ülkelerden 114 örnek üzerinde çalışmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre iki grup oluşmuştur; Orta ve Güney Avrupa, Türkiye, Suriye ve karasal iklimdeki diğer lokasyonlar (97 örnek) birinci grubu, aynı zondaki *P. nigra*'nın yayılış alanının daha kısıtlı olduğu daha soğuk bölgelere (kuzey ve dağlık bölgeler; Baltık ülkeleri, İngiltere, Ukrayna, Sibirya, Kanada ve



İsviçre) ait olanlar da ikinci grubu oluşturmuştur. Bu iki grup fenolik ve flavonoid içeriği bakımından oldukça değişkenlik göstermiştir. Kuzey ve dağlık bölge propolisleri test edilen birinci grup propolislerine göre % 25 fenolik, % 38 flavon ve flavonol, % 17 flavonon/dihidroflavonol bakımından daha düşük değere sahip bulunmuştur. Ancak tüm örneklerin antimikrobiyal aktivitesi arasında önemli farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.

Propolis immunomodulator, antitümör, anti-inflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter gibi çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir. Propolisin faydalı biyolojik özellikleri daha çok flavonoidler ve hidroksisinnamik asit türevleri gibi fenolik maddelere atfedilmektedir. Flavonoidler kimyasal yapı ve karakteristikleri birbirinden farklı, güçlü antioksidan, radikal süpürücü ve metal şelatı (kısıpacı) olan polifenolik konjuge aromatik bileşiklerdir. Propoliste bulunan en önemli bileşik grubu olarak flavonoidler görülmektedir. Flavonoidler fotosentez yapan hücrelerde bulunurlar ve benzo λ piron türevleridirler. Sekonder bitki metabolitleri olarak bulundukları için insanlar tarafından sentezlenemezler ve bu nedenle insan beslenmesi için önemlidirler. Amerika'da günlük flavonoid glikozitlerin alımı günde 1000 ya da 650 mg olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise glikonlar olarak ifade edilen flavon ve flavonollerin alımı için önerilen dozun günde 23 mg olduğunu rapor etmektedir. Flavonoidler memeli hücrelerinde çok sayıda biyokimyasal etkiye sahiptirler. Ayrıca, in vitro çalışmalarda memeli enzim sistemleri ve iletim yollarında önemli etkiye sahip oldukları ispatlanmıştır. Flavonoidlerin fizyolojik etkilerinin bir kısmı indirgeyici (elektron transport katalizi, radikal süpürücü etkisi) etkisinden dolayı antioksidan etkilerine atfedilmektedir.

Propolis ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu in vitro ve hayvan deneylerinden oluşmaktadır. Sağlıklı ya da hasta gönüllüler üzerinde yapılan araştırma sayısı yok denecek kadar azdır. Nitekim araştırmacıların önerileri, doğal bir ürünün güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için öncelikle kimyasal yapısının iyi aydınlatılması daha sonra in vitro deneyler, hayvan deneyleri ve bu deneylerin sonunda olumlu etkiler gözlemlendiğinde sağlıklı gönüllüler üzerinde araştırmalar yapılması yönündedir. Propolisin farklı biyolojik etkileri ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı dozlar kullanılmıştır; immunomodulator aktivitede; in vivo 200 mg/kg, in vitro 3-300 μ g/100 μ l ile 50-150 mg/kg, antitümoral aktivitede 5-100 μ g/100 μ l, antibakteriyel in vitro 0.4-14.0 % v/v, antifungal in vitro 0.4-14.0 % v/v, antiviral in vitro 5-100 μ g/100 μ l, antidiyabetik in vivo 100-300 mg/kg ve anti-ülseratif in vivo 50, 250 ve 500 mg/kg şeklindedir. Fareler ve insanlarla yapılan çalışmalarda propolisin olumsuz ya da toksik etkileri görülmemiştir. Burdock'a (1998) göre propolis toksik olmayan bir bileşiktir ve farelerde LD50 değeri 2-7.3 g/kg arasında değişmektedir. Araştırmacı, insanların günde 1, 3 ve 6 mg/kg/gün oranında yaklaşık 70 mg/gün şeklinde güvenle tüketebileceklerini önermektedir. Cuesta vd (2005) 6 hafta boyunca günlük propolis tüketiminin mortalite ya da gelişme oranı üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Dünyada farklı orijinli propolislerin alerjik etkisi hakkında çok sayıda araştırma vardır. Reaksiyonlar genelde kontak dermatit, stomatitis, dudak şişliği, perioral ekzama ve dispne şeklindedir. Propolisteki major allerjenler ise orta Avrupa'da orijini kavak olan propolisler için kaffeate esterlerdir. Botanik orijini kavak olmayan propolisler için ise 3- metil 2- butenil, benzil salisilat ve benzil cinnamat'tır. Alerjik reaksiyonlar daha çok propolisle direk temasta bulunan arıcılarda görülmekte olup, propolisle sık temasta olan arıcılarda sistemik reaksiyon prevalansı % 6.5'tir ve bunların sadece % 2'si anafilaktik reaksiyonlardır .

Propolisin ratlarda farklı konsantrasyonlarda tüketiminden sonra (1, 3 ve 6 mg/kg/gün) ve su ve etanolden özütlenen propolisin farklı ekstraktları farklı tüketim zamanlarında (30, 90 ve 150 gün) uygulandığında toplam lipid, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol seviyelerinde önemli değişimler görülmemiş, aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH enzim seviyelerinde de farklılık olmamış ve canlı ağırlık da değişmemiştir. Kolankaya vd. (2002), Türk kestane



propolisinin kimyasal içeriğini belirlemiş, alkol sebepli oksidatif strese karşı propolisin etkisini incelemiş ve 200 mg/kg 15 gün boyunca erkek ratlara verilmiştir. Alkol verilen grupta HDL düşüp, LDL yükselirken propolis grubunda tam tersi bir durum gözlenmiştir. Propolis grubu ile alkol grubu karşılaştırıldığında, propolis grubunda alkalın fosfataz (ALP) ve AST enzim aktiviteleri düşerken, LDH enzim aktivitesi artmıştır. Araştırmacılar propolisin herhangi bir toksik etkisinin görülmediğini, propolisin dejeneratif hastalıklar ile alkol sebepli oksidatif strese karşı koruyucu role sahip olduğunu vurgulamışlardır. Sforcin vd. (2002) Brezilya propolisinin ratlarda total protein, glukoz, üre, kreatinin, trigliserit, kolesterol, ve HDL kolesterol düzeylerinde bir değişikliğe sebep olmadığını bununla birlikte araştırmanın amacı olan herhangi bir yan etkinin görülmediğini bildirmişlerdir.

Propolisin antioksidan aktivitesi ile ilgili dünyada çok sayıda araştırma mevcuttur. Türkiye’de üretilen propolisin antioksidan aktivitesi konusunda Eraslan vd. (2008) ratlarda bazı biyokimyasal değişiklikler üzerine sipermetrin’in etkilerini incelemiş, propolisin koruyucu rolünü tespit etmişlerdir. Serum glikoz, trigliserid, ürik asit, kolesterol, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve ALP aktiviteleri/seviyeleri, plazma ve doku malondialdehit (MDA) seviyeleri, eritrosit ve doku süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri belirlendiği çalışmada propolisin antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Eraslan vd (2007) sodyum florid ile muamele edilen farelerde bazı biyokimyasal parametreler üzerine propolisin etkilerini değerlendirmiş ve sodyum florid tarafından oluşturulan serbest radikaller üzerine propolisin anti-radikal aktivitesinin olduğunu ispatlamışlardır. Antioksidan aktivitenin incelendiği bir başka çalışmada, Kanbur vd. (2009) farelerde propetamphos etkisine karşı propolisin antioksidan etkisini incelemiş, plazma ve doku (karaciğer, böbrek ve beyin) MDA düzeyleri, eritrosit ve doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ölçülmüştür. Çalışmada propolisin anti-radikal ve antioksidan etki gösterdiği ve bu yolla oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmıştır. Çetin vd. (2010b) ise dört farklı konsantrasyonda propolis ilavesinin yumurtacı tavuklarda hematolojik ve immünolojik parametreler üzerine etkisini incelemiş, diyet 3 g/kg propolis eklenen diyetin diğer uygulama grupları ve kontrol grubuyla kıyaslandığında serum IgG ve IgM seviyelerinde artış, periferik kan T-lenfosit yüzdesinde ise önemli düşüş belirlenmiştir. Buna ilaveten 3 g/kg propolis ilavesi diğer gruplarla kıyaslandığında eritrosit sayısını (kırmızı kan hücreleri) önemli oranda artırmıştır ($p<0.05$). Diğer yandan hemoglobin ve hematokrit değerleri ile total lökosit (beyaz kan hücreleri) ve farklılaşmış lökosit sayıları propolis ilavesinden etkilenmemiştir.

Kavak propolisinin hepatoprotektif aktivitesi de araştırmalarla gösterilmiştir [88, 89-91]. Ramadan vd. (2012) 5 g/kg dozda farelerde 8 hafta propolis uygulamanın herhangi bir toksik etki oluşturmadığını, mortaliteye sebep olmadığını karaciğer ve böbrekte toksik değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Mani vd. (2006) ise ratlara 30 gün boyunca (1, 3, ve 6 mg/kg/gün) propolis vermiş ve bu uygulamanın kolesterol, HDL kolesterol, total lipid, trigliserit seviyeleri ile AST ve LDH enzim seviyeleri üzerine olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir. Banskota vd (2000), Brezilya, Peru, Hollanda ve Çin’den toplanan propolis örneklerinin sitotoksik, radikal süpürücü ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu belirlemişlerdir [88]. Bir başka çalışmada, Banskota vd. (2001) Brezilya propolisinin hepatoprotektif etkisini ispatlamışlar ve bu etkiyi flavonodilere atfetmişlerdir.

Yapılan literatür incelemesi ışığında, propolisin sağlıklı gönüllülerde etkisi ile ilgili araştırma sayısı ancak birkaç tanedir. Bunlardan birinde, günde 1000 mg Propolis (2 x 500 mg kapsül) uygulama sonrası 13. günde TNF-alpha, IL-6 IL-8, IL-1beta sitokinlerin plazma düzeyini arttırmazken zamana bağlı olarak sitokin salınım kapasitesinde artış görülmüştür. Araştırmacılar çalışma süresince herhangi bir yan etki görülmediğini bildirmişlerdir. Elli sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise propolis içeren gargara, ağızdaki bakteriler



üzerinde kloleksidin içeren gargara kadar etkili olmasa da kloleksidin içeren gargaraya oranla gingival fibroblastlara daha az sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Gardana vd. (2007)'nın araştırmasında, mum içermeyen propolis ekstresinde propoliste bulunan temel polifenollerin (kafeik asit, pinobanksin-3-asetat, krisin, pinosembrin, galangin, pinobanksin-3-asetat, pinobanksin esterleri ve kafeik asit fenil ester) absorpsiyonu incelenmiştir. Araştırmada, 15 sağlıklı gönüllü 5 ml 125 mg flavonoid içeren ticari propolis ürünü olan EPID® kullanmıştır. Tüketimden 1-5 saat sonra alınan kan örneklerinde flavonoid seviyesi standart olarak morin kullanılarak LC-MS-MS ile analiz edilmiştir. Tüketimden 8 saat sonra kandaki flavonoid seviyesi yükselirken 24 saat sonra belirlenememiştir. Sonuç olarak araştırmacılar EPID® propolis ürünündeki flavonoidlerin absorbe edildiğini, metabolize edildiğini, özellikle galangin ve pinobanksin 5 metil eterin (P-5ME), krisin, pinosembrin ve pinobanksine göre daha yüksek oranda bulunduğunu ispatlamışlardır.

Jasprica vd. (2007a) 47 sağlıklı erkek ve kadında toz haline getirilmiş propolis ekstresinin (ticari) 30 gün boyunca günlük alımının antioksidan parametreler ile total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, glukoz, ürik asit, ferritin, transferrin ve rutin kırmızı kan hücreleri parametrelerine etkisini incelemişlerdir. Propolis tüketiminin cinsiyete göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Erkek test grubunda propolis alımından 15 gün sonra MDA konsantrasyonu seviyesinde % 23.2 azalma olmuştur. Bununla birlikte 30 günlük kullanımdan sonra SOD aktivitesinde ise % 20.9 artış gözlenmiştir. Kadın test gruplarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bazen ilaçların uzun süreli kullanımında akut kullanımından farklı etkileri de görülebilmektedir. Astım hastalarının tedavilerine yardımcı olarak iki ay süreyle propolis verilmesi neticesinde gece astım atak sayısı ve şiddetinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalmanın kullanılan süreye bağlı olarak arttığı belirtilmiştir.

Dünya nüfusuyla birlikte sağlık sorunları da çeşitlenerek artmaktadır. Bu sağlık sorunlarının tedavisi ya da insan ömrünün uzatılması ve hayat standartlarının artırılmasında rol oynayabilecek doğal maddelerle ilgili yapılacak klinik öncesi ve klinik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Halk arasında da yaygın olarak kullanılan propolis veya benzeri ilaç olma potansiyeline sahip ilaç dışı maddelerle klinik öncesi çalışmalara çok sık rastlanırken insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Günümüzde propolis, sadece sağlık koruyucu etkinliği için değil tedavi edici yönüyle de insanlar tarafından bilinçli/bilinçsiz şekilde kullanılmaktadır. Ancak ülkemizde piyasada bulunan ticari preparasyonların çoğunda propolisin kimyasal yapısı ve günlük tüketilecek doz konusunda bilgi bulunmamaktadır. Bilinçsiz kullanım sağlığı korumak yerine sağlık için zararlı olabilecektir. Bu nedenle propolisin günlük tüketilebileceği doz konusunda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte propolis tercihinde tüketiciler için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar şunlardır:

- 1) Ham propolisin direk tüketimi sağlık açısından sakıncalıdır.
- 2) Arıcılar gelişigüzel çözücülerle ürün hazırlamamalıdır.
- 3) Alkol türevli bazı çözücülerin (propilen glikol, gliserol gibi) irritan, mutajenik ve kanserojenik etkileri göz önünde tutulmalıdır.
- 4) Doz her zaman çok önemlidir, aktif madde miktarı belli olmayan ürünlerin yada farazi “10 damla, 40 damla” gibi dozlamalara güvenilmemelidir.
- 5) Propolis aktarlardan değil eczanelerden temin edilmelidir.
- 6) Bilimsel çalışmalarla öngörülmüş dozu bilinen ürünler kullanılmalıdır
- 7) Gıda takviyesi ruhsatı olmayan ürünler kullanılmamalıdır.
- 8) Mutlaka analizleri ve kalite testleri yapılmış ürünler kullanılmalıdır.

Kaynaklar



- 1) **Ahn, M. R., Kumazawa, S., Hamasaka, T., Bang, K. S., Nakayama, T.** 2004. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(24): 7286-7292.
- 2) **Arslan, S., Yazıcı, A. R., Görücü, J., Pala, K., Antonson, D. E., Antonson, S. A., Silici, S.** 2012. Comparison of the effects of Er, Cr: YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives. *Lasers in medical science*, 27(4): 805-811.
- 3) **Arslan, S., Silici, S., Percin, D., Koç, A. N., Er, Ö.** 2012. Antimicrobial activity of poplar propolis on mutans streptococci and caries development in rats. *Turkish Journal of Biology*, 36(1): 65-73.
- 4) **Bankova, V.S., De Castro, S.L., Marcucci, M.C.** 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31: 3-15.
- 5) **Bankova, V., De Castro, S.L., Marcucci, M.C.** 2005a. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J. Ethnopharmacol.*, 100: 114-117.
- 6) **Banskota, A.H., Tezuka, Y., Adnyana, I.K.** 2000. Biological evaluation of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China, *J. Ethnopharmacol.*, 72: 239-246.
- 7) **Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S.** 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis, *Phytother. Res.*, 15: 561-571.
- 8) **Barros, M. P., Sousa, J. P. B., Bastos, J. K., de Andrade, S. F.** 2007. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3): 567-571.
- 9) **Bassani-Silva, S., Sforcin, J. M., Amaral, A. S., Gaspar, L. F., Rocha, N. S.** 2007. Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumor cells. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 102(563/564), 261-265.
- 10) **Brätter, C., Tregel, M., Liebenthal, C., Volk, H. D.** 1999. Prophylaktische wirkungen von propolis zur immunstimulation: eine klinische pilotstudie. *Complementary Medicine Research*, 6(5): 256-260.
- 11) **Burdock, G.A.** 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis), *Food and Chem. Toxicol*, 36: 347- 363.
- 12) **Campo Fernández, M., Cuesta-Rubio, O., Rosado Perez, A., Montes De Oca Porto, R., Márquez Hernández, I., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L.** 2008. GC-MS determination of isoflavonoids in seven red Cuban propolis samples. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(21), 9927-9932.
- 13) **Cam, Y., Koç, A. N., Silici, S., Gunes, V., Buldu, H., Onmaz, A. C., Kasap, F. F.** 2009. Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield's ointment. *The Veterinary Record*, 165(2): 57.
- 14) **Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L.** 1997. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure activity relationships. *Free Radical Biol Med.*, 22: 749-760.
- 15) **Castaldo, S., Capasso, F.** 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73:1-6.
- 16) **Celikel, S., Karakaya, G., Yurtsever, N., Sorkun, K., Kalyoncu, A. F.** 2006. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergologia et immunopathologia*, 34(5): 180-184.
- 17) **Çetin, E., Kanbur, M., Silici, S., Eraslan, G.** 2010. Propetamphos-induced changes in haematological and biochemical parameters of female rats: protective role of propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7): 1806-1810.
- 18) **Çetin, E., Silici, S., Cetin, N.** 2010b. Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens, *Poultry Sci*, 89 (8): 1703-1708.
- 19) **Cho, E., Lee, J. D., Cho, S. H.** 2011. Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. *Annals of dermatology*, 23(1): 85-88.
- 20) **Cuesta, A., Rodríguez, A., Esteban, M. A., Meseguer, J.** 2005. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & Shellfish Immunology*, 18(1): 71-80.
- 21) **Denli, M., Cankaya, S., Silici, S., Okan, F., Uluocak, A. N.** 2005. Effect of dietary addition of Turkish propolis on the growth performance, carcass characteristics and serum variables of



- quail (*Coturnix coturnix japonica*). Asian-Australasian journal of animal sciences, 18(6): 848-854.
- 22) **Doğan, M., Silici, S., Saraymen, R.** 2006. Element content of propolis from different regions of Turkey, *Acta Alimentaria*, 35 (1):127-130.
 - 23) **Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S.** 2007. Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88(3): 273-283.
 - 24) **Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Altinordulu, S., Karabacak, M.** 2008. Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: the protective role of propolis. *Experimental animals*, 57(5): 453-460.
 - 25) **Erhan Eroğlu, H., Özkul, Y., Tatlısen, A., Silici, S.** 2008. Anticarcinogenic and antimitotic effects of Turkish propolis and mitomycin-C on tissue cultures of bladder cancer. *Natural product research*, 22(12): 1060-1066.
 - 26) **Freitas, S. F., Shinohara, L., Sforcin, J. M., Guimarães, S.** 2006. In vitro effects of propolis on *Giardia duodenalis* trophozoites. *Phytomedicine*, 13(3): 170-175.
 - 27) **Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P., Simonetti, P.** 2007. Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(3): 390-399.
 - 28) **Gencay, Ö., Sorkun, K.** 2006. Microscopic analysis of propolis samples collected from east Anatolia (Kemaliye-Erzincan) *FABAD J. Pharm. Sci.*, 31:192-197.
 - 29) **Greenaway, W., May, J., Scaysbrook, T., Whatley, F. R.** 1991. Identification by gas chromatography-mass spectrometry of 150 compounds in propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 46(1-2): 111-121.
 - 30) **Ghisalberti, E.L.** 1979. Propolis: A Review, *Bee World*, 60(2): 59-84.
 - 31) **González, R., Ramirez, D., Rodriguez, S., González, A., Ancheta, O., Merino, N., Pascual, C.** 1994. Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice. *Phytotherapy Research*, 8(4): 229-232.
 - 32) **González, R., Corcho, I., Ramirez, D., Rodriguez, S., Ancheta, O., Merino, N., Pascual, C.** 1995. Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytotherapy Research*, 9(2): 114-117.
 - 33) **Gülçin, I., Bursal, E., Şehitoğlu, M. H., Bilsel, M., Gören, A. C.** 2010. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9): 2227-2238.
 - 34) **Hausen, B.M.** 2005. Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005), *Dermatitis*, 16: 127–129.
 - 35) **Harborne J.B., Williams C.A.** 2000. Advances in flavonoid research since 1992, *Phytochem*, 55: 481–504.
 - 36) **Havsteen, B.H.** 1983. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency, *Biochem Pharmacol*, 32: 1141–1448.
 - 37) **Marquez Hernandez, I., Cuesta-Rubio, O., Campo Fernandez, M., Rosado Perez, A., Montes de Oca Porto, R., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L.** 2010. Studies on the constituents of yellow Cuban propolis: GC-MS determination of triterpenoids and flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(8): 4725-4730.
 - 38) **Hertog, M.G.L., Hollman, P.C., Katan, M.B.** 1993. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in Netherlands, *Nutr Cancer Int. J*, 20: 21-29.
 - 39) **Isla, M. I., Moreno, M. N., Sampietro, A. R., Vattuone, M. A.** 2001. Antioxidant activity of Argentine propolis extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(2), 165-170.
 - 40) **Jasprica, I., Mornar, A., Debeljak, Ž., Smolčić-Bubalo, A., Medić-Šarić, M., Mayer, L., Šverko, V.** 2007a. In vivo study of propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells, *J Ethnopharmacol*, 110: 548-554.
 - 41) **Jasprica, I., Bojic, M., Mornar, A., Besic, E., Bucan, K., Medic-Saric, M.** 2007b. Evaluation of antioxidative activity of Croatian Propolis samples using DPPH· and ABTS·+ stable free radical assays. *Molecules*, 12(5): 1006-1021.



- 42) **Kaneeda, J., Nishina, T.** 1994. Safetiness of propolis. Acute toxicity, *Honeybee Sci*, 15: 29-33.
- 43) **Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S.** 2009. Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. *Ecotox Environ Safe*, 72(3): 909-915.
- 44) **Kartal, M., Kaya, S., Kurucu, S.** 2002. GC-MS Analysis of propolis samples from two diferent regions of Turkey, *Z. Naturforsch.*, 57, 905-909.
- 45) **Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Khatib, A. S., Hatem, A. M., De Vries, P. J. F., El-Shafei, S., Khattab, M. M.** 2003. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17(1): 93-102.
- 46) **Koc, A. N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A., Cankaya, S.** 2005. Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay, *Mycoses*, 48(3): 205-210.
- 47) **Koç, A.N., Silici, S.** 2008. Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*, *Ann. Microbiol*, 58(3): 543-547.
- 48) **Koc, A. N., Silici, S., Mutlu-Sariguzel, F., Sagdic, O.** 2007. Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. *Food Technology and Biotechnology*, 45(1): 57-61.
- 49) **Kolankaya, D., Selmanoğlu, G., Sorkun, K., Salih, B.** 2002. Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. *Food Chemistry*, 78(2): 213-217.
- 50) **Kühnau, J.** 1976. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition, *World Rev Nutr Diet*, 24: 117-191.
- 51) **Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T.** 2004. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food chemistry*, 84(3): 329-339.
- 52) **Lee, S. Y., Lee, D. R., You, C. E., Park, M. Y., Son, S. J.** 2006. Autosensitization dermatitis associated with propolis-induced allergic contact dermatitis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 5(5): 458-460.
- 53) **Lin, S. C., Lin, Y. H., Chen, C. F., Chung, C. Y., Hsu, S. H.** 1997. The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries. *The American journal of Chinese medicine*, 25(03n04), 325-332.
- 54) **Mani, F., Damasceno, H. C. R., Novelli, E. L. B., Martins, E. A. M., Sforcin, J. M.** 2006. Propolis: effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2): 95-98.
- 55) **Mohammadzadeh, S., Shariatpanahi, M., Hamed, M., Ahmadkhaniha, R., Samadi, N., Ostad, S. N.** 2007. Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food chemistry*, 103(4): 1097-1103.
- 56) **Oksuz, H., Duran, N., Tamer, C., Cetin, M., Silici, S.** 2005. Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits. *Ophthalmic Research*, 37(6): 328-334.
- 57) **Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., Bachiega, T. F., Búfalo, M. C., Araújo Jr, J. P., Sforcin, J. M.** 2010. Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. *Phytotherapy Research*, 24(8): 1141-1146.
- 58) **Orsi, R. O., Sforcin, J. M., Rall, V. L. M., Funari, S. R. C., Barbosa, L., Fernandes, J. R.** 2005. Susceptibility profile of *Salmonella* against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 11(2), 109-116.
- 59) **Orsolic, N., Sver, L., Terzic, S., Basic, I.** 2005. Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumour activity. *Veterinary research communications*, 29(7): 575.
- 60) **Özcan, M.** 1999. Antifungal properties of propolis, *Grasas y Aceites*, 50 (5): 395-398.
- 61) **Özcan, M., Ünver, A., Ceylan, D. A., Yetisir, R.** 2004. Inhibitory effect of pollen and propolis extracts. *Food/Nahrung*, 48(3): 188-194.



- 62) **Özcan, M., Ozcan, M., Ayar, A.** 2003. Effect of propolis extracts on butter stability, *J Food Quality*, 26(1): 65-73.
- 63) **Ozkok, D., Iscan, K., Silici, S.** 2013. Effects of dietary propolis supplementation on performance and egg quality in laying hens. *J. Anim. Vet. Adv*, 12 (2): 269-275.
- 64) **Özen, T., Kiliç, A., Bedir, O., Koru, Ö., Sorkun, K., Tanyuksel, M., Baysallar, M.** 2010. In vitro activity of Turkish propolis samples against anaerobic bacteria causing oral cavity infections. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 16(2): 293-298.
- 65) **Ozkul, Y., Silici, S., Eroğlu, E.** 2005. The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture, *Phytomed.*, 12(10): 742-747.
- 66) **Ozbilge, H., Kaya, E. G., Albayrak, S., Silici, S.** 2010. Anti-leishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis. *African Journal of Microbiology Research*, 4(7): 556-560.
- 67) **Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., Bankova, V.** 2005. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12(3): 221-228.
- 68) **Popova, M. P., Bankova, V. S., Bogdanov, S., Tsvetkova, I., Naydenski, C., Marcazzan, G. L., Sabatini, A. G.** 2007. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*, 38(3): 306-311.
- 69) **Ramadan, A., Soliman, G., Mahmoud, S. S., Nofal, S. M., Abdel-Rahman, R. F.** 2012. Evaluation of the safety and antioxidant activities of *Crocus sativus* and Propolis ethanolic extracts. *Journal of Saudi Chemical Society*, 16(1): 13-21.
- 70) **Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, N.** 1996. Structure antioxidant activity relationship flavonoids and phenolic acids, *Free Radical Biol Med*, 20: 933-956.
- 71) **Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., Troncoso, N., Vanella, A., Garbarino, J. A.** 2004. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life sciences*, 76(5): 545-558.
- 72) **Sagdic, O., Silici, S., Yetim, H.** 2007. Fate of *Escherichia coli* and *E.coli* 0157:H7 in apple juice treated with propolis extract, *Ann. Microbiol*, 57(3): 345-348.
- 73) **Seven, I., Tatlı-Seven, P., Silici, S.** 2011. Effects of dietary Turkish propolis as alternative to antibiotic on growth and laying performances, nutrient digestibility and egg quality in laying hens under heat stress, *Revue Méd. Vét*, 162 (4): 186-191.
- 74) Sforcin, J. A., Bankova, V. 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *J. Ethnopharmacol*, 133: 253–260.
- 75) **Sforcin, J.M.** 2007. Propolis and the immune system: a review, *J Ethnopharmacol*, 113:1–14.
- 76) **Sforcin, J. M., Fernandes Jr, A., Lopes, C. A. M., Bankova, V., Funari, S. R. C.** 2000. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(1-2): 243-249.
- 77) **Sforcin, J. M., Fernandes Júnior, A., Lopes, C. A. M., Funari, S. R. C., Bankova, V.** 2001. Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 7(1): 139-144.
- 78) **Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Novelli, E.L.B.** 1995. Serum biochemical determinations of propolis-treated rats, *J Venom Anim Toxins*, 1: 31-7.
- 79) **Sforcin, J.M., Novelli, E.L.B., Funari, S.R.C.** 2002. Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables, *J Venom Anim Toxins*, 8: 244–254.
- 80) Sforcin, J. A., Bankova, V. 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?, *J Ethnopharmacol*, 133: 253–260.
- 81) **Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y., Izawa, K., Akagi, M., Inoue, T., Kamei, C.** 2009. Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 31(4): 688-693.
- 82) **Silici S., Kutluca, S.** 2005a. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region, *J. Ethnopharmacol*, 99: 69-73.
- 83) **Silici, S., Unlu, M., Vardar-Unlu, G.** 2007. Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions, *World J Microbiol Biotechnol*, 23 (12):1797-1803.



- 84) **Silici, S., Koç, N. A., Ayangil, D., Çankaya, S.** 2005b. Antifungal activities of propolis collected by different races of honeybees against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. *Journal of pharmacological sciences*, 99(1): 39-44.
- 85) **Silici, S., Koç, A.N., Mıstık, S.** 2007. Comparision of in vitro activities of antifungal drugs and propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses, *Ann. Microbiol*, 57(2): 269-272.
- 86) **Silici, S., Koc, N. A., Mutlu Sarıguzel, F., Sagdic, O.** 2005c. Mould inhibition in different fruit juices by propolis. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 56(4): 87-90.
- 87) **Sorkun, K., Süer, B., Salih, B.** 2001. Determination of chemical composition of Turkish propolis, *Z. Naturforsch*, 56c: 666-668.
- 88) **Uzel, A., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö.** 2005. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological research*, 160(2): 189-195.
- 89) **Vardar-Ünlü, G., Silici, S., Ünlü, M.** 2008. Composition and in vitro antimicrobial activity of *Populus* buds and poplar-type propolis, *World J Microbiol Biotechnol.*, 24 (7): 1011-1017.
- 90) **Velikova, M., Bankova, V., Sorkun, K., Popov, S., Kujumgiev, A.** 2000. Chemical Composition and Biological Activity of Propolis From Turkish And Bulgarian Origin. *Mellifera*, 1(1).
- 91) **Williams, R.J., Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C.A.** 2004. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radical Biol Med*, 36: 838-849.
- 92) **Walgrave, S.E., Warshaw, E.M., Glesne, L.A.** 2005. Allergic contact dermatitis from propolis, *Dermatitis*, 16: 209-215.
- 93) **Yonar, M. E., Yonar, S. M., Ural, M. Ş., Silici, S., Düşükcan, M.** 2012. Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/antioxidative status of *Cyprinus carpio carpio*. *Food and Chemical Toxicology*, 50(8): 2703-2708.
- 94) **Yonar, M.E., Yonar, S.M., Silici, S.** 2011. Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.), *Fish and Shelfish Immunol*, 31 (2): 318-325.
- 95) **Yonar, S. M., Ural, M. Ş., Silici, S., Yonar, M. E.** 2014. Malathion-induced changes in the haematological profile, the immune response, and the oxidative/antioxidant status of *Cyprinus carpio carpio*: Protective role of propolis. *Ecotoxicology and environmental safety*, 102: 202-209.
- 96) **Zamami, Y., Takatori, S., Koyama, T., Goda, M., Iwatani, Y., Doi, S., Kawasaki, H.** 2007. Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 127(12): 2065-2073.



DIYABETTE PROPOLİSİN ETKİNLİĞİ

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Halk arasında "şeker hastalığı" olarak bilinen *Diabetes mellitus* (DM), insülin salınımı ve etkisindeki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır. Dünyada 382 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2035 yılında obezite ve hareketsiz yaşam nedeniyle 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Klinik bulgu ve belirtileri arasında; ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, kilo kaybı, bulanık görme, poliüri, ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk sayılabilir. Diyabetik tanı kriterlerinden; açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalı ve açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık durumu olmalıdır), rastlantısal plazma glukozu + diyabet semptomları ≥ 200 mg/dl (gıda alımına bağlı olmadan günün herhangi bir saatinde ölçülebilir), oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (75 g oral glukoz alımı ile yapılmalı, plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü % 11, kapiller glukoz ölçümü % 7, serum glukoz değeri % 5 civarında daha düşük olur), HbA1c ≥ 6.5 (uluslararası standardize edilmiş yöntemle yapılmalı, tek başına tanı testi olarak önerilmemektedir) durumunda bu kriterlerden sadece biri tanı için yeterli olmaktadır.

Diyabet için beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olanlar ile fiziksel inaktivite, birinci dereceden akrabalarda diyabet olması, ≥ 4 kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı konulanlar, hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg), Latin ırkı gibi yüksek riskli ırklar, HDL kolesterolü < 35 mg/dl ve/veya trigliseridi > 250 mg/dl olanlar, insülin rezistansının klinik bulguları, polikistik over sendromu (PCOS), kardiyovasküler hastalık varlığı risk gruplarını oluşturmaktadır (2).

Diyabet tipleri; vücudun insülin üretememesi sonucu oluşan ve beta hücrelerinin harabiyeti ile karakterize, sık idrara çıkma, sürekli açlık ve susuzluk belirtileri olan Tip 1 diyabet, aşırı kilo alımı ve fiziksel aktivite eksikliği ile ortaya çıkan ve bu tip hastaların % 90'ının dahil olduğu çocuklarda da görülen Tip 2 diyabet, genetik yolla geçen MODY diyabet, diyabet teşhisi konulacak kadar olmasa da kan şekeri normal seviyeden yüksek olan prediyabet (gizli şeker) ve gebelik diyabetidir. Çok su içme, sık idrar çıkma ve idrar kaçırma gibi belirtileri olan çocuklar da diyabet ise erken fark edilmesi tedavi açısından çok önemlidir.

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan ve kan şekerini düzenleyen protein yapısında anabolik bir hormondur. Şekerin hücre içine alınarak enerji üretiminde kullanılmasını sağlar. Pankreastaki beta hücresi harabiyetine bağlı gelişen insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan Tip 1 diyabet tedavisinde amaç, optimal glisemik kontrolü sağlayacak olan fizyolojik insülin salınımını taklit etmektir. Bu nedenle Tip 1 diyabet için vazgeçilmez tedavi insülinidir. Tedavide bu amaçla ana öğünlerde bolus (prandiyal) insülinler ve gün boyu bazal insülin salınımı için ise uzun-orta etkili (bazal) insülinler kullanılır (3, 4).

Diyabete sebep olan etkenlerin başında vücutta aşırı yağ birikmesi anlamına gelen obezite gelir. Aşırı yağlanma ile metabolizmanın bozulması diyabete sebep olabilmektedir. Kısa mesafelerde bile araç kullanımı, masa başı işler, yoğunluk ve yorgunluk hareket etmemizi sınırlamakta, fiziksel aktivite eksikliği de diyabeti tetiklemektedir. Karbonhidrat ve yağ oranı yüksek gıdalar kilo almamıza yol açarken düşük lif içeren ve glisemik indeksi yüksek gıdaların da aşırı tüketilmemesi gerekir. Bununla birlikte hipertiroidi (tiroit bezlerinin çok çalışması), yüksek tansiyon (hipertansiyon) kan yağlarının yüksekliği (hiperlipidemi) diyabetin gelişme



riskini artıran faktörler arasındadır. Kronik stres, insülin direncini artırmakla birlikte obezite, diyabet, kalp ve damar hastalıkları için zemin hazırlamaktadır. Genetik yatkınlık ta diyabette önemlidir. Fast-food tarzı beslenme, bol şekerli gıda tüketimi ve hareketsizlik çocuklarda diyabet riskini artıran önemli sebepler arasındadır.

Diyabetin tedavisinde temel hedef kan şekeri yükselme ve düşüşlerini önlemektir. Tip1 diyabetli hastaların tedavisinde insüline ihtiyaç duyulurken Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve egzersiz önerilmektedir.

Diyet, diyabet tedavisindeki en önemli unsurdur. Bu amaca hizmet eden çok sayıda ticari diyabetik gıda vardır. Bu ürünlerde şeker yerine sakarin, aspartam gibi tatlandırıcılar yada maltoz, mısır şurubu, fruktoz gibi enerji veren şekerlerin kullanımı söz konusudur. Ancak şeker oranı azaltılmış diyabetik ürünler yüksek oranda yağ ve kalori içerebileceklerinden dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle yaşamın her döneminde olduğu gibi sağlıklı ve dengeli beslenme elzemdir.

Diyabet tedavisinde bitkiler çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Halk arasında diyabet tedavisinde etkili olduğu tespit edilen 129 bitki türü tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok bilinenleri *Rosa canina* (kuşburnu), *Urtica dioica* (ısırgan), *Morus nigra* (karadut), *Prunus spinosa* (dağ eriği), *Juglans regia* (ceviz), *Myrtus communis* (mersin) ve *Teucrium polium* (yavşan) olup kullanım açısından ilk sıralarda yer almaktadır (5).

Bununla birlikte yine doğal ürünlerden olan ve çok sayıda faydalı biyolojik aktivitesi bilimsel araştırmalarla ispatlanmış olan propolisin diyabet üzerine etkisi bilimsel araştırmalarla ispatlanmıştır. Nitekim 2005 yılında Çin’de yapılan bir araştırmada propolisin su ekstraksiyonu ratlara 7 hafta boyunca 40 mg/kg dozda verildiğinde, ilk haftalarda kan şekerinde ortalama % 22 düşüş sağlarken son haftada % 34. 8 düşüş sağlamıştır. Propolis hücre aktivitesini artırmış, doku rejenerasyonunu hızlandırarak zarar görmüş pankreatik hücreleri tamir etmiştir. Ayrıca diyabet sebebiyle yükselmiş olan total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve yüksek kan viskozitesini modüle ederek kan sirkülasyonunu iyileştirmiş ve aterosklerozisi azaltmıştır. Antioksidan aktivitesiyle de tedavi sürecinde büyük destek sağlamıştır (6). Ayak ülserasyonu diyabetik hastalarda çok önemli bir sorun olup hastaların en az % 15’in etkili olmakta ve amputasyona sebep olmaktadır. Avusturya’da yapılan bir araştırmada 400 mg/ml dozda deney hayvanlarına verildiğinde normale yakın iyileşme sağlanmıştır (7). Diyabetik yara tedavisinde propolis epiteliyal kapanmayı hızlandırmış, bu iyileşmede propolisin antibakteriyel etkisinin katkısının olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca propolis diyabetik yaraların epitelizasyonu ve yara iyileşme oranını artırmış nötrofil sayısını ve yara dokusu makrofaj akışını normalleştirmiştir (8). Kapsüle edilmiş propolisin etkisinin tespit edildiği bir çalışmada diyabet tedavisinde insülin direnci geliştirmeyen ilaçlara ihtiyaç olduğu açlık glikozu ve trigliserit seviyesindeki artışı engellediği ve insülin indeksini iyileştirdiği tespit edilmiştir (9). Pakistan’da bir araştırma grubu ise diyabetin sebep olduğu böbrek hasarı üzerine propolisin etkisini inceledikleri araştırmada propolisin BUN ve kreatin seviyelerinde iyileşme sağladığı ve bu etkinin ise propolisin içerdiği kafeik asit fenetil ester (CAPE) sayesinde olduğunu rapor etmişlerdir (10). HbA1c uzun süreli glisemik kontrolü sağlayan ve diyabetik komplikasyon risklerini belirlemek için ideal bir indikatör (göstergedir). HbA1c seviyesindeki % 1 lik artış bile kardiyovasküler (kalp) problemlerinde önemli bir artışa sebep olmaktadır. 2011 yılında yapılan araştırma ile propolisin diyabette artan HbA1c seviyesinde düşüşü sağladığı (% 8.4), diyabetin sebep olduğu karaciğer enzimlerinden ALT ve ALP seviyelerini iyileştirdiği belirlenmiştir. Propolisin diyabetiklerde hem böbrek hem de karaciğeri koruyarak yükselmiş açlık kan glikozu, HbA1c seviyesi ile kan lipid seviyelerini normalleştirdiği bilimsel olarak gösterilmiştir (11). Japon araştırmacılar ise propolisin diyabet ile oluşan pankreastaki beta hücrelerinin harabiyetini önlediğini tespit etmişlerdir (12). Sudi Arabistan’da yapılan bir araştırmada, propolisin diyabet tedavisindeki başarısı dokularda glikoz alımının uyarılması, serbest dolaşıma karışmasının engellenmesi ve midede glikoz emiliminin azaltılması şeklindeki etkisine atfedilmiştir (13). Ayrıca propolis



verilmesinin plazmada insülin hormonu seviyesini artırırken glukagon hormonu seviyesinin azalmasına neden olduğu böylece karaciğer tarafından glikoz çıkışının azalması ve çevresel dokularca glikoz alımının artırılarak propolisin kandaki glikoz seviyesini kontrol edebilmesiyle açıklanmıştır. İnsülin ile birlikte verilen propolisin ise aynı zamanda diyabet sebebiyle oluşan kemik kaybında kemik mineralizasyonunu sağlayarak normalleştirdiği de rapor edilen bilgiler arasındadır (13). Fuliang vd. (2005)'nin çalışmalarında 40 mg/kg allokasan ile diyabet oluşturulmuş ratlara 7 hafta boyunca propolisin su (15 mg/ml) ve etanol (100 mg/ml) ekstraktı verilmiştir. Deneme sonunda kan glikoz seviyesindeki düşüş % 34.8 olmuştur. Lipid düzeyleri bakımından ise kolesterol değeri kontrol grubunda 17.7 iken propolis verilen grupta bu değer 7.7 e düşmüştür (6). Propolisin çözünürlüğü ve biyoyararlılığını artırmak için enkapsüle edilmiş propolisin (50,100 ve 200 mg/kg), metabolik ve insülin dirençli ratlarda glisemik kontrol, lipid metabolizması ve insülin direnci üzerine etkisini araştırmışlardır. Tip2 diyabetik ratlarda propolis açlık kan glukozu ve trigliserit artışını inhibe ederken IAI (Insulin act index) değerini iyileştirmiş, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol üzerine etkisi önemli bulunmamıştır. Enkapsüle edilmiş propolis ratlarda insülin sensitivitesini iyileştirdiği için Tip 2 diyabetin özellikle başlangıç aşamasında propolisin etkili olacağı tavsiye edilmiştir (9). Başka bir araştırmada 100, 200 ve 300 mg/kg dozda Brezilya yeşil propolisi kullanılmış STZ ile diyabet edilmiş ve kan glukozu ≥ 200 olan ratlar çalışmaya alınmıştır. 40 gün sonra diyabetik hayvanların ağırlıkları % 17 azalırken böbrek ağırlığı % 124 artmış, propolis verilen grupta ise vücut ağırlığı % 8.9 artarken böbrek ağırlığı % 30.31 oranında artmıştır. BUN değeri diyabetik hayvanlarda artarken propolis verilenlerde % 27-31 oranında düşmüş, kreatin değeri 200 ve 300 mg propolis verilen grupta % 29 ve 31 oranında düşürülebilmştir. MDA seviyesi diyabetik hayvanlarda 167.96 iken propolis verilenlerde 93'e kadar düşmüştür. Sonuç olarak propolis oksidatif stresi engellediği için diyabetik nefropati üzerine de olumlu etki göstermiş ve bu etki propolisin CAPE içeriğine atfedilmiştir (14). *Baccharis dracunculifolia* Brezilya propolisinin botanik orijini ve prenilenmiş p-kumarik asitler aktif bileşenidir. Çin propolisi kavak tipi propolistir ve temel komponentleri flavonodiler, sinamik asit ve esterleridir (15). Çin ve Brezilya propolisi ratlarda STZ indüklü diyabetin progresyonunu önemli oranda önlemiş ve bu ratlarda artan oksidatif stresi iyileştirmiştir. Çin propolisi ratlarda lipid metabolizmasını da iyileştirmiştir. Çin ve Brezilya propolisleri diyabetik ratlarda kilo kaybını ve kan glikoz seviyesindeki artışı baskılamıştır. Çin propolisi verilen gruptaki HbA1c seviyesindeki düşüş % 8.4 oranında olup elde edilen sonuçlar Çin ve Brezilya propolislerinin farklı aksiyon yolları ile diyabet progresyonunu etkilediğini gösterilmiştir. Brezilya propolisi BUN üzerine açık etki gösterirken her 2 propolis tipi ALT ve AST seviyelerini etkilemiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar propolisin diyabetik ratlarda hepatorenal fonksiyonlar üzerine koruyucu etki yaptığını göstermiştir (11,16).

Diyabetle ilgili çalışmalarda propolisin etkinliği ve ilgili parametreler üzerinde etkili mekanizmalar şu şekilde açıklanmıştır;

1. Pankreastaki beta hücre harabiyetinin iyileştirilmesi;

Akut ve progressif bir hastalık olarak tanımlanan diyabet glikolize hemoglobin ve açlık kan glukozu değerlerinin yükselmesi ile karakterize edilmektedir. Bu durum pankreastaki beta hücrelerinin zamanla bozulmasına sebep olmaktadır. Propolis hücre aktivitesini artırırken, doku rejenerasyonunu hızlandırmakta ve zarar görmüş beta hücrelerini tamir etmektedir (15).

2. Fruktozamin konsantrasyonunun düşürülmesi;



Fruktozamin serumda keto aminlerle birlikte oluşan glukoz ve albümin arasındaki bir reaksiyonun yan ürünüdür. Serumdaki fruktozamin konsantrasyonu nispeten sabittir ve diyetten etkilenmez. Fruktozamin glikolize hemoglobin (HbA1c) proteinine benzer şekilde 2-3 hafta boyunca kandaki glikoz değişikliklerine yansırken açlık kan glikozu anlık kan glikozuna yansır. Propolis verilen grubun fruktozamin konsantrasyonunun düşük olması onun aynı zamanda kan glukoz seviyesini kontrol ettiğini göstermektedir (6).

3. Lipid metabolizmasını modüle etmesi;

Diyabet, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol seviyelerini yükseltirken HDL-kolesterolü düşürmektedir. Çok sayıda araştırma propolisin yüksek kan lipidi, yüksek total kolesterol, yüksek kan viskozitesini modüle edebildiğini ve kan sirkülasyonunu iyileştirerek aterosklerozisi azaltabildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda propolisin lipid metabolizmasını modüle ettiği ve kan lipidi anormalliklerinin sebep olduğu sendromu azalttığını rapor etmişlerdir (6). Hiperlipidemi, ateroskleroz ve kronik kardiyovasküler hastalıklara yol açar. Serum kolesterol seviyesinin düşmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. LDL oksidasyonu aterosklerozda önemli rol oynar ve propolis in vitro ve in vivo lipid peroksidasyonunu inhibe eder (9). Sonuç olarak propolis LDL oksidasyonu ile kolesterol seviyesindeki artışı önleyerek kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmaktadır (17)

4. Propolisin antioksidan aktivitesi ile serbest radikallerden koruyucu etkisi,

Hücrelere zarar veren oksijen radikalleri ve MDA, lipid peroksidasyonunun bir türü olarak vücuttaki oksidasyonun derecesine yansıtmaktadır. Süperoksid dismutaz (SOD) enzimi serbest radikal kovucudur ve vücuttaki oksidasyon reaksiyonlarının kontrolünde önemli etkileri vardır. Tip 2 diyabette MDA konsantrasyonu normalden oldukça yüksektir. Yapılan araştırmalarda, propolis sayesinde SOD seviyesinin arttığı MDA seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Yani propolis antioksidan aktivitesi sayesinde serbest radikallerden koruyucu etki göstermektedir (10).

5. Nitrik oksit (NO) inhibisyonu

NOS tarafından sentezlenen NO, insan vücuduna hem faydalı hem de zararları olan önemli haberci (mesenger) bir moleküldür. NO (nitrik oksit), L-arginine katalizleyen NOS tarafından üretilen endotelial-genişletici faktördür. NO vücuttaki bazı fizyolojik ve patolojik değişikliklerle ilgilidir. NO kan damarlarını genişletir, kan basıncını düşürür ve hematoblastların aglütinasyonunda olduğu gibi kan damarlarındaki çizgili olmayan kasların çoğalmasını sağlar ancak aşırı NO patojeniktir. Aşırı NO üretimi süperoksit ile reaksiyona girerek güçlü oksidan peroksinitriti oluşturur ve bu durumda Tip 1 ve Tip 2 hastalarda endotelial fonksiyon bozukluğu görülür. Böylece NO'nun biyoyararlanımı azalır, vasokonstriksiyon ve hipertansiyona yol açar. Tip 2 diyabette endotelial hücreler hasar görür ve kan damar matriksi kalınlaşır ve NO seviyesi artar. Yapılan çalışmalarda, propolisin bu parametreyi düşürerek nöronal toksiteyi azaltmakta, kan damarları ve endotelial hücreleri korumaktadır. (6). Ayrıca antioksidanlar tarafından ROS'un kovulması NO nun biyoyararlılığının artmasına yardımcı olur ve doku hasarını önler. NO nun aşırı üretimi diyabetik retinopati ve erken basamak diyabetik nefropatiyi promote eder. Bu nedenle propolis antiinflamatuvar etkisiyle artan NO ya da NOS inhibisyonu progresyonu önleyebilmektedir (11).

6. Yara iyileştirici etkisi

Ayak ülserasyonu tüm diyabetik hastaların en az %15'ini etkilerken travmatik olmayan amputasyonların %50-70'inden sorumludur (7). Son yıllarda diyabetik ülser konusunda yoğunlaşılsa da amputasyon oranı hala yüksektir ve artan morbidite ve mortalite ile



birleşmektedir. Bu nedenle diyabetik ülser tedavisi hala önemli bir klinik problemidir ve bu konuda tedavilerin artması beklenmektedir. İnsanlarda diyabette yara iyileşmesi gecikmektedir. Diyabette yara mikro çevresinde yer alan patojenik faktörler kalıcı inflamasyon ve bakteriyel kontaminasyon artmasından sorumludur. Muhtemelen proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun artması sentetik ve degradatif yolaklar arasındaki dengeyi değiştirmekte, protein matriksinde akümüasyon azalması ile normal yara iyileşmesinde gerekli olan prosesler vaskülogenezis ile angiogenezisin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bu full-thickness kutan yara iyileşme diyabetik rat modelinde propolis normale yakın iyileşme sağlamıştır. Yapılan araştırmalarda diyabetik ratların yara tedavisinde propolisin epiteliyal kapanmayı açık bir şekilde hızlandırdığı belirlenmiştir. Bu kapanma hem *in-vivo* kalipper ölçümleriyle hem de *ex-vivo* histopatolojik olarak interepiteliyal mesafelerinin ölçümüyle ortaya konmuştur. İnterfoliküler mesafenin (yara sınırına en yakın kıl folikülleri arasındaki mesafe) diyabetik hayvanlarda propolis tarafından iyileştirilmesinin epiteliyal kapanma mekanizmasının yara kontrakasyonuna doğru olmadığını fakat reepitelizasyon yoluyla olduğunu göstermiştir (6).

7. Propolisin nötrofil sayısını normalleştirme

Streptozotosin (STZ) ile 8 hafta süreyle ardışık hiperglisemi oluşturulan rat modelinde yaralanmadan sonraki 12. günde yaradaki nötrofil sayısı yükselerek kalıcı inflamasyon oluşturulmuştur. Propolis bu diyabetik hayvanlarda nötrofil sayısını tamamen normalleştirmiştir. Bu etkinin antioksidan etkiye sahip propolisin diyabetik rat dermisindeki MPOa (myeloperoxidase)'yı inhibe ederek göstermesinden kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir. Araştırmacılar propolisin bu etkisinin antibakteriyel aktivitesine atfedilemeyeceğini çünkü propolisin bakteriyosidalden ziyade bakteriyostatik etki gösterdiğini ifade etmişlerdir. Nitekim söz konusu çalışmada hayvanlara parenteral antibiyotik verilmiş ve klinik olarak bakteriyel enfeksiyon belirlenmemiştir. Bundan başka ilginç bir şekilde diyabetik hayvanların yara dokusundaki proliferasyon olmuş hücre sayısı propolis ile normalleşmiş, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonunun ise üstün normalizasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Propolisin hücrel infiltratlar ve proliferasyon üzerine etkisi; hücrel infiltratların normalleşmesinin arkasından yara kapanma oranı arasındaki muhtemel mekanistik etkiyle bağlantılı olduğu görülmüştür. Propolis uygulaması rodentlerde diyabetik yaraların epitelizeasyonu ve yara iyileşme oranını artırmış, nötrofil infiltrasyonunu azaltmış, yara dokusu makrofaj akışını normalleştirmiştir (7).

8. Propolisin nefropatiyi iyileştirici etkisi

Diabetes mellitus, mikrovasküler, makrovasküler ve vasküler olmayan komplikasyonlara sahiptir. Diyabetik nefropati kalıcı albuminuri, glomerular filtrasyon oranında düşüş ve arteriyel kan basıncında yükselme ile karakterizedir ve bu durum kronik renal yetmezliğe sebep olmaktadır. Oksidatif stres diyabetik nefropatinin dahil olduğu çok sayıda hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda propolisin BUN, albümin ve kreatin üzerine olumlu etkileri ile birlikte oksidatif stresi azaltması bu yöndeki etkisini açıklar niteliktedir (11,14).

9. Maltaz aktivitesini inhibe ederek kan glukoz seviyesini baskılar

Hiperglisemi diyabet komplikasyonlarının temel sebeplerinden biridir ve glisemik kontrol komplikasyonlarının insidansını azaltır. HbA1c uzun süreli glisemik kontrol ve diyabetik komplikasyon riski için ideal bir indikatördür. HbA1c seviyesindeki % 1 artış kardiyovasküler problemlerin insidansında önemli bir artış sağlarken HbA1c seviyesindeki düşüş makro ve mikrovasküler hastalıkların riskinde % 10 azalma sağlamaktadır. Propolis maltaz aktivitesini inhibe ederek kan glukoz seviyesini baskılamaktadır (11,13).



10. Propolisin hepatorenal koruyucu aktivitesi

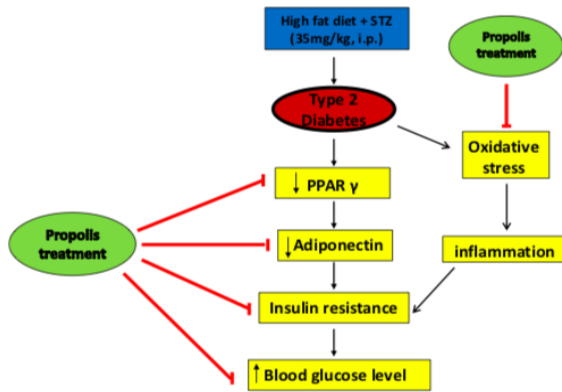
Propolisin diyabetik ratlarda hepatorenal koruyucu etkinliği araştırmalarla gösterilmiştir. Propolis aşırı MDA üretimini azaltarak ve mitokondriyel dokudaki solunum kontrol düzeyini restore ederek dokuları oksidatif hasardan korumaktadır. Yapılan araştırmalarda propolisin hepatorenal koruyucu aktivitesi onun antioksidan aktivite ile mitokondriyel solunum zincirindeki etkisine atfedilmiştir (10,11)

11. İnsülin seviyesini yükseltip glukagon seviyesini düşürmesi

Diyabet insanlarda yaygın ciddi bir metabolik hastalıktır. İnsülin yokluğu yada yetersizliği yada her ikisinin bir sonucu olarak hiperglisemi ile karakterize edilmektedir. Insulinopenia tip 1 diyabette oluşur ve kemik yoğunluğunun azalmasıyla birleşen düşük kemik hacmi durumudur. Diyabette oksidatif strese önemlidir. Propolisin hipoglisemik aktivitesi karbonhidrat alımını takiben kan glikoz seviyesinin artışı önleyen intestinal maltoz aktivitesinin inhibisyonuna atfedilebilir. Yapılan çalışmalarda propolis verilmesi plazmadaki insülin seviyesinin yükselmesi ve glukagon seviyesinin düşmesine neden olmuştur. Bu bulgu karaciğer tarafından glikoz çıkışının azalması periferik dokular tarafından glikoz alımının artması ile propolisin glisemik kontrolü sağlayabilmesi ile başarılmıştır. Propolis ile başarılı glisemik kontrol, periferik dokulardan glikoz alımının stimülasyonu, dolaşımda serbest bırakılmasının inhibisyonu yada midedeki azalmış glikoz absorpsiyonu ile olmaktadır (6,13,15). Propolis bu etkisinin sebebi ya propolisin pankreasın beta hücrelerinde rejenerasyonu indüklemeye yeteneği yada beta hücrelerinin sonradan bozulmasını önlemesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Yine propolisin insülin seviyesini dışarıdan verilen insülin kadar yükseltmediği ancak, kan glikoz seviyesini kontrole yakın düşürdüğü belirlenmiştir. Bu durumda propolis alımı karaciğerden glikoz salınımının inhibisyonuna sebep olmuştur ve /yada periferik dokularda insülin sensitivitesini düzeltmiştir. Propolis verilmesi glukagon seviyesi düşürmüş insülin/glukagon oranını yükseltmiştir. Yine karaciğerden glikoz çıkışındaki düşüş propolisin glisemik kontrolü sağlamasındaki en önemli mekanizmadır (13, 15).

12. Hiperglisemi ile ilgili kemik kaybının önlenmesi

Son yıllarda yapılan çalışmalar osteoblastogenesiste anabolik bir ajan olarak insülinin potansiyel bir rolü olduğunu açıklamaktadır (18). İnsülin ile birlikte yada tek başına propolis gruplarında Ca ve Mg değerleri hiç uygulama yapılmamış gruplara ve insülin verilen gruba göre yüksek bulunmuştur. Paratiroid hormon kemik kaybını indükleyen diğer önemli faktördür (hem kemik osteolizisi, hem de resorpsiyonu sırasında). Diyabetik ratlarda serum paratiroid hormon yükselmesinin glikozüri ile birleşen Ca ekspresyonundaki azalma ve D vitamini eksikliğiyle ikincil olarak Ca absorpsiyonundaki azalmadır. Yapılan bir çalışmada propolisin kemik mineralleri üzerine önemli etkisi olduğu ispatlanmıştır, aynı zamanda kemik kitlesi üzerine STZ indüklü diyabetik ratlarda propolisin osteoklastogenezis'in zayıflamasına yol açan osteoklastlar üzerine inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (19). Başka bir araştırmada ise giant hücrelerden osteoklast prekürsörlerinin birleşmesini içeren osteoklast maturasyonunun ileri basamaklarını inhibe ettiği bildirilmiştir (20). Diğer bir çalışma ise propolisin moleküler seviyede osteoklastlar üzerine çift etki gösterdiğini ve osteoklastogenezisi inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği rapor edilmiştir (21).Yapılan araştırmalarda hiperglisemi ile birleşen kemik kaybının önlenmesinde glisemik kontrolü sağlayan propolisin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Özellikle çift doz propolis + insülin kemik mineralizasyonunu normal seviyeye getirmiştir. Bu nedenle propolis insülinle birlikte alındığında daha güçlü etki gösterdiği bildirilmiştir (22-24).



Şekil 1. Tip 2 diyabette propolisin etki mekanizması (25)

13. IL-1 beta inhibisyonu

İnsülin bağımlı diyabet otoimmün mekanizma yada inflamatuvar prosesin aracılık ettiği pankreatik beta hücrelerinin harabiyetiyle karakterize edilmektedir (6). Beta hücrelerinin hem harabiyetinde hem de fonksiyon bozukluğunda IL-1beta'nın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. IL-1β NO'ı içeren reaktif oksijen türlerinin oluşumunda yer almakta ve apoptozis ile hücre ölümüne sebep olmaktadır. Beta hücrelerinin önemli üç fonksiyonu arasında serbest radikal kovucu aktivitesi, IL-1β inhibe edici aktivitesi, NO sentaz aktivitesi diyabette önemli rol oynamaktadır. Nitekim bir ilacın diyabetteki hedefi serbest radikal kovucu aktivite, yada IL-1β inhibisyon aktivitesi, yada NO sentaz inhibisyon aktivitesi göstermesi ile beta hücrelerinin harabiyetini durdurabilmek olmalıdır (12).

14. Antioksidan aktivite

STZ rodentlerde DNA hasarı yaparak beta hücrelerinin ölümüne sebep olan alkillenmiş antibiyotik bir ajandır. STZ'nin metabolize edilmesi sırasında metil katyonlar, metil radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS), ve nitrik oksit (NO) üretilmektedir. Diyabette oksidatif stres beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu progresyonunda yer almaktadır (6). Çünkü katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin nispeten düşük oranda ekspresyonu sistem oksidatif stres altındayken beta hücrelerinin ROS saldırılarına hassas hale getirmektedir. Serbest radikal seviyesinin artması, antioksidan savunma sisteminin yetersizliği nedeniyle hücresel fonksiyon harabiyeti membranların oksidatif hasarı ve lipid peroksidasyonuna hassasiyeti artmaktadır (6,11). MDA seviyesinin artması diyabetle birleşen pankreatik hasarda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca propolisin SOD ve CAT aktivitesini yükselttiği bildirilmiştir.

Kaynaklar

- 1) Satman, I., Ömer, B., Tütüncü, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinççağ, N., Genç, S., Telci, A., Canbaz, B., Türker, F., Yılmaz, T., Çakır, B., Tuomilehto, J. 2013. TURDEB-II study group. Twelve years trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Rur J Epidemiol, 28(2): 169-180.
- 2) Ulusal Diyabet Konsensus grubu. 2017. Diyabet tanı ve tedavi rehberi, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul.
- 3) Bangstad, H.J., Danne, T., Deeb, L. et al. 2009. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatri Diabetes, 10 Suppl 12: 82-99.
- 4) Danne, T., Bangstad, H.J., Deeb, L. et al. 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes, 15 (Suppl. 20): 115-134.



- 5) **Karaman, Ö., Cebe, G.E.** 2016. Diyabet ve Türkiye’de antidiyabetik olarak kullanılan bitkiler. *Ankara Ecz Fak Dergisi*, 40(3): 47-61.
- 6) **Fuliang, H.U., Hepburn, H.R., Xuan, H., Chen, M., Daya, S., Radloff, S.E.** 2005. Effects of propolis on blood glucose blod lipids and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 51; 147-152.
- 7) **McLennan, S., Bonner, J., Milne, S., Lo, L., Charlton, A., Kurup, S., Jia, J., Yue, O.K., Twigg, S.M.** 2008. The antiinflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Rep Ref*, 16: 706-713.
- 8) **Lotfy, M.** 2006. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7, 22-31.
- 9) **Li, Y., Chen, M., Xuan, H., Hu, F.** 2012. Effect of encapsulated propolis an blood glycemic control, lipid matabolism, and insülin resistance in type 2 diabetes mellitus. *eCAM*.
- 10) **El-Sayed, E., Abosalem, D., Aly, H.A., Mansour, A.M.** 2009. Potential antidiabetic and hipolipidemic efefcts of propolis extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci*, 22(2). 168-174.
- 11) **Zhu, W., Chen, M., Shov, Q., Li, Y., Hu, F.** 2011. Biological activities of Chinese propolis and Brazilian propolis on streptozotocin induced type 1 diabetes mellitus in rats. *eCAM*.
- 12) **Matsushige, K., Basnet, P., Hase, K., Kadota, S., Tanaka, K., Namba, T.** 1996. Propolis protects pancreatic beta cells against the toxicity of streptozootocin (STZ). *Phytomedicine*, 111(2): 203-209.
- 13) **Al-Hariri, M., Gamal-Eldin, T., Abu Hazaifa, B., Elnour, A.** 2001. Glycemic control and anti-osteopatic effect of propolis in diabetic rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: targets and Therapy*, 4: 377-384.
- 14) **Abo-Salem, O.M., El-Edel, R.H., Harisa, G.E., El-Halawany, N., Ghonaim, M.** 2009. Experimental diaetic nephropathy can be prevented by propolis: effect on metabolic disturbaces and enal oxidative parameters. *Pak J Pharm Sci*, 22(2): 205-210.
- 15) **Sartori, D.R.S., Kawakomi, C.L., Orsatti, C.L., Sforcin, J.M.** 2009. Propolis effect on streptozotocin-induced diabetic rat. *J venom anim toxins inc trop dis*, 15(1): 93-102.
- 16) **Orsollic, N., Sirovina, D., Koncic, M.Z., Lackovic, G., Bregorovic, G.** 2016. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Comp and Alter Med*, 12: 117.
- 17) **Shinohara, R., Ohta, Y., Hayashi, T., Ikeno, T.** 2002. Evaluation of antilipid peroxidative action of propolis ethanol extract. *Phytother Res*, 16(4): 340-347.
- 18) **Falanga, V.** 2005. Wound healing and its impairment in the dibateic foot. *Lancet*, 366: 1736-1743.
- 19) **Thulesen, J., Orskov, C., Holst, J.J., Poulsen, S.S.** 1997. Short-term insulin treatment prevents the diabetogenic action of streptozotocin in rats. *Endocrinology*, 138(1):62–68.
- 20) **Lee, E.S., Uhm, K.O., Lee, Y.M., et al.** 2007. CAPE (caffeic acid phenethyl ester) stimulates glucose uptake through AMPK (AMP-activated protein kinase) activation in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 361(4):854–858.
- 21) **Botolin, S., Faugere, M.C., Malluche, H., Orth, M., Meyer, R., McCabe, L.R.** 2005. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type I diabeticmice. *Endocrinology*, 146(8):3622–3631.
- 22) **Ha, J., Choi, H.S., Lee, Y., Lee, Z.H., Kim, H.H.** 2009. Caffeic acid phenethyl ester inhibits osteoclastogenesis by suppressing NF kappaB and downregulating NFATc1 and c-Fos. *Int Immunopharmacol*, 9(6):774–780.
- 23) **Pileggi, R., Antony, K., Johnson, K., Zuo, J., Shannon, Holliday, L.** 2009. Propolis inhibits osteoclast maturation. *Dent Traumatol*, 25(6):584–588.
- 24) **Ang, E.S., Pavlos, N.J., Chai, L.Y., et al.** 2009. Caffeic acid phenethyl ester an active component of honeybee propolis attenuates osteoclastogenesis and bone resorption via the suppression of RANKL-induced NF-kappaB and NFAT activity. *J Cell Physiol*, 221(3):642–649.



- 25) **Elissa, L.A., Elsherbiny, M., Magmomah, A.O.** 2015. Propolis restored adinopectin level in type 2 diabates through PPAR activation. Egyptian Journal of basci and applied Sciences, 2: 318-326.



MANTAR ENFEKSİYONLARI VE PROPOLİS

Doç. Dr. Fatma MUTLU SARIGÜZEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

fmutiluguzel@mail.com

Mantarlar, ökaryot yapısında olan ve doğada yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır. Günümüze kadar yaklaşık binlerce tür küf ve maya mantarı tanımlanmış olmasına rağmen bunlardan sadece 100- 150 kadarı insan ve hayvanda hastalık yapabilmektedir. Mantarların neden olduğu hastalıklara mikoz adı verilir.

Deri ve deriye ait yapıların mantar enfeksiyonları son derece yaygındır. Bu enfeksiyonlar, mantarların kolonize ya da invazyon gösterdiği yapılara göre sınıflandırılmaktadır. Yüzeyel mikozlar, deri ve kılın dış katmanlarında sınırlıdır. *Malassezia furfur*, *Hortaea werneckii*, *Trichosporon spp.*, *Piedraia hortae* ve *Candida spp.* yüzeyel mikoz etkenleridir. Kütanöz mikozlar, dermatofitlerin ve dermatofit dışı mantarların (Örn: *Candida spp.*) neden olduğu ve epidermisin daha derin katları ile kıl-tırnak gibi eklerini de içine alan enfeksiyonlardır. Subkütanöz mikoz enfeksiyonuna neden olan etkenler ise çoğunlukla travma yolu ile deriden geçerek dermis, subkütanöz dokuları, kas ve fasyayı tutabilirler (Örn: *Sporothrix schenckii*, *Cladophialophora*, *Exophiala*) .

İnvaziv mikoz etkeni olan fırsatçı patojen mantarların en iyi bilinenleri *Candida albicans* ve non-*albicans Candida*'dır. Fırsatçı invaziv mikoz enfeksiyonları, hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar, YBÜ de takip edilen hastaların yaklaşık %90'ının *Candida* türleri ile kolonize olduğunu göstermektedir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu insidansının artış sebepleri arasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı; yoğun bakım ünitelerinde kalan hasta sayısının, hastalara uygulanan invaziv işlemlerin ve immünosupresif tedavi alan hasta sayısının artması; hiperalimentasyon ve yapay protezlerin kullanımının artması gösterilmektedir. *Candida* türleri hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkeni olarak koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırada yer almakta ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar uzun süreli kullanılmakta ve hastalar için toksik yan etkilere sahiptir. Bazı mantar etkenleri ise bu ilaçlara doğal dirençli ya da doza bağımlı duyarlı olabilmektedir. Bu nedenle toksik olmayan ve mantar enfeksiyonlarının da optimal kontrolünü sağlayabilecek yeni antifungal ilaç araştırmaları yapılmaktadır.

Propolis, bal arıları tarafından bitkilerden toplanan ve kovan içinde mumla karıştırılarak birçok amaca yönelik olarak kullanılan doğal bir üründür. Propolis örneklerinin biyolojik aktivitelerinden sorumlu ana bileşenler flavonoidler, aromatik asitler, diterpenik asitler ve fenolik bileşikler olarak görünmektedir. Çeşitli bölgelerden toplanan Türk propolis örnekleri ile yapılan çalışmalarda etanolik ekstresinin antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antienflamatuar, bağışıklık sistemini uyarıcı ve antikarsinojenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

Propolisin biyolojik özelliklerinden olan antimikrobiyal ve antifungal etkinliğini göstermek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Propolis içeriğinin mikroorganizmaların hücre zarına veya duvarına etki ettiği ve bunun sonucunda da mikroorganizmalarda fonksiyonel ve yapısal hasara neden olduğu düşünülmektedir. Yüzeyel mikoz, kütanöz mikoz ve fırsatçı patojenlerin neden olduğu invaziv mikoz etkenleri ile yapılan karşılaştırmalı birçok çalışmada propolisin antifungal duyarlılığı gösterilmiştir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikoloji



laboratuvarında, Koç ve ark.'ları (2011) balarısı ürünlerinden bal, arı sütü, polen ve propolis'in hasta örneklerinden izole ettiği 40 mantar (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, ve *Trichosporon* spp.) suşuna karşı antifungal etkinliğini Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M27-A2) referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerini araştırmışlar ve antifungal kontrol ajan olarak flukonazolü kullanılmışlardır. Bal, arı sütü, polen, propolis ve flukonazol'ün minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) oranlarını sırasıyla % 5-80 (vol/vol), 0.06-1 µg/mL, 0.002-0.25 µg/mL, 0.006-0.1 µg/mL, ve 0.02-96 µg/mL bulmuşlar ve balarısı ürünlerinden özellikle propolis ve polenin flukonazol dirençli suşların enfeksiyon kontrollünde yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (8, 9). Sarıgül Mutlu ve ark. YBÜ'de yatan hastaların kan kültürlerinden izole ettikleri 76 maya mantarının (37 *C. parapsilosis*, 33 *C. albicans*, 3 *C. glabrata*, 3 *C. tropicalis*) propolis, flukonazol ve itrakonazol'e referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile antifungal etkinliğini araştırmışlar ve geometrik ortalama MIC oranlarını sırasıyla 0.375-0.70 µg/ml, 0.077- 3µg/ml ve 0.077- 3µg/ml olarak bulmuşlardır (10). Flukonazol ve itrakonazol'e doza bağımlı duyarlı bulunan suşların propolis için MIC oranını ise 0.375-0.185 µg/ml'dir. Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında maya mantarlarına flukonazol ve itrakonazol ile kıyaslandığında propolisin in vitro antifungal etkinliğinin iyi olduğu görülmektedir (11). Yüzeyel mikoz etkeni olan küf mantarlarından *Trichophyton rubrum* ve *T. mentagrophytes*'e karşı propolisin in vitro antifungal etkinliğini olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Ayrıca yakın zamanda yapılan bir araştırmada Koç ve ark (2018) propolisin zeytinyağı özütünün *Candida glabrata* izolatları üzerine etkinliğini göstermişlerdir (12). Çam ve ark. genç sığırlarda dermatofitozun propolis ve Whitfield merhemleri ile tedavisini karşılaştıran propolisin yara iyileştirici etkisini göstermişlerdir (13).

Gıdalarda zararlı mikroorganizmaların üremesini engellemek için koruyucu olarak kullanılan sodyum benzoat ve potasyum sorbat gibi katkı maddeleri uygun oranlarda kullanılmadığı zaman insanlar için zararlı yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle gıdalarda katkı maddesi olarak kimyasal olmayan bir koruyucu madde olarak propolisin etkili olup olmadığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Meyve sularından izole edilen maya ve küf mantarlarına karşı sodyum benzoat ve Türk propolisin etanolik ekstresinin antifungal etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda propolisin sodyum benzoat'a göre minimum inhibitör konsantrasyon oranının daha düşük olduğu ve gıdalarda koruyucu olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca antioksidan içeriğinin yüksek olması nedeniyle gıdalarda oksidasyona karşı etkili olabileceği, küf üremesini önlediği ve raf ömrünü uzattığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Propolisin antifungal ve antimikrobiyal özellikleri ile ilgili çok fazla sayıda in vitro çalışma bulunmasına karşın hayvan ve insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır. Mantar enfeksiyonlarında propolisin tedavi amacıyla insanlarda kullanılabilmesi için klinik öncesi faz çalışmalarıyla güvenirliliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1) Hazen, K.C., Howell, S.A. 2007. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. Michael A. Pfaller, David W. Warnock. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. 1762-1788, ASM Press, USA.
- 2) Sandven, P., Giercksky, K.E., Norgas Group, and the Norwegian Yeast Study Group. 2001. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 20 (7): 475-81.
- 3) Fridkin, S.K., Jarvis W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev, 9 (4): 499-511.
- 4) Pappas, P.G. 2006. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am, 20(3): 485-506.



- 5) **Silici, S.** 2015. Propolis üzerine ön klinik araştırmalar. Erciyes Ün. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 31(3):185-19.
- 6) **Mirzoeva, O.K., Grishanin, R.N., Calder, P.C.** 1997. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. Microbiol Res, 152: 239-46.
- 7) **Dobrowolski, J.W., Vohora, S.B., Sharma, K., Shah, S.A., Naqvi, S.A., Dandiya, P.C.** 1991. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. J Ethnopharmacol, 35(1): 77-82.
- 8) **Koç, A.N., Silici, S., Kasap, F., Hörmet-Oz, H.T., Mavus-Buldu, H., Ercal, B.D.** 2011. Antifungal activity of the honeybee products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. J Med Food, 14 (1-2): 128-34. doi: 10.1089/jmf.2009.0296.
- 9) **Clinical Laboratory Standards Institute.** 2002. Refer-ence method for broth dilution antifungal sus-ceptibility testing of yeasts. Approved stand-ard, vol. M27–A2. CLSI, Wayne, Pa.
- 10) **Mutlu Sariguzel, F., Berk, E., Koc, A.N., Sav, H., Demir, G.** 2016. Antifungal activity of propolis against yeasts isolated from blood culture: in vitro evaluation. J Clin Lab Anal, 30(5): 513-6.
- 11) **Koc, A.N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbas, A., Çankaya, S.** 2005. Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay. Mycoses, 48: 205-210.
- 12) **Koç, A.N., Atalay, M.A., Kaan, Ö., Mutlu Sarigüzel, F., Silici, S.** 2018. In vitro activity of olive oil and propolis -olive oil against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida glabrata* isolates. Balkan Fungus 2018 First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycotoxicology, Timisoara, ROMANYA, vol.26, no.3, pp.33-34.
- 13) **Çam, Y., Koç, A.N., Silici, S., Gunes, V., Buldu, H., Onmaz, A.C., Kasap F.F.** 2009. Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolis and Whitfield's ointment, Veterinary Record, 165: 57-58.
- 14) **Koc, A.N., Silici, S., Sarigüzel Mutlu, F., Sagdic, O.** 2007. Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. Food Technol Biotechnol, 45(1): 57-61.
- 15) **Silici, S., Koc, A.N., Sariguzel Mutlu, F., Sagdic, O.** 2005. Mould inhibition in different fruit juices by propolis. Archiv für Lebensmittelhygiene, 56: 87-91.
- 16) **Silici, S., Koc, A.N.** 2006. Comparative study of in vitro methods to analyse the antifungal activity of propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. Lett Appl Microbiol, 43 (3): 318-24.
- 17) **Katalinic, V., Radic, S., Ropac, D., Mulic, R., Katalinic, A.** 2004. Antioxidative activity of propolis from Dalmatia. Acta Medica Croatica: casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti, 58(5): 373-376.
- 18) **Ali, F.H., Kassem, G.M., Atta-Alla, O.A.** 2010. Propolis as a natural decontaminant and antioxidant in fresh oriental sausage. Veterinari Italiana, 46 (2): 167-72.
- 19) **Aly, S., Elewa, N.** 2007. The effect of Egyptian honeybee propolis on the growth of *Aspergillus versicolor* and sterigmatocystin biosynthesis in Ras cheese. J Dairy Research, 74 (1): 74-78.



ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA BAL VE PROPOLİS

Prof. Dr. Mehmet Adnan ÖZTÜRK

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kayseri

Prof. Dr. Sibel Silici

Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri

sibelsilici@gmail.com

Uzm. Dr. Yılmaz SEÇİLMİŞ

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Erzurum

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) çocukluk döneminin önemli bir sağlık problemidir. Çocuklar yılda ortalama 6-8 kez ve her biri 8-10 gün süren bu hastalıkla mücadele ederler. Bu hastaların yaklaşık üçte biri antibiyotik tedavisiyle sonuçlanır. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde antibiyotik ve analjezik suistimalinin yaygın olduğu düşünülen hastalıkların başında gelmektedir (1, 2). Akılcı olmayan ilaç kullanımı, başta antibiyotik direnci olmak üzere yetersiz ya da toksik etki, yanlış ilaç seçimine bağlı istenmeyen etkiler, gereksiz ilaç tüketimi de ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (3, 4). Yapılan araştırmalarda antibiyotik kullanımının fazla olduğu yerlerde değişik antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin de çok yüksek olduğu (5, 6), buna karşın antibiyotik kullanımının düşük olduğu bölgelerde dirençli pnömokok enfeksiyonlarının oranının en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (7, 8). Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini artırmasının yanı sıra antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını da kolaylaştırmaktadır (9, 10). Ancak ÜSYE' larının büyük bir bölümünün viral etkenli olduğu ve kendini sınırladığı, ilaç gerektirmeden çoğunlukla iyileştiği bilinmektedir

ÜSYE'nin en yaygın sendromlarından olan öksürük tedavisinde kullanılan antistaminler, antitüsifler ve ekspektoranlardır. Cochrane derlemeleriyle birlikte çok sayıda derlemede bu ilaçların placebo ile karşılaştırıldıklarında önemli bir etki göstermediğini bildirmektedir. 6 yaşın altındaki çocuklarda dekonjestanlar kardiyak aritmi, antistaminler halüsilasyon ve antitüsifler de bilinç kaybı ve ensefolopatiye sebep olmaktadır. Örneğin İngiltere'de bazı hastanelerden elde edilen epizod istatistikleri 14 yaşın altında 230 çocukta 39 zehirlenmenin ekspektoranlar 182 zehirlenme vakasının ise soğuk algınlığı ilaçlarıyla olmuştur. Amerika'da FDA bu ürünlerle kaydedilen ölüm vakasının ise 123 olduğunu rapor etmiştir. Henüz ÜSYE tedavisinde uygun ve tam olarak kabul edilebilir bir çalışma yoktur.

Üst solunum yolu enfeksiyonları

Genel bir tanımlama ile larenks üstü lokal enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) olarak kavramlaştırılmıştır (11). Çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalığı, akut üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (12). Komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları, tipik burun akıntısı ve tıkanıklığı, boğazda ağrı veya kaşıntı ve gıcıklanma hissi ile öksürüğe neden olmaktadır (13). Viral veya bakteriyel kökenli olabilen bu hastalıklar kış aylarında belirgin şekilde artarak toplum sağlığını tehdit etmektedir.

Farenjit boğazın mukozal ve submukozal yapılarının inflamatuvar bir hastalığıdır. Orofarenks, nazofarenks, hipofarenks, tonsil ve adenoid etkilenebilir. Tonsilit de dâhil olmak üzere faranjit ayaktan hasta muayenelerinin %15'ini teşkil etmektedir. Üst solunum yolu ve



oral kavitenin normal florası primer olarak gram pozitif aerobik organizmalardan meydana gelmektedir. Bunların arasında alfa hemolitik veya gamma hemolitik streptokoklar ve peptostreptokokkus, fusobakteriyum ve farklı bacteroides türleri bulunur. Enfeksiyöz tablolarda bu organizmalar veya bunlara gram negatif ve anaerop etkenlerin olduğu karışık enfeksiyonlar meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda farenjitten en sık sorumlu tutulan bakteri A grubu beta hemolitik streptokoktur (*Streptococcus pyogenes*). *Streptococcus pneumoniae*, C grubu streptokok ve diğer streptokoklar da farenjite neden olabilirler. Bu organizmalar normal kisilerden de izole edilebilirler. Semptomatik farenjiti olan bir hastada farenjitin tedavi edilip edilmemesi hala tartışmalıdır. A grubu beta hemolitik streptokoklar için kuluçka süresi 12 saat ile 4 gün arasındadır (14).

Öne çıkan başlıca viral etiyoloji, rinovirüs, influenza virüs, adenovirüs, enterovirüs ve parainfluenza virüslerinden oluşmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarına 200'den fazla virus sebep olabilirken en sık karşılaşılan etken rinovirüslerdir. Parainfluenza virüs, respiratuar sinsityal virüs, enterovirüs gibi virüsler birbirinden ayırd edilemeyen hastalık tablosu oluşturabilmektedir. Virüsler temelde üst solunum yolu epitel hücrelerini infekte ederek klinik tabloyu oluştururlar. Rhinovirüs gibi bazı virüsler enfekte olmuş mukozadan histamin, bradikinin gibi kimyasal mediyatörlerin salınımına neden olarak klinik tabloyu belirginleştirirler. İnfluenza virüs ise solunum yollarının silyalı epitelinde deskuamasyona neden olarak mukoza hasarı oluşturmakta ve H. influenzae, S. aureus ve Tip-1 pnömokok gibi bakterilerin hasarlı mukozaya tutunmasını kolaylaştırarak sekonder enfeksiyon ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında klinik hızlı başlangıçlıdır. Kısa bir inkübasyon süresini takiben (24-72 saat) halsizlik, yaygın vücut ağrıları, burun akıntısı, hapşırtma, boğaz ağrısı, öksürük gibi semptomlar ortaya çıkar. Semptomlar ilk 3-5 gün artarak devam eder ve iyileşme dönemini takiben genellikle 7-14 gün içinde kendiliğinden düzelir. Ateş genellikle normaldir. Bazen hafif olarak yükselebilirse de ($<38^{\circ}\text{C}$) en geç 3 gün içinde normale döner. Gözlerde yanma ve yaşarma sık olmakla birlikte gerçek anlamda konjunktivit sadece adenovirüs ve daha az olarak da enterovirüs enfeksiyonlarında görülür. Ayrıca adenovirus enfeksiyonlarında streptokokal tonsillofarenjitlerle karıştırılabilen eksudatif tonsillit bulgusuna da rastlanabilir. Parainfluenza virüsü enfeksiyonlarında ses kısıklığı ve öksürük rhinovirüs enfeksiyonlarında coryza, herpes virüs enfeksiyonlarında ise gingivostomatit ön plana çıkmaktadır. Enterovirüs enfeksiyonlarında üst solunum yolu bulgularına diyare de eşlik edebilmektedir. İnfluenza virüs enfeksiyonları ateş, öksürük, retrosernal ağrı, baş ağrısı ve miyalji gibi ciddi belirtilerle syretmektedir. Buurn akıntısı ve tıkanıklığı rhinovirüs enfeksiyonlarına göre daha hafif olmaktadır. Göz hareketlerinde olan ağrı da sık rastlanılan bir bulgudur. Viral ÜSVE'nda hafif öksürük diğer semptomların gerilemesinden sonra 2-3 hafta daha sürebilmektedir. Ayrıca sinüs dolgunluğu, pürülen akıntı ve baş ağrısı gibi sinüziti düşündüren semptomlar da görülebilmektedir (11, 14).

Ünüvar vd. 1-80 ay yaş aralığında 234 ÜSVE olan çocuktan aldıkları nazal sürüntü örneklerinde PCR ve hücre kültürü yöntemi kullanmışlar ve en sık görülen etkenlerin İnfluenza A, adenovirüs ve parainfluenza virüsü olduğunu tespit etmişlerdir (15). Ünüvar vd. çocuklarda ÜSVE'nda 2006-2008 dönemi viral etiyoloji araştırmasında, 2006-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 1-180 ay yaş aralığında 380 ÜSVE olan vakadan alınan nazal sürüntü örneklerinde en sık izole edilen virüslerin sırasıyla influenza-A (% 62.5) ve respiratuar sinsisyal virus (% 28.4) olarak saptanmıştır (16). Bu çalışmada influenza A tüm yaş gruplarında en yüksek oranda bulunan virüs olmuştur, özellikle >5 yaş vakalarda % 78.1 oranında influenza virüsü izole edilmiştir. İlhan vd.'nin yaptığı retrospektif bir çalışmada ise; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fırat Tıp Merkezi İmmunoloji Laboratuvarına gelen hastaların kanlarında Ocak-Temmuz 2005 tarihleri arasında immunoglobulin değerleri araştırılmıştır. Temelde üst solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni olarak bilinen respiratuar virus (RSV), adenovirüs, influenza-A ve



İnfluenza B virüslerine karşı IGM ve IGG tipindeki antikorların ELISA yöntemi ile incelenen 166 kan örneğinde, kadın hastaların 45 (% 74.6), erkeklerin 51 (% 68.2) ve çocukların ise 21 (% 70) inde söz konusu virüslere karşı IGG koruyucu antikor saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde her bir grupta bir influenza A Ig M ve çocuklarda 4 adenovirüs Ig M olmak üzere toplam 6 hastada Ig M pozitifliği saptanmıştır, geri kalanlar ise negatif olarak tespit edilmiştir. Çiçek vd. (2012)'nın araştırmalarında, klinik örneklerden izole edilen adenovirüsler PCR ve DNA dizi analiz yöntemleriyle tiplendirilmiş ve 22 adenovirüs suşu belirlenmiştir (17).

Bu enfeksiyonlar, genelde hafif seyirli ve ciddi mortalitesi olmayan enfeksiyonlar olsa da uygun şekilde tedavi edilmediklerinde önemli komplikasyonlara ve sekel oluşumlarına neden olabilmektedir (12, 18). Enfeksiyona yol açan başlıca bakteri grubu ise A grubu streptokoklardır (19). Bunlar dışında; *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitis*, *Neisseria gonorrhoea* etken olabilen diğer bakterilerdir. Boğaz ağrısının bakteriyel nedenlerinin başında streptokokkal enfeksiyonlar gelmektedir. Streptokok enfeksiyonları kalp kapaklarında (romatoid ateş) ve böbreklerde hasara (nefrit) neden olabilmektedir. Streptokokkal enfeksiyonlar yüksek ateş, tonsillit, pnömoni, sinüzit ve kulak enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Streptokoksik enfeksiyonun bu komplikasyonlara neden olmaması için antibiyotik tedavi edilmesi gerekmektedir (20). Boğaz kültürü hastanın tanısında klinik ve epidemiyolojik bulgulara bakarak streptokokkal enfeksiyonlardan şüphelenince istenmektedir. Ancak hastanın henüz antibiyotik kullanmamış olması gereklidir. Kültürün streptokokkal boğaz enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi için tedavi takibinde kullanılmasına gerek yoktur (20).

ÜSYE başlığı altında başlıca dört ana klinik tablodan bahsedilebilir; rinit, akut tonsillofarenjit, akut otitis media ve akut rinosinüzit. 5-15 yaş arasında görülen akut tonsillofarenjitlerin % 75'i viralken geriye kalan bakteriyeldir ve bakteriyel olanların tamamına yakını A grubu beta hemolitik streptokoklardır (AGBHS). Akut tonsillofarenjitler klinik bulgular ve fizik muayene ile viral-bakteriyel ayrımı yapılsa da boğaz kültürü sonucu ayrımın yapılması ve buna göre antibiyotik ya da semptomatik tedavi verilmesi gereklidir. Boğaz kültürü tonsillofarenjit tanısında gereklidir; ucuz, pratik, her yerde yapılabilen ve çok duyarlı bir yöntem olmakla birlikte, 24 saat sonra sonuç alınmaktadır. AGBHS tonsillofarenjit tanısında bir diğer laboratuvar yöntemi de boğaz sürüntüsünden yapılan hızlı antijen saptama testleridir. Bu test 20-30 dakikada gibi kısa sürede sonuç verse de yalancı negatiflikleri fazla olduğundan boğaz kültürü yapılması gerekli olmaktadır. ABGHS tonsillofarenjit tanısında kan incelemeleri de faydalı olmaktadır. Periferik kanda lökositöz ABGHS'yi desteklerken lökopeni ve/veya lenfomonositoz ise viral tonsillofarenjit yönündedir. Streptokokkal tonsillofarenjite antistreptolisin-O (ASO) yüksekliği ve C-reaktif protein (CRP) pozitifliği de saptanabilmektedir (21).

Üst solunum yolları enfeksiyonunda tedavi

Semptomatik tedavi

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde antibiyotik ve analjezik suistimalinin yaygın olduğu düşünülen hastalıkların başında gelmektedir (1, 2). Akılcı olmayan ilaç kullanımı, başta antibiyotik direnci olmak üzere yetersiz ya da toksik etki, yanlış ilaç seçimine bağlı istenmeyen etkiler, gereksiz ilaç tüketimi de ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (3, 4). Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini artırmasının yanı sıra antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını da kolaylaştırmaktadır (9, 10). Ancak ÜSYE'lerinin büyük bir bölümünün viral etkenli olduğu ve kendini sınırladığı, ilaç gerektirmeden çoğunlukla iyileştiği bilinmektedir (10, 22). Akıcı vd. İstanbul'da yaptıkları



araştırmada ÜSYE tanılı reçetelerin % 73.8'nin antibiyotik içerirken (23) Leblebicioğlu vd. Samsun'da yaptıkları araştırmada bu oran % 91.8'dir (24). Nitekim ABD'de 1997-1999 yılları arasında akut solunum yolu enfeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını araştıran bir makalede hastaların % 63'üne antibiyotik yazıldığı (1) ancak 1992 ABD ulusal sağlık kayıtları kullanılan bir başka araştırmada ise bu oranın % 52 olduğunu göstermiştir (25). Müdehalenin temel önemi ateş, nazal tıkanıklık ve öksürüğün dindirilmesi semptomudur. Çeşitli adrenerjik agonist, antikolinerjik, antistamin preparasyonları, antitussifler ve ekspektekonlar bu amaçlı satılmaktadır. Bu gibi medikasyonların yaygın içerikleri birinci generasyon antistaminler, antipiretikler (parasetamol) yada antiinflamatuvar ajanlar (ibuprofen), dextromethorphan gibi öksürük supresanlar, ekspektekonlar (guaifenesin gibi) ve pseudoephedrine ve phenylpropanolamine gibi dekonjestanları içermektedir (26). Bunlar symptom iyileşmesi sağlarken semptomların süresini kısaltmalarıyla ilgili karşılaştırmalı deliller yoktur (27, 28). Yakın zamanda FDA iki yaşın altındaki çocuklarda ÜSYE için reçete edilmeyen ilaçların kullanımına karşı savaşta bir tavsiye yayınlamıştır (29). Bu durum bu medikasyonları aldıktan sonra ölen 6 aylık yaşın altındaki 3 bebeğin raporu sonucu ortaya çıkmış ve muhtemelen bu durumun pseudoephedrine komponentleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çünkü herhangi bir yaşta çocuklarda bu medikasyonların placebo üzerinden faydaları ispatlanmamış ve çocuklardaki yan etki riskleri büyük olacağı düşünüldüğünden, doktorların bu terapileri reçetelerken yada tavsiye ederken dikkatli olmaları önerilmiştir (29). Çocuklarda ÜSYE de antibiyotik kullanımı tartışmalıdır çünkü enfeksiyonların % 90'ından fazlası viral etiyolojidir. Reçete edilen antibiyotikler için mevcut sebepler; diagnostik belirsizlik, sosyo kültürel ve ekonomik baskılar, malpraktis litigasyon ve bir antibiyotikğin parental beklentisidir (30). Antibiyotikler ÜSYE tedavisi için yüksek oranda reçete edilmektedir ve bu durum antibiyotik direncini desteklemektedir (31). Bununla birlikte şiddetli akut otitis media ile on günden fazla süren şiddetli akut rhinosinüzit gibi tanımlanmış endikasyonlarda rolü olduğu bir gerçektir (32). Fahey ve Stocks'un pediatrik ÜSYE için plaseboyla antibiyotiklerin karşılaştırıldığı kontrollü randomize deneyler ile ilgili sistematik derlemesinde antibiyotik tedavisinin klinik durumu değiştirmedeği ve komplikasyon oranını azaltmadığını rapor etmişlerdir (33). Bununla birlikte araştırmacılar gelişen komplikasyonların daha yüksek temel riskli bir alt grupta etkinliğinin daha yüksek olabileceğini vurgulamışlardır. Antibiyotik seçiminde enfeksiyon etkeninin saptanması ya da doğru tahmin edilmesini takiben direnç ve süper enfeksiyon gelişimine daha az katkıda bulunan ve genel olarak yan etkileri az olan, maliyeti daha ucuz, dar spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi gerekmektedir (34, 35). Akıcı vd.'nin yaptığı araştırmada yazılan reçetelerin % 5.6'sına 2 kalem antibiyotik yazılması en sık penisilin+beta-laktamaz inhibitörler kombinasyonları (% 41) ile sefalosporinlerin (%17) yazılması bu konuda yanlış tutumun bir göstergesi olmuştur (23). Nitekim T.C. Sağlık Bakanlığı'nın birinci basamağa yönelik hazırladığı "Tanı ve Tedavi Rehberleri"nde ÜSYE'lerinin tedavisinde geniş spektrumlular başta olmak üzere hekimlerin gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaları genel olarak tavsiye edilmiştir (36). Bununla birlikte antibiyotik içermeyen reçetelerde sıkça rastlanan, romatizmal hastalıklar ve diğer kas iskelet sistemi hastalıkları gibi endikasyonlarda giderek daha sık kullanılmaya başlanan COX-II inhibitörlerinin gastrointestinal sistem yan etkileri az olsa da bir takım önemli yan etkileri bildirilmiş (37, 38) ve bir süre sonra da ilaç kullanımına sınırlama getirilmiştir.

Tedavi semptomatik olup tam iyileşme 7-10 günü bulmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunun virüslerle meydana gelmesi nedeniyle viral ya da bakteriyel ayrımının iyi yapılması, gereksiz antibiyotik kullanımının en az indirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (12, 18).

Çoğunlukla viral sebepli olmakla birlikte ÜSYE semptomlu çocuklara antibiyotik önerilmektedir. Antibiyotikler semptomları iyileştirmesi, hastalık süresini azaltması, pnömoni yada akut otitis media gibi sonradan oluşabilecek semptomları önlenmesi nedeniyle aile



hekimlerince sıkça önerilmektedir (39). Ancak bu durum klinik verilerden elde edilen bilgilere dayanmamaktadır. Çoğu kez semptomatik tedavi gerektiren durumlarda antibiyotikler fayda yerine zarar vermektedir.

Solunum yolu enfeksiyonları arasında en sık saptanan ve antibiyotiklere gittikçe artan oranda direnç kazanan mikroorganizmalar *S.pneumoniae* ve *H. influenza'dır* (40). ÜSYE'nin klinik sendromları arasında en sık görülen öksürük ve ateşle birleşen coryza'dır (39). Öksürük yaşam kalitesini kötüleştiren, anksiyeteye neden olan hem çocuk hem de ailelerin uyku düzenini olumsuz etkileyen ve doktora gitmeyi gerektiren en önemli rahatsızlıklardandır (41). Paul vd., Amerika'da çocuklar tarafından iyi tolere edildiği için sıkça kullanılan öksürük ilaçlarının etkilerinin olmadığı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunduğunu ve anafilaksi, psikozis, halusülasyon, atak, insulin bağımlı diyabet gibi çok sayıda yan etkiye sebep olduklarını belirtmiştir. Benzer şekilde ÜSYE semptomlarından olan öksürük İngiltere'de her yıl 12 milyon hastanın kliniklere başvuru sebebi olmuştur. Vaka başına ortalama maliyet en az 31.5 pound olarak bildirilirken, antihistaminik, dekonjestan, antitussif ve ekspektoranların maliyeti 2009 yılında 437.2 milyon pound olarak bildirilmiştir. Öksürük ilaçlarının advers etkileriyle ilgili çok sayıda araştırma vardır, 6 yaşın altındaki çocuklarda; dekonjestanların kardiyak aritmi, antihistaminiklerin halusülasyon, antitüssiflerin baskılanmış şuur ve enselopatiye neden olduğu bildirilmektedir (Sharfstein vd., 2007). Yine, 2006-2007 yılları arasında İngiltere'de hastane kayıtları 14 yaşın altındaki 230 çocukta antitüssiflerden dolayı 11 zehirlenme, ekspektoranlardan dolayı 39 ve soğuk algınlığı tedavisinde önerilen diğer ilaçlardan dolayı 182 zehirlenme vakası olduğunu göstermiştir. Amerika'da ise bu gibi ilaçlarla ilgili 123 ölüm vakası rapor edilmiştir (43). MHRA (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) 6 yaşın altındaki çocuklarda soğuk algınlığı ve öksürük ilaçlarını tedavi için önermemektedir (43).

Destek ve bütünüleyici tedavi

Enfeksiyona bağlı boğaz ağrısında tedaviye yardımcı olarak; bol bol dinlenmek ve sıvı tüketmek (meyve suyu, su, limonlu su, ballı açık çay), yumuşak gıdalar tüketmek, ılık tuzlu su ile sık sık gargara yapmak, sigara içmemek ve içilen ortamdan kaçınmak, ağrı ve ateş mevcutsa aspirin veya asetaminofen almak, boğaz pastili almak ve odanın nemini artırmak önerilmektedir (20). Ülkemizde, TAT (Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi) uygulamaları Avrupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmakla birlikte bitkisel tedavilerin ön planda yer aldığı görülmektedir. Bu konuda ÜSYE ile ilgili özgün çalışma sınırlı olup mevcut olanlar daha çok homeopatik uygulamalar ve bitkisel terapi üzerinedir (11). Dünyada, ekinezya (44), C vitamini (45), çinko (46), *Pelargonium sidoides* (Umckaloaba) (47), probiyotikler (48), sarımsak (49), tuzlu su irrigasyonu (50) araştırılan terapiler olmuştur. Sonuçta ekinezya, probiyotikler ve çinko etkili görülürken, C vitamininin koruma amaçlı mega dozlar gerektirmesi, sarımsak, tuzlu su irrigasyonu ve sıcak buhar gibi uygulamalar üzerine çalışmaların yetersiz olduğundan yorumlanamadığı bildirilmektedir. Bunların dışında Biswas vd. 6 yaşın altında 174 çocukta A vitamin saplementinin diare ve akut solunum yolu enfeksiyonlarında etkisi incelenmiş, tek doz oral uygulamanın diare insidansı ve akut solunum yolu üzerine etkisi belirlenememiştir (51).

WHO (World Health Organization, 2001) limon suyu ve bal gibi bazı güvenli antitüssiflerin öksürük tedavisinde kullanımını teşvik etmekte, bu gibi preparatların pahalı olmadığını bildirmektedir (52). Bal, karbonhidratlar (glikoz, fruktoz, sakkaroz, maltoz vd.), serbest aminoasitler, vitaminler, mineraller, organik asitler ve antioksidanlar (fenolik bileşikler, flavonoidler, enzimler, karatenoid benzeri bileşikler ve diğer fitokimyasallar) gibi 200 den fazla bileşik içermektedir. Balın antimikrobiyel etkisi üzerine araştırmalar onun gram pozitif ve gram negatif bakterilerden oluşan geniş spektrumlu bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Üst



solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın etkeni olan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. ve *Shigella dysenteriae* gibi bakterilere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (53). Balın antiviral aktivitesi üzerine de araştırmalar bulunmaktadır (54). Nitekim bu özellikleri nedeniyle bal öksürük tedavisinde uzun yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır (53). Enfekte yaraların tedavisinde de kullanılan bal, öksürük şuruplarına ingredien olarak katılmıştır. Bal inflamasyon ve ödemi azaltmakta, epitelizasyon, doku rejenerasyonu ve granülasyon ile debridman gelişimini stimüle etmektedir (54, 55). Bal gingivit ve periodontal hastalıkların tedavisinde terapötik özellikleri ile dental hijyen için tavsiye edilmektedir (54). WHO balı öksürük için demulsent bir ajan olarak önermektedir. Bal tatlı bir ürün olduğu için solunum yollarındaki mukus sekresyonu ile tükürük sekresyonunu stimüle etmektedir. Görülen bu etki balın hiperozmolaritesi ile antioksidan ve antiinflammatuvar özellikleriyle birleşmektedir (52).

Viral sebepli öksürüğü olan 616 çocuk üzerinde yapılan 8 pediatrik denemenin Cochrane meta analizi OTC (reçete dışı yazılan) ilaçlarının öksürüğün frekansı, şiddeti, öksürük sayısı ve balgam üretimi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (56). Çocuklarda öksürük tedavisi için dextromethorphan (nonselektif serotonin yeniden alımı inhibitörü ve σ_1 -reseptör agonisti) ile dipheydramine (birinci genaerasyon antikolinerjik, antitussive, antiemetik ve sadatif özellikli antistamin) yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki ilacın da çocuklarda öksürük ve uyku kalitesi üzerine gece sendromlarını iyileştirici etkisi plasebodan yüksek bulunmamıştır (28). Yıllardır codein de merkezi sinir sisteminde öksürüğü baskıladığı gerekçesi ile bir tedavi ajanı olarak görülmektedir. Ancak kodeinin plasebodan daha etkili veya güvenilir olmasıyla ilgili de delil yoktur (57).

ÜSYE’de komplementer ve alternative ilaçların kullanımı konusunda ilgi giderek artmaktadır. Bu konuda sıklıkla herbal ilaçlar çalışılmakta ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. En yaygın kullanılan ve çalışılan bitkiler *Echinacea* ve *Andrographis paniculata* olup her ikisinin de immunostimulan olduğuna inanılmaktadır. Benzer şekilde Propolis (arı reçenesi) de çalışılmış ve antibody üretimini artırdığı görülmüştür. Ancak bitkisel ürünlerin kullanımı ve incelenmesindeki en önemli problem standardizasyon yoksunluğudur (58).

Yakın zamanda Shah vd. tarafından yapılan bir meta analizde Echinaceae (ekinezya) nin soğuk algınlığı gelişimini % 58 azalttığı bulunmuştur (58). Bu konuda yapılan on dört çalışmadan en az ikisi çocuklarla ilgilidir. Araştırmacılar standardize edilmiş preparasyonları kullanarak ve iyi tanımlanmış end points leri ölçerek geniş randomize deneyler aramışlardır. Hala güvenlik konusunda yetersiz veri vardır, özellikle de uzun süreli kullanımlarda. Örneğin ekinezyanın rash (isilik) e sebep olduğu sıklıkla rapor edilmektedir (59, 60).

Çocuklarda ÜSYE’ nin tedavisi ve önlenmesi için altı CAM çalışmasının etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bir çalışmada ekinezyanın ÜSYE’nin şiddeti ve süresini azaltmadığı bulunmuştur, fakat hem Ekinezya hem de *Andrographis paniculata* nazal sekresyonları azaltmıştır. Ekinezya placebo ile kıyaslandığında yüksek oranda rash (isilik) e sebep olmuştur ($p= 0.008$). Bu derlemede bu bitkilerin propolis ve askorbik asit ile kombinasyonu ÜSYE episodlarını, semptomların süresini ve hastalık gün sayısını azalttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte derlemede çocuklarda ÜSYE’nin önlenmesi ve tedavisinde CAM kullanımındaki verilerin yetersiz olduğunu vurgulanmıştır (61).

Diğer pratik tedaviler

Tuzlu su içeren nazal spreylelerin bu konuda faydalı olacağı düşünülmektedir. Örneğin İsveç askerlerinin yer aldığı bir çalışmada günlük fizyolojik tuz spreylemelerinin soğuk algınlığının insidansını ve nazal semptomları önemli oranda azalttığı belirlenmiştir (62). Yakın zamanda yapılan ÜSYE li çocuklarda yapılan bir çalışmada deniz suyu bazlı bir preparasyonla



günlük nazal yıkamanın standart medikasyonlarla kıyaslandığında semptomları önemli oranda azalttığı belirlenmiştir (63). Çinko suplementasyonu ÜSYE tedavisi etkili olmamasına karşın Fe suplementasyonu belirgin şekilde etkili bulunmuştur (64). Kültürel önlemlerden el yıkama promosyonu fakir komunitelerdeki çocuklarda hem solunum hemde gastrointestinal enfeksiyonların insidansını azaltmıştır (65). Parental sigara içme çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarını alevlendirmekte ve astıma yatkınlık kazandırmaktadır (66).

Üst solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde arı ürünlerinin yeri

Üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle öksürük tedavisinde balın kullanıldığı araştırmalar mevcuttur. Bunlardan;

Paul vd. tarafından yapılan kısmen double-blind randomize çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş çocuklarda uyuma zorluğu ve gece öksürüğünün azaltılmasında tek gece dozu verilen (yatmadan 30 dk önce) karabuğday balı, bal aroması katılmış dextromethorpan (DM) ve ilaç tedavisi verilemeyen grubu karşılaştırmışlardır (67). İki gün süren çalışmada ilk gece tüm gruplara hiç bir ilaç ya da bal alınmaması söylenirken ikinci gece uygulama yapılmıştır. ÜSYE olan (hastalık süresi 7 gün ya da daha az olan) 2-18 yaş arasında 105 çocuk üzerinde yürütülen araştırmada, öksürük frekansı ve şiddeti öksürüğün niteliği ile aile ve çocukların uyku kalitesi değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılık belirlenirken bal grubu sonuçları herhangi bir tedavi verilemeyen kontrol grubundan daha iyi bulunmuş, DM grubu sonuçları kontrol grubundan iyi bulunmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar ÜSYE nedeniyle uyku zorluğu çeken ve gece öksürüğü olan çocukların semptomatik tedavisinde balın tercih edilebileceğini, balın güvenli ve iyi tolere edilebilen bir alternatif olarak hekimler tarafından tavsiye edilebileceğini belirtmişlerdir.

Benzer bir araştırmada Shadkam vd. ÜSYE nedeniyle öksürüğü olan 24-60 aylık yaşta 139 çocuk üzerinde yürüttükleri araştırmada dört grup oluşturmuşlardır; bal, DM (dextromethorpan), DPH (diphenhydramine) ve kontrol grubu. Gruplarda öksürük frekansı ve şiddeti değerlendirilmiş, DM ve DPH gruplarının sonuçları arasında istatistiki olarak farklılık gözlenmezken bal grubu sonuçları tüm gruplara göre daha iyi bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar DM ve DPH ile kıyaslandığında ÜSYE üzerine uyumadan önce alınan 2.5 ml balın iyileştirici etki gösterdiğini bildirmişlerdir (68).

Paul vd. ile Shadkam vd.'nin araştırmalarını da değerlendiren bir çalışma olan Oduwale vd. tarafından yapılan araştırma 2-18 yaş grubu aralığında 265 çocukta akut öksürük tedavisinde balın etkinliği üzerinedir (69). Araştırmada yaygın olarak tavsiye edilen öksürük ilaçlarının bileşenleri olan DM ve DPH ile ilaç tedavisi verilmeyen gruplar 7 nokta Likert skalası kullanılarak karşılaştırılmış, bal grubu ilaç tedavisi verilmeyen gruba göre öksürük frekansının azalmasında daha iyi olmakla birlikte DM grubundan farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte bal grubunda 7 çocukta sinirlilik, insomnia (uykusuzluk) ve hiperaktivite, DM grubunda ılımlı advers reaksiyonlar ile DPH grubunda 3 çocukta uyuşukluk gözlenmiştir, ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulunmamıştır. Sonuç olarak Oduwale vd. balın ilaç tedavisi verilmeyen grup ile DPH verilen gruplara göre öksürük frekansını azaltma, hem aile hem de çocukların uyku kalitesini iyileştirme yönünde daha iyi sonuç vermekle birlikte, DM grubundan daha iyi olmadığını vurgulamışlardır (69).

Farklı botanik orijine sahip balların test edildiği bir araştırmada, Cohen vd. 2009 yılında ÜSYE olan 1-5 yaş aralığında 300 çocuk üzerinde tek gece dozu şeklinde üç farklı botanik orijine sahip ballar (ökaliptus, narenciye ve ballıbaba balları) ile hurma şurubu özütünün (rengi kahverengi, bala benzer tatta olduğu için) gece öksürüğü ve uyuma zorluğu üzerine etkisini araştırmışlardır (70). Hasta çocuklara 10 g bal yatmadan 30 dk önce verilmiş, öksürük frekansı ve şiddeti öksürüğün niteliği ile aile ve çocukların uyku düzeni 7 nokta Likert skala kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bal grubu hurma ekstraktı verilen gruba göre gece öksürüğü ve uyku



zorluğunun semptomatik tedavisinde daha iyi olduğu belirlenmiş ve tavsiye edilmiştir. Bal grupları arasında farklılık belirlenmemiştir. Araştırmada 4 hastada mide ağrısı, bulantı ve kusma (2 narenciye, 1 ökaliptus ve 1 ballıbaba) aileler tarafından bildirilirken 1 advers reaksiyon da plasebo grubundan bildirilmiştir ve bu açıdan gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmamıştır (70).

Eccles tarafından yapılan bir derlemede balın ÜSYE da görülen olumlu etkilerinin tatlı gıdaların doğal ve refleksif olarak tükürük salgısını artırdığına ve solunum yollarında mukus salgılanmasına neden olarak farinks ve larinks üzerinde demulsent etkiye ve dolayısıyla da öksürüğün azalmasına neden olmasına atfetmiştir. Ayrıca bu sekresyonların ekspektoran mekanizma yoluyla solunum yolundaki mukosilyer klirensi geliştirebildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte Eccles, opioid responsif algı filamentleri ile tat alma sinirleri arasındaki interaksiyon merkezi sinir sistemi mekanizmasıyla antitüssif etki üretmelerine yardımcı olabildiğini rapor etmiştir (71).

Ancak Cohen vd. yaptığı araştırmada da görüldüğü gibi bal ve hurma (araştırmada plasebo) her ikisi de tatlı gıdalardır. Eğer gözlenen olumlu etkiler sadece balın tatlı olmasından ileri gelseydi, hurma ve bal sonuçlarının birbirinden farklı olmaması gerekirdi. Bu nedenle balın gözlenen olumlu etkilerinden sadece tatlı olması değil içerdiği faydalı bileşiklerden de kaynaklanmış olabileceği göz önünde tutulmalıdır (70).

Raessi vd. enfeksiyon sonrası öksürük (post-infectious cough-PPC) tedavisinde prednisolone, kahve, bal, kahve-bal'ın terapötik etkilerini incelemiş ve etkileri karşılaştırmışlardır. Araştırma 2005-2013 yıllarını kapsamış ve 245 yetişkin üzerinde yürütülmüştür. Test ürünlerinden reçel benzeri karışım hazırlanmış gönüllülere bir hafta boyunca 25 g alınarak 200 ml sıcak suyla çözüp 8 saatte bir içmeleri önerilmiş ve öksürük şiddeti takip edilmiştir. Gruplar arasında öksürük şiddeti üzerine en etkili grup kahve-bal kombinasyonu verilen grup olmuş, kısa zamanda başarı göstermiş ve araştırmacılar tarafından da tavsiye edilmiştir (72).

Sopo vd. tarafından spesifik olmayan akut öksürükten müzdarip 134 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, süt (90 ml) ve çiçek balı (10 ml) karışımının etkileri DM ve levodropropizine (LDP) ile karşılaştırılmıştır (DM ve LDP İtalya'da yaygın olarak kullanılan ve reçetesiz satılan öksürük ilacı aktif bileşeni). Üç gün üst üste verilen uygulama sonrasında terapötik başarı bal+süt grubunda % 80, OTC medikasyon gruplarında % 87 olmuştur ($p < 0.05$). Araştırmacılar ballı sütün en az DM ve LDP grupları kadar spesifik olmayan öksürükte etkili olduğunu göstermişlerdir (73).

Bir başka araştırmada, İran'da soğuk algınlığı semptomlarıyla hastaneye başvuran 60 hastanın 30'una (grup I; yaş ortalaması 27.4) klasik tedavi rejimi uygulanırken (acetaminophen 325 mg/q 6 saat, naproxen 250 mg/q 12 saat+ chlorpheniramin 4mg/q 6 saat) diğer 30 hastaya (grup II, yaş ortalaması 24.4) günlük 50 g doğal bal verilmiştir. Araştırmaya katılan hastalarda rinit, kas ağrısı, ateş, boğaz konjesyon, öksürük, nezle gibi semptomlar günlük olarak takip edilmiştir. Araştırma sonunda semptomların süresi bakımından gruplar arasında farklılık önemli bulunmuş, bal verilen grupta semptomlar kontrol grubuna göre 1-2 gün daha kısa sürmüştür. Görülen bu etki araştırmacılarca balın fenolik asit, flavonoid ve peroksidaz içeriği ile antioksidan ve antimikrobiyel etkisine atfedilmiştir (74). Başka bir araştırmada ise Naveed vd., 1-6 yaş arasında ÜSYE teşhisi konulmuş çocuğu olan ailelere bal yedirmeleri istendiğinde 40 aileden 39'unun bunu kabul ettiğini bildirmiştir (75). Raessi vd. enfeksiyon sonrası kalıcı öksürük (PPC) tedavisinde sistemik steroid ve bal-kahve karışımının etkilerini kıyaslamışlardır (72). Üç haftadan fazla PPC problemi olan 97 erişkin üzerinde yürütülen araştırmada, birinci gruba bal-kahve, ikinci gruba prednisolone (steroid) ve üçüncü gruba kontrol olarak guaifenesin verilmiştir. Gönüllülerin bir hafta boyunca 8 saatte bir sıcak suda çözdükleri bu solüsyonları içmeleri önerilmiştir. Sonuç olarak PPC için en etkili grubun bal-kahve grubu olduğu tespit



edilmiştir. Araştırmacılar PPC’de alternatif olarak bal ve kahve karışımının kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Paul vd. balın diğer tedavi ilaçlarına göre daha ucuz, daha güvenli olduğunu bildirmiş, özellikle işlenmiş balın çok az alerji riski taşıdığını ifade etmişlerdir (42). Bununla birlikte bir yaştan altı çocuklarda *Clostridium botulinum* toksikasyonu nedeniyle bal verilmemesi dikkat çeken bir noktadır (69).

Carr ve Nahata’nın 2005 yılında yaptıkları derlemede ÜSYE’nin önlenmesi ve tedavisinde alternatif terapinin güvenilirliği ve etkilerini araştırmışlardır (61). 2005 yılında herbal preparasyonların kullanımını inceleyen 6 klinik deney ve diğer CAM (Complementary and Alternative Medicine) terapilerini içeren 9 araştırmayı değerlendirmişlerdir. Bu araştırmaların tümü güvenlik ve etkinlik bakımından kritik edilmiştir. Ekinezyanın ÜSYE’lerinin süre ve şiddetini azalttığını, *Andrographis paniculata* (ekinezya)’nın nazal sekresyonları azalttığını ama ÜSYE septomlarını etkilemediğini belirtmişlerdir. Ekinezya-propolis-askorbik asit ÜSYE epizot sayısını, semptom süresini ve hasta olunan gün sayısını azalttığını ifade ederken askorbik asit yada homeopatinin etkili olmadığını rapor etmişlerdir. Çinkonun etkinliğinin açık olmadığını ve çocuklarda yan etkiye sebep olabileceğini, osteopatik manipülasyonun otitis media epizotlarını azaltırken triponstomik tüpe ihtiyaç duyulduğunu, stres yönetimi terapisinin ise relaksasyon terapisine göre ÜSYE süresini azalttığını derlemlerinde ifade etmişlerdir.

Kumar vd. geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamalarının güvenlik olgusu nedeniyle çocuklarda yoğun olarak kullanıldığını, özellikle balın ÜSYE’lerinde kullanılan geleneksel bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir (77). Araştırmada 92 aile ile 30 sağlık profesyoneli (11 fokus aile)’nin görüşleri alınmıştır. Ailelerin % 29’u balı çocuklarında kullandıklarını balın geleneksel, kabul gören, kolay ulaşılabilir, doğal ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle ÜSYE’nda sıcak su ve limon ile birlikte kullandıklarını ifade etmişlerdir. Sağlık profesyonellerinin ise % 40’ı çocuklarına bal verdiklerini belirtirken diğerleri infant botulizm riski nedeniyle endişe duyduklarını belirtmişlerdir.

Balın asiditesi, ozmolaitesi ve hidrojen peroksit üretiminin bu olumlu etkilerde önemli olduğu bildirilmektedir. Bal, aplikasyon bölgesindeki prostoglandin sentezini azaltarak prostoglandin konsantrasyonunu düşürmektedir. Antioksidan ve anti inflamatuvar etkilere sahip bal lezyonlardaki nitrik oksiti iyileştirmektedir (78). Ayrıca balın güvenli, kabul gören, ucuz ve kolayca tüketilebilir ve kısa zamanda etkili bir ürün olduğu rapor edilmektedir (72). Paul vd. balın bir yaştan altında infant botulizm ve Karadeniz yöresi ballarında yoğun grayanotoksin içermesi dışında bir risk içermediğinden güvenli olduğunu da rapor etmiştir (76). Waren vd. çocuklarda balın gece öksürüğü ve uyku kalitesi üzerine etkilerini değerlendirdiği çalışmasında balın ilaç tedavisi verilmeyen gruba göre semptom skorlarını iyileştirdiğini ve öksürük frekansını azalttığını bildirirken, çalışmada anket için uygun psikometrik verilerin eksik olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte araştırma için düşük fiyatlı, nispeten düşük yan etkilere sahip balın potansiyel faydaları nedeniyle önerdiklerini rapor etmişlerdir (79). Olumlu etkilerin gözlemlendiği bu araştırmalar dışında bir araştırmada Mulholland ve Chang spesifik olmayan kronik öksürük için bal ve lozenge (boğaz pastili)’nin etkisini karşılaştırdıkları klinik araştırmada her ikisinin de etkili olmadığını bildirmişlerdir (80).

Diğer arı ürünü propolis, bal arısı kolonilerinin ağaçların tomurcuklarından toplayıp içerisine bal mumu ve enzim katarak kovanda mikroorganizmalardan koruyucu özelliğiyle çok çeşitli amaçlarla kullandıkları reçine içeriği yüksek üründür. Kimyasal içeriğinde % 45-50 reçine, % 30 bal mumu, % 5 polen, %10-15 diğer organik maddeler bulunmaktadır. Son 50 yılda propolisin kimyasal ve biyolojik aktivitesi ile insan sağlığı üzerine olumlu etkileri konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Propolisin kimyasal yapısı botanik ve coğrafik orijine göre değişiklik göstermektedir. En çok araştırılan özelliklerinin başında bakteri, maya, küf ve mayalara karşı antimikrobiyel etkisi gelmektedir. Kimyasal yapıları farklılık gösterse de



araştırılan tüm propolis örneklerinin antimikrobiyel etkiye sahip olduğu görülmüştür. Propolisin sağlık üzerine faydalı etkileri içerdiği fenolik bileşenlere atfedilmektedir (81). Propolisin antiviral etknliği de çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur (82, 83).

Yapılan literatür incelemesi ışığında, arı sütünün üst solunum yolu enfeksiyonlarında etkisi ile ilgili araştırma bulunmamakla birlikte, propolisin özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan bakterilere karşı etkili olduğu araştırmalar mevcuttur (84). Fouad vd. 2011 yılında 11 yaşın üzerindeki ÜSYE' lu çocuklardan 17 boğaz sürüntüsü örneği alarak propolisin etkinliğini araştırmışlardır. Hasta gönüllülerden 9 çocuğun *S. pyogenes* kültürleri pozitif (% 52.9 prevalans) iken onu 2 çocuğun kültüründe *H. influenza* (% 11.8) takip etmiş ve 6 çocuğun kültürlerinde ise *C. albicans* (% 35.5) tanımlanmıştır. 8-11 yaş grubund *S.pyogenes* oranı en yüksek oranda tespit edilmiştir. *H. influenza* ise 3 yaşın altındaki çocukların kültürlerinden izole edilmemiştir. *C. albicans*'a ise en yüksek 3 yaş üstü gruptan izole edilmiştir. Tüm isolatların propolise hassas olduğu tespit edilmiştir. *S. pyogenes*, *H. influenza* ve *C. albicans* 200 mg/ml propolis konsantrasyonda inhibe olmuştur. Bununla birlikte propolisin ÜSYE'nda tedavi edici etkisi 41 pediatri hastasında test edilmiş, tüm hasta çocuklarda streptokokkal ve kandida semptomların komple remisyonu 2-5 gün daha kısa zamanda sağlanmıştır. Araştırmada propolis+keçi sütü karışımının çocuklarda bakteriyel ve kandida türler tarafından sebep olunan boğaz enfeksiyonlarında etkili bir antimikrobiyel ajan olduğu rapor edilmiştir (85). Ayrıca Cohen vd. ekinezya, propolis ve C vitamini içeren preparasyonun çocuklarda 12 haftalık kış periyodu boyunca ÜSYE' nin önlenmesindeki etkinliğini incelemişlerdir. Araştırmada yaşları 1-5 arasında 430 çocuk yer almıştır. Araştırılan herbal preparasyon (Chizukit) grubunda hastalık vaka sayısında % 55 azalma, çocuk başına vaka sayısında % 50 azalma ve çocuk başına ateş sayısında % 62 düşüş gözlenmiştir. Bireysel epizodların süresi ve hastalık toplam gün sayısı Chizukit grubunda önemli oranda azalmıştır. Sonuç olarak ekinezya, propolis ve C vitamini içeren preparasyonun ÜSYE nın insidansını önleyici etki göstermiştir (86).

Ophori ve Wemabu araştırmalarında, ÜSYE enfeksiyonlarının bakteriyel ajanlarını belirlemiş ve isolatların propolise hassasiyetini belirlemişlerdir. Nijerya'da Benin City merkez hastanesinde ÜSYE teşhisi konulan 15-30 yaşları arasındaki hastalardan (142 erkek, 108 kadın) 250 boğaz kültüründe 0.25, 0.5, 1,2,4, ve 10 ug/ml propolisin etanol ekstraktı test edilmiştir. 250 örneğin 160'ı (%64) en yüksek prevalans gösteren *Haemophilus influenzae* pozitif kültürleri iken onu *Klebsiella pneumoniae* (% 19.2) *Streptococcus pneumoniae* (% 12), *Moraxella catarrhalis* (% 10), *Streptococcus pyogenes* (%2) takip etmiştir. En yüksek izolat oranı 15-18 yaş grubundan elde edilirken 23-26 yaş grubundan *M. catarrhalis* ve *S. pyogenes* izole edilmemiştir. Propolisin tüm konsantrasyonlarına tüm isolatlar hassasiyet gösterirken *K. pneumonia* ve *S. pneumonia* inhibisyon zonları 32 ve 30 mm bulunmuştur sırasıyla. Sonuç olarak araştırmacılar propolisin bakteriyel türler tarafından sebep olunan ÜSYE nin yönetilmesi ve tedavisinde çok etkili antimikrobiyel bir ajan olduğunu vurgulamışlardır (87). Bir başka araştırmada, El-Shouny vd. Al-Thawrah Hastanesi'nde (Yemen) ÜSYE teşhisi konulmuş çocuklarda (toplam 17 boğaz swab) ÜSYE sebebi olan mikrobiyel ajanlarını belirlemiş, isolatların propolis ve antibiyotiklere hassasiyetlerini tespit etmişlerdir. 17 örneğin 9'unda *S. pyogenes* pozitif ve en yüksek prevalansa sahip bulunmuştur (% 52.9), onu *H. influenza* (% 11.8) izlemiş 6 izolat ise *C. albicans* olarak tanımlanmıştır (% 35.3). *S. pyogenes* 8-11 yaş grubunda en yüksek oranda izole edilmiştir. *H. influenza* 3 yaş grubunda izole edilmemiştir. *C. albicans* 3 yaş grubunda en yüksek oranda kaydedilmiştir. Tüm isolatların ciprofloxacın, amoxicillin ve cephalexin e hassas olduğu tespit edilmiştir. Bazı isolatlar ise ampicillin ve erythromycin e direnç göstermiştir. *H. influenza* nın iki izolatu ciprofloxacın ve lincomycin ve cephalexin e karşı hassas iken erythromycin etkisiz bulunmuştur. *Nystatin* *C. albicans* isolatlarına karşı pozitif antifungal aktivite göstermiştir. Antimikrobiyel aktiviteye sahip propolise tüm isolatlar sensitifti. *S. pyogenes*, *H. influenza* ve *C. albicans*' ın gelişimi 200



mg/ml MIC de 24, 17 ve 19 mm inhibisyon zonuyla inhibe edildi. ÜSYE enfeksiyonlarına karşı propolisin etkinliği 41 pediatrik hastada da test edilmiştir. Propolis ve keçi sütü karışımı kullanılarak antimikrobiyel etki gözlenmiştir. Hem streptokokkal hem de kandida semptomların tamamı remisyonu kısa zamanda (2-5 gün) de elde edildi, tüm çocuklarda her bir ajanın tek doz kullanımında başarılı iyileşme zamanına göre. Bulgular keçi sütü ile karıştırılmış propolis çocuklarda bakteriyel ve kandida türler tarafından sebep olunan boğaz enfeksiyonlarının management ve tedavisi için çok etkili bir antimikrobiyel ajan olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir (88).

Marchisio vd. tekrarlayan otitis media'dan müzdarip 1-5 yaş arasında 122 çocukta propolis ve çinko solusyonunun etkisini incelemiştir. Üç aylık araştırma süresince 31 çocuğa (%50.8) propolis ve çinko solusyonu verilirken 43 çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Çocuk/ay başına AOM epizodlarının ortalama sayısı propolis grubunda 0.23+0.26 iken kontrol grubunda 0.34+0.29 tespit edilmiştir. Redüksiyon oranı % 32 olarak hesaplanmıştır (p=0.03) rOAM hikayesi olan çocuklarda propolis ve çinko verilmesinin OAM epizod riskini azalttığı, ailelerin memnuniyetiyle birlikte güven ve tolerabilite konusunda herhangi bir problem yaşanmadığı bildirilmiştir (89).

Propolisin antimikrobiyel etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada Mirzoeva vd. *B. subtilis*, *E. coli* ve *R. sphaeroides* mikroorganizmalarının fizyolojisi üzerine propolisin etkisi incelenmiştir. Araştırmada propolisin etanolik ekstraktının bakterisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Propolisin gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu ancak bu bakterisidal etkinin türe bağlı olduğu belirlenmiştir. Propolisin bakteriyel membranın iyon permeabilitesi üzerine etki ederek membran potansiyelinin dağılmasına/bozulmasına sebep olduğu düşünülmektedir(90). Membranı geçen protonların elektrokimyasal gradienti, bakterilerin ATP sentezi, membrane transportu ve motilitesi dolayısıyla canlı kalabilmesi için gereklidir. Propolisin membran potansiyeli ve permeabilitesi üzerine etkisi genel anlamda sitotoksik aktivitesine büyük oranda katkıda bulunmakta ve diğer antimikrobiyel bileşenlerle birlikte bakterinin direncini azaltabilmektedir. Bu durum propolisin bazı antibiyotiklerle sinerjik etki göstermesi ile de açıklanmaktadır. Propolisin CAPE ve kuersetin gibi bazı bileşikler, iyonforlar gibi iş görerek bakteriyel motilitenin inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bakteriyel motilite ve kemotaksisin bakterilerin ilgili bölgelere yapışma ve invazyonuna rehber olduğu düşünülürse bu etkinin önemi ortaya çıkmaktadır (91, 92). Sonuç olarak propolis bileşenlerinin bakterilerde antimotilite aksiyonu bakteriyel patogenezin ve enfeksiyon gelişiminin inhibisyonunda önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir. Bu bileşiklerin muhtemelen flavonoidler ve kafeik asit esterleri olduğu düşünülmektedir (93). Bununla birlikte sinamik asit türevleri (kafeik asit ve CAPE) ile flavonoidler (kuersetin ve naringenin) içeren saf (pure) propolis komponentlerinin bakteriyel membran potansiyeli ve mobilitesini etkilediği ve muhtemelen propolisin bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilerinin bu gibi bileşiklerin kombin etki sonucu olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca propolisin güçlü bakterisidal komponentlerinin tanımlanması ve karakterizasyonu yeni antibiyotik ilaçların geliştirilmesi için faydalı olacağı önerilmektedir.

Propolis ve *Arnica montana* 'nın antimikrobiyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 15 mikroorganizma kullanılmıştır. *Candida albicans* NTCC 3736, F72; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; *Streptococcus sobrinus* 6715; *Strep. sanguis* ATCC 10556; *Strep. cricetus* HS-6; *Strep. mutans* Ingbritt 1600; *Strep. mutans* OMZ 175; *Actinomyces naeslundii* ATCC 12104, W 1053; *Act. viscosus* OMZ 105; *Porphyromonas gingivalis*; *Porph. endodontalis* ve *Prevotella denticola* (son üçü klinik izolatlardır). Antimikrobiyel aktivite agar difüzyon metodu ve gelişme zonlarının inhibisyonunu ölçülmesiyle belirlenmiştir. Propolis test edilen tüm mikroorganizmaları önemli oranda inhibe etmiş ve en geniş inhibisyon zonu *Actinomyces* spp. de görülmüş iken *Arnica* özütü bu etkiyi göstermemiştir. Hücre tutulumu ve suda çözünmez glukon formasyonu propolis tarafından 400



ve 500 mg/ml konsantrasyonda inhibe edilmiştir. (94).

Sönmez vd. nin yaptığı bir araştırmada; 6 farklı propolis solüsyonu (sigma propolisi ve türk propolisi propilen glikol ve alkol ile, amerika ve avustralya propolisleri) kullanılmıştır. Bu 6 solüsyonun oral patojen mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel etkisi ve human gingival fibroblastlar üzerine sitotoksik etkisi MTT testi ile belirlenmiştir. Çalışmada altı propolis örneğinin periodontopatojen mikroorganizmalar lar üzerine etkili dilusyonları gingival fibroblastlar üzerine sitotoksik bulunmuştur. Tüm solüyonlar güçlü antifungal aktivite göstermiş ve etkili dilusyonlar gingival fibroblastlar için güvenli bulunmuştur. % 30 luk alkol içermeyen Amerika ve % 20 lik Avustralya propolisleri % 10 oranda % 70 lik etilk alkol ve % 70 lik PG li Türk ve sigma propolislerinden daha yüksek periodontopatojen mikroroganizmalar üzerine antimikrobiyel etki gösterse de sitotoksik bulunmuştur. (Sigma ve türk propolisi sitotoksik değildi). Araştırmada kullanılan tüm propolis örnekleri düşük konsantasyonlarda *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* inhibisyonunda etkili bulunmuştur ve bu araştırmada sonuç olarak propolisin oral patojenl mikorlara karşıantibakteriyel ve antifungal aktivitesi gösterilmiştir (95).

Brezilya'dan su bazlı alkolik propolis ekstraktının ve onun fraksiyonlarının peirodontitise sebep olan bakteriler üzerindeki inhibitor aktivitesi *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29 523 and FDC Y4, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 10 953, *Fusobacterium necrophorum* ATCC 25 386, *P. gingivalis* ATCC 33 277, *P. intermedia* ATCC 25 611 and *Prevotella nigrescens* ATCC 33 563, *Eubacterium lentum* ATCC 25 559 ve *Peptostreptococcus anaerobius* ATCC 27 337'den oluşan 9 mikrobiyel hat üzerinde agar dilusyon metoduna göre test edilmiş ve incelenen bakteri türlerinin tümü propolis ekstraktlarına karşı hassas bulunmuştur (MIC 64-1024 mg/ml). Fraksiyonlar da antimikrobiyel etki göstermesine rağmen hiç bir fraksiyon ekstrak kadar etkili bulunmamıştır. Fraksiyonlardaki fenolik bileşikler değişken polarite göstermiştir. Sonuç olarak fraksiyonların hiçbiri ekstrak kadar etkili bulunmaması propoliste bulunan çeşitli bileşiklerin sinerjistik etki gösterdiğini sonucunu çıkarmıştır (96).

Scazzocchio vd. propolisin etanol ekstraktının sub-inhibitör konsantrasyonlarının antibakteriyel aktivitesini ve bazı antibiyotiklerin antibakteriyel aktivitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir (97). Araştırmada gram pozitif bakteri hatlarının klinik izolatları kullanılmıştır. Ayrıca EEP nin sub inhibitor konsantrasyonlarının lipaz ve koagülaz enzimleri gibi bazı önemli virülens faktörleri ile *S. aureus* da biofilm oluşumu üzerine etkileri incelenmiştir. EEP nin test edilen tüm klinik izolatlar üzerine önemli antimikrobiyel etki gösterdiği tespit edilmiştir. EEP nin test edilen antibakteriyel drogla eklenmesi ampicillin, gentamycin ve streptomycinin antimikrobiyel etkisini güçlü bir şekilde artırdığı, chloramphenicol, ceftriaxone ve vancomycin in etkisini ılımlı olarak artırırken erythromycin üzerine etki göstermemiştir. Ayrıca EEP nin 18 *S. aureus* suşunun lipaz aktivitesi üzerine inhibitor etkisine test edilen 11 *S. aureus* suşu üzerine inhibitor etkisine de vurgu yapılmıştır. Bunun dışında *S. aureus* ATCC 6538P de adhezyon ve ardı sıra biyofilm oluşumu ile negative interaksiyon göstermiştir. Araştırmada 263 bakteriyel klinik izolat test edilmiştir; 140 Staphylococcus spp. strains (35 *S. aureus*, 63 *S. epidermidis*, 7 *S. hominis*, 18 *S. haemolyticus*, 10 *S. warnerii*, 4 *S. capitis*, 3 *S. auricularis*) and 123 Streptococcus spp. strains (59 *S. faecalis*, 30 *S. viridans*, 15 *S. b-haemolyticus*, 19 *S. pneumoniae*). Test edilen antibakteriyel drogla ise; gentamycin (GENT), streptomycin (STREP), ceftriaxon (CFT), erythromycin (ERIT), vancomycin (VANC), chloramphenicol (CLM), ampicillin (AMP) (Sigma-Aldrich S.r.l.Milano) dur ve konsantrasyonları 1 mg/ml şeklindedir. Test edilen propolis İtalya'dan elde edilmiştir ve flavonoidler (kuersetin, galangin, pinosembrin ile kafeik asit, benzoik asit, sinnamik asit) içermiştir ve muhtemelen mikrobiyel membrane ya da hücre duvarına fonksiyonel ve yapısal hasar vermesine atfedilmiştir. Örneğin *S. aureus* için MIC 50 ve 90 1.25 mg/ml iken range 0.62-2.5 aralığında tespit edilmiştir. Benzer şekilde 123 Streptococcus klinik izolatı üzerine AMP nin MIC 50 ve 90 değerleri 0.78 ve 100 iken (range 0.78-100ug/ml)AMP+EEP 0.19 ve 3.12 (range 0.05-3.12) bulunmuştur.(başka bir



örnek ise STREP 50 ve 100 iken (range 1.56-100 ug/ml) STREP+EEP 3.12 ve 6.25 (range 0.05-6.25 ug/ml) tespit edilmiştir.)

Türkiye'nin 4 farklı bölgesinden ve Brezilyadan elde edilen bir propolis örneğinin antimikrobiyal aktivitesi 9 anaerobik hatta karşı test edilmiştir. Agar dilusyon metotunun kullanıldığı araştırmada Ankara propolisinin MBC değerlerinin 8-512 mg/ml olarak tespit edilmiştir. Ölümler *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Actinomyces naeslundii*'de 4 saat, *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica* ve *Porphyromonas gingivalis*'de 8 saat *Fusobacterium nucleatum*'da 12 saat ve *Veillonella parvula*'da 16 saat sonra gerçekleşmiştir. Propolis örneklerinin gram pozitif olanlara gram negative olanlara göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Propolisin temel komponentlerinin pinobanksin, kuersetin, naringenin, galangin, krisin ve aromatik asitler olduğu belirlenmiştir. Araştırmada propolisin antimikrobiyel aktivitesi nedeniyle oral kavite hastalıklarında kullanılabileceği önerilmiştir (98).

Lu vd. *Staphylococcus aureus*'a karşı Tayvan propolisinin antibakteriyel aktivitesini incelemiş, hücre yaşı, inkübasyon sıcaklığı ve pH açısından değerlendirmişlerdir. Bakteriyel kültür yaşı önemli bulunurken geç exponential fazda propolise daha hassas olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca pH 35 C ve 37.8 C nin daha etkili olduğu da belirtilmiştir (99).

Ülkemizde arı ürünlerinin çocuklarda üst solunum enfeksiyonları üzerine etkisi üzerine Erciyes Üniversitesi öğretim üyeleri tarafından hazırlanan proje Tubitak tarafından desteklenmiş (TUBİTAK 115S595) ve sonuç raporu kabul edilmiştir (100).

İnsanlığın başlangıcından beri var olan ve son yıllarda önemi bir hayli ortaya çıkan Apiterapi adı verilen arı ürünleri ile tedavi yöntemleri pek çok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde etkili olmaktadır. Bal, polen, propolis ve arı sütü gibi doğal ürünler, insan karaciğeri ve tüm hücreler ile genellikle dost olup yüksek antioksidan kapasiteye sahip maddelerdir. Bal arılarının doğadan toplayıp konsantre hale getirdikleri pek çok karbonhidrat, vitamin, koenzim, polifenol, aroma bileşikler, fitosteroller, ve fonksiyonları tam olarak bilinmeyen pek çok terpen ve terpenoidler, alifatik bileşikler, yağ asitleri gibi uçucu bileşikler bu doğal ürünlerde yer almaktadırlar (101). Bitkiler sınırsız olarak aromatik ve alifatik yapıli bileşikler üretebilme kapasitesine sahip (102) olduklarından bal arıları tarafından bitkilerden toplanan nektarların ve polenlerin oluşturdukları bal, polen, propolis ve diğer arı ürünlerinin yapısında bol miktarlarda polifenolik maddeler bulunmaktadır. Apiterapi arı ürünlerinin hemen hepsi antioksidan etkiye sahip A vitamini (β -karoten), C vitamini (askorbik asit), fenolik asitler, flavonoidler, antosiyaninler, metabolizmada düzenleyici olarak kullanılan ve mutlaka dışardan alınması gereken koenzim fonksiyonuna sahip B vitaminleri (B1-B12) ve Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Se, F ve Cl gibi metal iyonları ve eser elementlerce zengin birer kaynak oluşturmaları (103-105). Oksidasyon, oksijenli solunum yapan tüm canlılarda meydana gelen ve yavaş yanma olarak adlandırılan bir kimyasal reaksiyon olup, yaşlanma ve pek çok hastalığın oluşumuna neden olan temel reaksiyonlardır. Oksijenin normal metabolizmada kullanımı esnasında yan ürün olarak meydana gelen çeşitli serbest oksijen radikalleri (süperoksit, singlet oksijen, hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi) ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaklanmamış elektron içerdiklerinden dolayı son derece aktif yapıya sahip olup, önlerine çıkan protein, lipid, karbohidat, nükleik asit gibi biyomoleküllerden ya elektron koparır ya da elektron aktarırlar. Bu biyomolekülleri yapılarında bulunduran hücre membranlarında, mitokondrilerde, ribozomlarda, nükleus ve diğer hücre altı yapılarda organellerin üç boyutlu yapılarından fonksiyonlarına kadar pek çok homeostatik denge bozuklukları meydana gelmektedir. Sonuç olarak oksidasyondan kaynaklanan pek çok rahatsızlık ortaya çıkmaktadır (106). İnsan organizması açısından bakılacak olursa, antioksidanlar, büyük çoğunluğu diyetle bitkisel kaynaklar tarafından alınan ve oksidatif hasara karşı organizmayı koruyan birer savunma molekülleridir. Diyetle alınan veya organizma tarafından üretilen antioksidan moleküller depo edilmediklerinden dolayı düzenli olarak alınıp



atılırlar. Antioksidanlar moleküller etkinliklerini türlerine göre gösterirler. Örneğin, A vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar hidrofobik ortamlarda fonksiyon gösterirken (yağda çözünen) askorbik asit (C vitamini) ve fenolik maddeler (gallik asit, kateşin, kuersetin, kaffeik asit, sinnamik asit, ferulik asit, kumarik asit, resvaratrol, rutin, kamferol, naringinin, apigenin, luteolin) gibi pek çok bileşik sulu (hidrofilik) ortamlarda etkilidirler. Tüm antioksidan moleküller hücrelerde birer koruyucu gibi davranırlar ve herhangi bir şekilde oluşan oksitleyici etkiye sahip radikalik ajanların etkisini kendi üzerlerine alıp diğer biyomolekülleri her türlü oksidan hasardan korumaktan sorumludurlar (107).

Özet olarak, yüksek antioksidan kapasiteye sahip ve birer doğal ürün olan bal, polen, propolis ve arı sütünün düzenli bir şekilde tüketilmesi vücudun antioksidan kapasitenin artmasına ve her türlü nekrozun önlenmesine yardımcı olabilecektir.

Kaynaklar

- 1) **Steinman, M.A., Landefeld, C.S., Gonzales, R.** 2003. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA- J Am Med Assoc*, 289: 719-725.
- 2) **Chlabicz, S., Malgorzata-Oltarzewska, A., Pytel-Krolczuk, B.** 2004. Respiratory tract infections: diagnosis and use of antibiotics by family physicians in north-eastern Poland. *Int J Antim Agent*, 23: 446-450.
- 3) **World Health Organization.** 1993. How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators. Geneva, WHO/DAP/93.1.
- 4) **Mangione-Smith, R., Stivers, T., Elliott, M., McDonald, L., Heritage, J.** 2003. Online commentary during the physical examination: a communication tool for avoiding inappropriate antibiotic prescribing? *Soc Sci Med*, 56: 313-320.
- 5) **Spach, D.H., Black, D.** 1998. Antibiotic resistance in community-acquired respiratory tract infections: current issues. *Ann Aller Asthma Immunol*, 81: 293-303.
- 6) **Cizman, M.** 2003. The use and resistance to antibiotics in the community. *Int J Antim Agent*, 21: 297-307.
- 7) **Stephenson, J.** 1996. Icelandic researchers are showing the way to bring down rates of antibiotic-resistant bacteria. *JAMA- J Am Med Assoc*, 275(3):175.
- 8) **Arason, V.A., Kristinsson, K.G., Sigurdsson, J.A., Stefansdottir, G., Molstad, S., Gudmundsson, S.** 1996. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *British Med J*, 313: 387-391.
- 9) **Schwartz, B., Bell, D.M., Hughes, J.M.** 1997. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients. *JAMA- J Am Med Assoc*, 278: 944-945.
- 10) **Bauman, K.A.** 2000. The family physician's reasonable approach to upper respiratory tract infection care for this century. *Arch Fam Med*, 9: 596-597.
- 11) **Akan, H.** 2012. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında bitkisel ve nonfarmakolojik tedaviler. *Türk Fam Phys*, 3(3): 9-15.
- 12) **Wilke, A., Söyletir, G., Doğanay, M.** 1996. İnfeksiyon Hastalıkları 344-345, Nobel Kitabevi, İstanbul.
- 13) **Hueston, W.J.** 2004. Respiratory problems. *Current Diagnosis and Treatment in Family Medicine*. Editors: Paul, J. E. S., Matheny SC, Lewis AL, Lange Medical Books/ McGraw-Hill.
- 14) **İnci, E.** 2008. Üst solunum yolları Enfeksiyonlarında semptomatik tedavi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum dizisi, 49-66.
- 15) **Ünüvar, E., Öz, Ş.S., Yıldız, İ., Çıplak, M., Badur, S., Kılıç, A., Oğuz, F., Sıdal, M.** 2008. Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında 2006-2008 dönemi viral etiyoloji araştırması. *Çocuk Dergisi*, 8(3):179-182.
- 16) **Ünüvar, E., Yıldız, İ., Kılıç, A., Aslan, S.S., Çakal, B., Toprak, S.** 2009. Viral etiology and symptoms of acute upper respiratory tract infections in children. *Türk J Med Sci*, 39: 29-35.
- 17) **İlhan, F., Özdemir, G., Bulut, V.** 2005. Son altı ay içinde laboratuvarımızda saptanan solunum yolu virüslerinin seropozitivitesi. *Fırat Üni Sağlık Bil Derg*, 19(4): 249-251.



- 18) **Ebell, M.H., Smith, M.A., Barry, H.C., Ives, K., Carey, M.** 2000. Does this patient have strep throat? *J Am Med Assoc*, 284: 2912-2918.
- 19) **Gantz, N.M., Brown, R.B., Berk, S.L., Esposito, A.L., Gleckman, R.A.** 2001. *İnfeksiyon Hastalıklarında Klinik Problemler El Kitabı*, 3-8, Güneş Kitabevi, Ankara.
- 20) **Doğan, R., Tuğrul, S., Meriç, A.** 2012. Boğaz ağrısı. *Klinik Gelişim*, 25: 57-62.
- 21) **Ulusoy, S.** 2008. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında tetkik gerekli mi? *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 67-70.
- 22) **Colgan, R., Powers, J.N.** 2001. Appropriate antimicrobial prescribing: Approaches that limit antibiotic resistance. *Am Fam Physc*, 64: 999-1004.
- 23) **Akıcı, A., Uğurlu, M.Ü., Kalaba, S., Akıcı, N.G., Oktay, Ş.** 2004. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde pratisyen hekimlerin ilaç seçiminin değerlendirilmesi. *Sted*, 13(7): 263.
- 24) **Leblebicioğlu, H., Canbaz, S., Peksen, Y., Gunaydin, M.** 2002. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother*, 14(2):181-184.
- 25) **González, R., Ramirez, D., Rodriguez, S., Gonzáles, A., Ancheta, O., Merino, N., Pascual, C.** 1994. Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice. *Phytother Res*, 8(4): 229-232.
- 26) **MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report).** 2007. Infant deaths associated with cough and cold medications—two states, 49-51.
- 27) **Schroeder, K., Fahey, T.** 2004. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Syst Rev*, 18(4): CD001831.
- 28) **Paul, I.M., Yoder, K.E., Crowell, K.R. et al.** 2004. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics*, 114(1), e85-90.
- 29) **FDA (US Food and Drug Administration).** 2007. Public health Advisory. FDA recommends that over-the counter (OTC) cough and cold products not be used for infants and children under 2 yeras of age.
- 30) **Pichichero, M.E.** 1999. Understanding antibiotic overuse for respiratory tract infections in children. *Pediatrics*, 104(6): 1384–8.
- 31) **Dowell, S.F., Schwartz, B., Phillips, W.R.** 1998. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part II. Cough, pharyngitis and the common cold. *Am Fam Physc*, 58(6): 1335–42.
- 32) **Dowel, S.F., Marchy, S.M., Phillips, W.R., Gerber, M.A., Schwartz, B.** 1998. Principles of Judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract İnfections. *Pediatrics*, 101: 163-65.
- 33) **Fahey, T., Stocks, N., Thomas, T.** 1998. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child*, 79(3): 225-230.
- 34) **Colgan, R., Powers, J.N.** 2001. Appropriate antimicrobial prescribing: Approaches that limit antibiotic resistance. *Am Fam Physc*, 64: 999-1004.
- 35) **Mylotte, J.M.** 1999. Antimicrobial prescribing in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27: 10-19.
- 36) **T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü.** 2002. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa yönelik tanı ve tedavi rehberleri, Ankara.
- 37) **Brooks, P.** 1998. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104(3A): 9S-13S.
- 38) **Wright, J.M.** 2002. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Canadian Med Assoc J*, 167(10):1131-7.
- 39) **Fahey, T., Stocks, N., Thomas, T.** 1998. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child*, 79(3): 225-230.
- 40) **Bilgi, E.A., Gönüllü, N., Küçükbasmacı, Ö., Altinkum, S., Mamal Torun, M., Kiraz, N.** 2013. Çocuklarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnci. *J Acad Res Med*, 3: 103-107.
- 41) **Oduwale, O., Meremikwu, M.M., Oyo-Ita, A., Udoh, E.E.** 2014. Honey for acute cough in children (Review). *A Cochrane Rev J (Evidence-Based Child Health)*, 9(2): 401-444.
- 42) **Paul, I.M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M.L., Duda, L., Berlin, C.M.** 2007. Effect of



- honey, dextromethorpan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arc Pediat Adol Med*, 161(12): 1140-1146.
- 43) **MHRA. 2009.** Latest advice for all medicines users. 9; 2(7): 2-8.
- 44) **Nahas, R., Balla, A.** 2011. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Canadian Fam Phys*, 57: 131-36.
- 45) **Douglas, R.M., Hemilä, H., Chalker, E., Treacy, B.** 2007. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(3): CD000980.
- 46) **Singh M, Das RR.** Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 18(6): CD001364
- 47) **Timmer, A., Günther, J., Motschall, E., Rücker, G., Antes, G., Kern, W.V.** 2013. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 22(10): CD006323.
- 48) **Zhu, Y., Xiao, L., Shen, D., Hao, Y.** 2010. Competetion between yogurt probiotics and peridental pathogens in vitro. *Acta Odontol Scand*, 68(5): 261-8.
- 49) **Lissiman, E., Bhasale, A.L., Cohen, M.** 2014. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11): CD006206.
- 50) **Kassel, J.C., King, D., Spurling, G.K.** 2010. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 17(3): CD006821.
- 51) **Biswas, R., Biswas, A.B., Manna, B., Bhattacharya, S.K., Dey, R., Sarkar, S.** 1994. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute respiratory tract infection in children. A double blind placebo controlled trial in a Calcutta slum community. *Eur J Epidemiol*, 10(1): 57-61.
- 52) **World Health Organization (WHO). 2001.** Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Switzerland, WHO/FCH/CAH/01.02.
- 53) **Adeleye, I.A., Opiah, L.** 2003. Antimicrobial activity of extracts of local cough mixtures on upper respiratory tract bacterial pathogens. *West Ind Med J*, 52(3): 188-190.
- 54) **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P.** 2008. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr*, 27(6): 677-89.
- 55) **Subrahmanyam, M.** 1991. Topical application of honey in treatment of burns. *British J Surg*, 78(4): 497-498.
- 56) **Smith, S.M., Schroeder, K., Fahey, T.** 2012. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 15(8): CD001831
- 57) **Goldman, R.D.** 2010. Codeine for acute cough in children. *Canadian Fam Phys*, 56: 1293-4.
- 58) **Shah, S.A., Sander, S., White, C.M., Rinaldi, M., Coleman, C.I.** 2007. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: A meta-analysis. *Lancet Inf Dis*, 7(7): 473-80.
- 59) **Myers, S.P., Wohlmuth, H.** 1998. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Australia*, 168(11): 583-4.
- 60) **Mullins, R.J.** 1998. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Australia*, 168(4): 170-1.
- 61) **Carr, R.R., Nahata, M.C.** 2006. Complementary and alternative medicine for upper-respiratorytract infection in children. *Am J Health Sys Pharm*, 63(1), 33-9.
- 62) **Tano, L., Tano, K.** 2004. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. *Acta Otolaryng*, 124(9): 1059-62.
- 63) **Slapak, I., Skoupá, J., Strnad, P., Horník, P.** 2008. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 134: 67-74.
- 64) **Caruso, T.J., Prober, C.G., Gwaltney, J.M.Jr.** 2007. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review. *Clin Infec Dis*, 45(5): 569-74.
- 65) **Lusby, P.E., Coombes, A.L., Wilkinson, J.M.** 2005. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Arch Med Res*, 36(5): 464-7.
- 66) **Peat, J.K., Keena, V., Harakeh, Z., Marks, G.** 2001. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Pediatr Resp Rev*, 2(3): 207-13.
- 67) **Paul, I.M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M.L., Duda, L., Berlin, C.M.** 2007. Effect of



- honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Ped Adol Med*, 161(12): 1140-1146.
- 68) **Shadkam, M.N., Mozaffari-Khosravi, H., Mozayan, M.R.A.** 2010. Comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Alt Comp Med*, 16(7): 787-93.
- 69) **Oduwale, O., Meremikwu, M.M., Oyo-Ita, A., Udoh, E.E.** 2014. Honey for acute cough in children (Review). *A Cochrane Rev Journal (Evidence-Based Child Health)*, 9(2): 401-444.
- 70) **Cohen, H.A., Varsano, I., Kahan, E., Sarrell, E.M., Uziel, Y.** 2004. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study. *Arch Ped Adol Med*, 157: 217-221.
- 71) **Eccles, R.** 2006. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther*, 31(4): 309-319.
- 72) **Raeesi, M.A., Aslani, J., Raeesi, N., Gharaie, H., Zarchi, A.A.K., Raeesi, F.** 2013. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomised controlled trial. *Prim Care Resp J*, 22(3), 325-330.
- 73) **Sopo, M., Greco, M., Monaco, S., Varrasi, G., Di Lorenzo, G., Simeone, G.** 2015. For the Milk Honey Study (M & HS). Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. *Allerg Immunopathol*, 43(5): 449-55.
- 74) **Pourahmad, M., Sobhanian, S.** 2009. Effect of honey on the common cold. *Arch Med Res*, 40: 224-225.
- 75) **Naveed, A., Sutcliffe, A., Tipper, C.** 2013. Feasibility study: honey for treatment of cough in children. *Ped Reports*, 5(e8): 31-34.
- 76) **Paul, I.M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M.L., Duda, L., Berlin, C.M.** 2007. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Ped Adol Med*, 161(12): 1140-1146.
- 77) **Kumar, S., Little, P., Britten, N.** 2003. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *British Med J*, 326(7381): 138.
- 78) **Al-Waili, N.S.** 2003. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Comp Ther Med*, 11(4): 226-34.
- 79) **Warren, M.D., Pont, S.J., Barkin, S.L. et al.** 2007. The effect of honey on nocturnal cough and sleep quality for children and their parents. *Arch Ped Adol Med*, 161(12): 1149-53.
- 80) **Mulholland, S., Chang, A.B.** 2009. Honey and lozenges for children with non-specific cough (Intervention review). *Cochrane Database Syst Rev*, 15(2): CD007523.
- 81) **Burdock, G.A.** 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*, 36: 347-363.
- 82) **Amoros, M., Simeos, C.M., Girre, L., Sauager, F., Cormier, M.** 1992. Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture: comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod*, 55: 1732-1740.
- 83) **Harish, Z., Rubinstein, A., Golodner, M., Elmaliah, M., Mizrahi, Y.** 1997. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effects. *Drug Exper Clin Res*, 20: 89-96.
- 84) **Park, Y.K., Koo, M.H., Abreu, J.A.S., Ikegali, M., Cury, J.A., Rosalen, P.L.** 1998. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Curr Microbiol*, 36: 24-28.
- 85) **Fouad, W., El, S., Sadik, M.Z., Hamza, W.** 2012. Antimicrobial activity of propolis extract on URT infections in pediatric patients admitted to Al-Thowrah Hospital, Hodeidah City, Yemen. *World J Med Sci*, 7(3):72-177.
- 86) **Cohen, H.A., Rozen, J., Kristal, H. et al.** 2012. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*, 130(3): 465-71.
- 87) **Ophori, E.A., Wemabu, E.C.** 2010. Antimicrobial activity of propolis extract on bacteria isolated from nasopharynx of patients with upper respiratory tract infection admitted to central hospital, Benin City, Nigeria. *African J Microbiol Res*, 4(16): 1719-1723.



- 88) **El-Shouny, W., Muagam, F., Sadik, Z., Hamza, W.** 2012. Antimicrobial activity of propolis extract on URT infections in pediatric patients admitted to Al-Thowrah hospital, Hodeidah City, Yemen. *World J Med Sci*, 7(3): 172-177.
- 89) **Marchisio, P., Esposito, S., Bianchini, S. et al.** 2010. Effectiveness of a Propolis and Zinc Solution in Preventing Acute Otitis Media in Children with a History of Recurrent Acute Otitis Media. *Int J Immunopharmacol*, 23: 567-575.
- 90) **Mirzoeva, O.K., Grishanin, R.N., Calder, P.C.** 1997. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. *Microbiol Res*, 152: 239-246.
- 91) **Finlay, B.B., Falkow, S.** 1989. Common themes in microbial pathogenicity. *Microbiol Rev*, 53: 210-230.
- 92) **Tamura, Y., Kijimatanaka, M., Aoki, A., Ogikobo, Y., Takahashi, T.** 1995. Reversible expression of motility and flagella in *Clostridium chauvoei* and their relationship to virulence. *Microbiol*, 141: 605-610.
- 93) **Pepeljnjak, S., Jalsenjak, I., Maysinger, D.** 1985. Flavonoid content in propolis extracts and growth inhibition of *Bacillus subtilis*. *Pharmazie*, 40: 122-123.
- 94) **Koo, H., Gomes, B.P.F.A., Rosalen, P.L., Ambrosano, G.M.B., Park, Y.K., Cury, J.A.** 2000. In vitro antimicrobial activity of propolis and Arnica Montana against oral pathogens. *Arch Oral Biol*, 45:141-148.
- 95) **Sonmez, S., Kirilmaz, L., Yucesoy, M., Yucel, B., Yilmaz, B.** 2005. The effect of bee propolis on oral pathogens and human gingival fibroblasts. *J Ethnopharmacol*, 102: 371-376.
- 96) **Santos, F.A., Bastos, E.M.A., Uzeda, M. et al.** 2002. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol*, 80: 1-7.
- 97) **Scazzocchio, F., D'Auria, F.D., Alessandrini, D., Pantanella, F.** 2006. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res*, 161: 327-333.
- 98) **Koru, O., Toksoy, F., Acikel, C.H. et al.** 2007. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe*, 13(3-4): 140-145.
- 99) **Lu, L.C., Chen, Y.W., Chou, C.C.** 2005. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol*, 213-220.
- 100) **Silici, S., Öztürk, A., Seçilmiş, Y., Gökahmetoğlu, S., Altay, A.** 2017. TUBİTAK115S595. Çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarda arı ürünlerinin etkisi.
- 101) **Mercan, N., Guvensan, A., Celik, A., Katircioglu, H.** 2007. Antimicrobial activity and pollen composition of honey samples collected from different provinces in Turkey. *Nat Prod Res*, 21: 187-195.
- 102) **Peterson, J., Dwyer, M.** 1988. Flavonoids, Dietary Occurrence and Biochemical Activity. *Nutr Res*, 18: 1995-2018.
- 103) **Ferreres, F., Garcaviguera, C., Tomaslorente, F., Tomasbarberan, F.A.** 1993. Hesperetin Ca marker of the floral origin of citrus honey. *J Sci Food Agr*, 61: 121-3.
- 104) **Challem, J.** 1994. Some of the propolis components function as antioxidant free-radical scavengers. *J Ethnopharmacol*, 21: 9-13.
- 105) **Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernandez-Lopez, J., Perez-Alvarez, J.A.** 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*, 73(9): R117-24.
- 106) **Sies, H.** 1991. Oxidative Stress, From Basic Research to Clinical Application. *Am J Med*, 31-37.
- 107) **Silva, T.M.S., Camara, C.A., Silva-Lins, A.C. et al.** 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. *J Food Comp Anal*, 19, 507-511.



BAL ve PROPOLİSİN HELİCOBACTER PYLORİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Prof. Dr. Ahmet AYDIN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Semih ÖTLEŞ

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İzmir

Dr. Öğr. Üyesi Eren AKÇİÇEK
Serbest Hekim

Yakın zamanlara dek, mide asiditesinin bakterilerin yaşamasına müsaade etmediği ve dolayısıyla midenin steril olduğu kabul edilmekteydi. 1983 yılında, Warren ve Marshall, aktif



kronik gastritli hastaların mide epitelinde *Campylobacter* benzeri bakterilerin bulunduğunu ve bu mikroorganizmaları izole ederek kültürde ürettiklerini yayınlamışlardır (1). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), 3-5 µm boyunda, 0.5-1.0 µm genişliğinde olan, gram negatif, spiral şekilli bir bakteridir. Bir ucunda bir kaç adet flajella vardır. Zor üreyen mikroaerofilik bir bakteri olup, üremesi için uygun olmayan koşullarda, kokkoid forma dönüşebilir. *H. pylori*, spiral şekilli olması ve flajellalarının varlığı ile sahip olduğu aktif motilitesi sayesinde, midenin peristaltik aktivitesinden korunur ve primer olarak mide epitel hücrelerinin lümenine bakan yüzeyini örten mukus tabakasında yerleşir. Mukus tabakasının derinlerinde yerleşmesi ve sahip olduğu güçlü üreaz enziminin etkisiyle, mide lümeninde bulunan hidroklorik asid ve pepsinin zararlı etkilerinden korunarak, burada kolonize olur ve hızla çoğalır. *H. pylori* ile enfekte olan tüm bireylerde önce akut yangısal reaksiyon (akut gastrit) meydana gelir. İnflamasyonun devam etmesi, kronik gastrite yol açar.

Epidemiyoloji

H. pylori enfeksiyonu, dünyada en yaygın olan enfeksiyonların başında gelmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* prevalansının, ülke ve toplumların gelişmişlik düzeyleri ile büyük paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların tamamı yakını *H. pylori* ile enfekte iken, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında *H. pylori* prevalansı oldukça düşük olup, genellikle sosyoekonomik düzeyi zayıf olan ailelerin çocukları enfekte durumdadır. Gelişmiş ülkelerde *H. pylori* prevalansı yaşla paralel bir artış göstermekte ve 50 yaş civarında %40'a ulaşmaktadır. Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, 30 yaşın altındaki kişilerin yaklaşık %80 kadarı *H. pylori* ile enfektedir (2).

Bulaş Yolları

H. pylori enfeksiyonunun bulaşma yolu olarak fekal-oral ve oral-oral geçiş yolları üzerinde durulmaktadır. *H. pylori*'nin 1992 yılında feçesten izole edilmesiyle, enfeksiyonun fekal-oral yolla geçişi daha da önem kazanmıştır (3-4). Enfeksiyon, tükürük, mide içeriği veya dışkı ile kontamine su ve gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla bulaşabilmektedir. Gelişmekte olan bazı ülkelerde, içme suyunun kontaminasyonunun, enfeksiyonun bulaşmasında önemli bir rolü olduğu sanılmaktadır. *H. pylori*'nin dental plakta kültür ve PCR yöntemleri ile gösterilmiş olması, dental plağın rezervuar olabileceğini düşündürmektedir (5). Kişiden kişiye bulaşmada, öpüşme ve damlacık enfeksiyonu olarak bilinen bulaş yolların önemli olduğu sanılmaktadır. Epidemiyolojik veriler de, kişiden kişiye geçiş olasılığını kuvvetle desteklemektedir. Özellikle erken çocukluk döneminde, kalabalık ve fakir ailelerde bu olasılık daha geçerlidir. Erken çocukluk çağında kardeşlerle aynı yatağın paylaşılması, enfeksiyonun bulaşmasında önemli bir risk faktörüdür (6). *H. pylori* ile karşılaşma, genellikle çocukluk çağında olup, yıllık insidens %1.9-2.6 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde erişkin yaşlarda enfeksiyonun alınma oranı yılda %0.3-0.49 gibi çok düşük orandadır (7-9).

H. pylori Enfeksiyonunun Klinik Sonuçları

H. pylori ile oluşan akut enfeksiyonda, bulantı, kusma, baş ağrısı, epigastrik ağrı ve ağız kokusu gibi semptomlar meydana gelir ve birkaç gün içinde kaybolur. Bir hafta kadar sonra, yaygın bakteri kolonizasyonu ve belirgin nötrofilik infiltrasyonla karakterize şiddetli bir gastrit oluşur. Buna, midenin asit sekresyonunda belirgin bir azalma eşlik eder. Oluşan hipoasidite, bir süre sonra spontan olarak düzelir. Enfekte olan kişilerin büyük bir çoğunluğunda olay kronikleşir. Çok az kişide, spontan olarak ya da insidental antibiyotik kullanımı ile enfeksiyon ortadan kalkabilir. Kronik *H. pylori* enfeksiyonu olan kişilerin büyük bir kısmında belirgin bir klinik semptom ortaya çıkmaz. Diğerlerinde ise, çeşitli klinik tablolar oluşabilir. Bazı olgularda peptik ülser, mide kanseri veya primer mide lenfoması gelişebilir. Enfekte kişilerde farklı klinik tabloların oluşmasının nedenleri henüz yeterince ortaya konamamıştır. *H. pylori*



enfeksiyonunun yol açtığı klinik tablolar, enfeksiyonun süresine, mikroorganizmanın tipine ve konakçının cevabına göre farklılık gösterebilir. CagA ve vacA adı verilen proteinleri eksprese eden *H. pylori* suşları, daha şiddetli bir yangısal yanıt oluşturur. Ancak, klinik tablonun oluşmasında bakteriye ait virulans faktörlerinin mi, yoksa konakçının immün cevabının mı esas belirleyici olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Gastritin farklı lokalizasyonlarda olması da, değişik klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Duodenal ülser, tipik olarak antrumda hâkim (antral predominant) gastrit ile birlikte iken, mide ülserli hastalarda hem antrum, hem de korpusta inflamasyon vardır. Mide kanserli olgularda, intestinal metaplazi ile birlikte olan ileri evre multifokal pangastrit, mide lenfomasında ise, belirgin bir lenfoid doku proliferasyonu görülür. Peptik ülser, mide kanseri ve *H. pylori* enfeksiyonunun familial özelliklerinin bulunması ve aile içinde kümeleşme özelliği, konakçının genetik faktörlerinin enfeksiyonun klinik seyrini belirlemede önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Peptik Ülser ve *H. pylori* Enfeksiyonu

Peptik ülser, etyolojisinde pek çok herediter ve çevresel faktörün rolü olan multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, ülserli hastaların çoğunda esas sorumlu olan, *H. pylori* enfeksiyonudur. *H. pylori* ile enfekte olan kişilerin yaklaşık 1/6'inde peptik ülser meydana gelir (10). Duodenal ülserlerin büyük bir çoğunluğundan, mide ülserlerinin ise %60-90'ından *H. pylori* enfeksiyonu sorumludur. Duodenal ülserin oluşmasındaki temel faktör, duodenal bulbustaki asit miktarının artışıdır. Antral predominant gastrit varlığında, antral D hücrelerinden somatostatin salınımının baskılanması sonucunda, hipergastrinemi oluşur. Hipergastrinemi, parietal hücrelerin sayıca ve fonksiyonel olarak yeterli olması halinde, gastrik asit sekresyonunun artmasına neden olur. Duodenuma geçen asit yükünün artması, bulbusta gastrik metaplazinin meydana gelmesine ve *H. pylori*'nin yerleşmesi için uygun ortamın oluşmasına yol açar. Bu olaylar zinciri, duodenumda ülser gelişimi ile sonuçlanır.

Gastrik Maligniteler ve *H. pylori* Enfeksiyonu

Mide kanseri, multifaktöryel bir hastalıktır. *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu kronik gastrik inflamasyonun, diğer faktörlerin de katkısıyla, hücre turn overinin artışı, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi evrelerden geçerek, uzun bir sürecin ardından kanser oluşumu ile sonlandığı düşünülmektedir. Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarla, *H. pylori* enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmış ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği (IARC), *H. pylori*'yi grup I karsinojen olarak ilan etmiştir (11). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun, kanser riskini 3-10 kat artırdığını ortaya koymuştur (12-13). En az 10 yıllık takibe dayalı 3 prospektif çalışmanın metaanalizinde, *H. pylori* + kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık 9 kat artmış olduğu bildirilmiştir (14). Wong ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları bir başka çalışmada, *H. pylori* tedavisinin, özellikle prekanseröz lezyonlar oluşmadan önce uygulandığı takdirde mide kanseri riskini azaltabildiği bildirilmiştir (15).

H. pylori gastriti, B hücrelerinin proliferasyonuna yol açar ve lenfoid folliküller meydana gelir (16). Bu lenfoid folliküller büyüyerek, lenfoepitelyal değişiklikler, germinal merkezler ve B hücrelerinin varlığı ile karakterize olan low-grade lenfoma ya da MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfomaya dönüşebilir (17). Yapılan çalışmalarda, MALT lenfomalı hastaların büyük bir çoğunluğunda *H. pylori* gastritinin var olduğu saptanmış olup, low grade MALT lenfomanın, *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile regresyona uğrayabileceği gösterilmiştir (18).

***H. pylori* Enfeksiyonunun Diğer Hastalıklarla İlişkisi**

H. pylori enfeksiyonunun gastroduodenal hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesinin ardından, diğer pek çok nedeni bilinmeyen hastalıklarla da ilişkisinin olup olmadığı



araştırılmıştır. Bunların başında koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklar gelmektedir. H. pylori enfeksiyonu ile nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi, idiopatik trombositopenik purpura, koroner arter hastalığı, Primer Raynaud fenomeni, idiopatik kronik ürtiker, Sjögren sendromu, Henoch-Schonlein purpurası başta olmak üzere, diabetes mellitus (insüline bağımlı olmayan tip), gelişme geriliği, boy kısalığı ve geç menarş gibi pek çok durumla ilişkisinin olabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak, elde bulunan verilerle, bu hastalıklarla H. pylori enfeksiyonu arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek mümkün olmayıp, geniş kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

H. pylori Enfeksiyonunun Tanısı

H. pylori enfeksiyonunun tanısında çeşitli invaziv (endoskopi yapılmasını gerektiren) ve invaziv olmayan (endoskopi gerektirmeyen) yöntemler kullanılmaktadır. Biyopsiye dayalı invaziv testler, kültür, histopatolojik inceleme, üreaz testleri ve daha çok araştırmalarda kullanılan polimeraz zincir reaksiyonudur. İnvaziv olmayan testler ise, serum, kan ya da idrardada antikor tayini, dışkıda H. pylori antijeni araştırılması ve üre nefes testleridir.

H. pylori Enfeksiyonunun Tedavisi

H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde ağırlıklı olarak çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılır. Maastricht Konsensus Raporu'na göre H. pylori enfeksiyonunun birinci basamak tedavisinde, klaritromisin ve amoksisilin ya da metronidazolün bir proton pompası inhibitörü kombinasyonu önerilmiştir (19). Ancak son yıllarda kullanılan antibiyotiklere, özellikle de klaritromisine karşı oldukça yüksek oranlarda direnç meydana gelmesi, bu tedavilerin başarısını önemli oranda azaltmıştır. Maastricht V konsensus raporunda, klaritromisine direncin %15 ve üzerinde olduğu yerlerde, birinci basamak tedavide bizmutlu (bizmut, proton pompası inhibitörü, metronidazol, tetrasiklin) ya da bizmutsuz dörtlü tedavi (proton pompası inhibitörü, amoksisilin, klaritromisin, metronidazol) önerilmiştir (20). H. pylori tedavisinde, ayrıca, ardışık tedavi, hibrid tedavi ve yüksek dozlu proton pompası inhibitörü ve amoksisilin ikili tedavisi gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur.

Toplumdaki H. pylori + bireylerin tedavi edilmesi yanında, enfeksiyonun profilaksisinin de önemi büyüktür. H. pylori enfeksiyonunu ile etkili bir mücadele yapılabilmesi için öncelikle yapılması gereken en önemli şey, kesin tedavi endikasyonu olan H. pylori + kişilerin belirlenerek bilinçli olarak tedavi edilmesi ve toplumda H. pylori prevalansının azaltılması için gerekli profilaktik önlemlerin uygulanmasıdır.

Bal ve H. pylori

Bal; Kuran, İncil ve Tevrat'ta yer alan, antik çağlardan beri besleyici bir gıda olmasının yanı sıra halk tıbbında farklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmıştır. Bu özelliklerinin balın yapısında bulunan ve birçok çiçek nektarından aldığı vitaminler, mineraller, enzimler, karbonhidratlar, organik asitler, flavonoidler, aminoasitler, fenolik asitler ve karotenoid yapısındaki bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Baldaki bu aktif maddelerin çeşitleri ve miktarları, arının kullandığı bitki örtüsüne, iklim şartlarına ve balın üretim yöntemine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Bu nedenle balların sahip oldukları bu bileşenler farklı olmakta ve dolayısıyla gösterdiği antibakteriyel aktiviteler de aynı olmamaktadır (21-22).

Balın H. pylori'nin yol açtığı peptik ülser ve gastritis üzerine potansiyel bir inhibitör olduğu birçok araştırmada vurgulanmaktadır. Dayandırılan etkileri ise balın sahip olduğu yüksek osmotik basınç, yüksek şeker içeriği, düşük pH (3.2-4.5) özelliği, hidrojen peroksit ve peroksit olmayan bileşiklerden kaynaklığı yönündedir. Balın yüksek şeker içeriği, tek başına olmasa da mikrobiyal gelişimin engellenmesini sağlamaktadır. En fazla üzerinde durulan ise hidrojen peroksittir. Balda bulunan glukoz oksidaz enzimi, düşük pH'da glukozdan glukonik



aside dönüşümü sağlamakta ve hidrojen peroksit serbest hale geçmekte ve antibakteriyel etki göstermektedir. Glukoz oksidaz enzimi, bunun dışında *H. pylori*'nin neden olduğu ülserlerin iyileştirilmesinde gerekli olan epitel hücre aktivatörleri ile fibroblastlar üzerinde etkili olmaktadır (23).

beta-D-Glucose + Oxygen $\rightleftharpoons$ D-Glucono-1,5-lactone + Hydrogen peroxide

Yapılan bir çalışmada (24); antioksidan karakterli fenolik ve flavonoidler açısından zengin *Apis mellifera* balı kullanılması *H. pylori* enfeksiyonunun kontrolünde umut verici sonuçlar gösterdiği ifade edilmektedir. Bal kullanımı, farelerin mide mukozasındaki zararlı inflamasyonu engellemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. *Helicobacter pylori* mevcudiyetinde, Winstar farelerinin midelerinin antrum bölgeleri ile vücudun gastrik mukozasındaki aktivite ile inflamasyon - Sydney Sistem sınıflandırma skalasına göre (Ø = Mevcut değil, + = Düşük, ++ = Orta, +++ = Şiddetli).

Mide bölgeleri Antrum	Sınıflandırma Skalası ("n" den n° analizi)		
	<i>H. pylori</i>	İnflamasyon	Aktivite
Kontrol (C) (n=3)	+ (3)	++ (3)	+ (1), ++ (2)
Bal(H) (n=3)	Ø (3)	+ (3)	Ø (2), + (1)
İlaçlar (M) (n=3)	Ø (0)	+ (3)	Ø (0)
İlaçlar + Bal(M+H) (n=3)	Ø (0)	+ (3)	Ø (0)
Vücut	<i>H. pylori</i>	İnflamasyon	Aktivite
Kontrol (C) (n=3)	+ (3)	+ (2), ++ (1)	+ (3)
Bal(H) (n=3)	Ø (3)	+ (3)	Ø (0)
İlaçlar (M) (n=3)	Ø (0)	+ (3)	Ø (0)
İLAÇLAR + BAL(M+H) (N=3)	Ø (0)	+ (3)	Ø (0)

Balın peroksit olmayan bileşenlerini önemli fitokimyasallar olan fenolik asitler ve flavonoidler oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin çok kuvvetli antioksidanlar oldukları günümüzde bilinmektedir ve antibakteriyel, antiinflamatuvar, antitrombik ve antialerjik etkileri vardır. Ayrıca bu bileşikler, *H. pylori*'nin neden olduğu mukoza bozulmaları sırasında ortaya çıkan serbest süperoksitler ve diğer reaktif oksijen türlerinin inaktif hale getirilmelerinde önemli rol oynarlar.

Balların antimikrobiyel aktiviteleri olduğu, günümüzün bilinen bir gerçeğidir, ancak balların bu antimikrobiyel aktiviteleri balın çeşidine, üretim şekline vb. faktörlere göre değiştiğinden her zaman aynı seviyede etki görülemiyebilmektedir. Günümüzde antimikrobiyel aktiviteleri standardize edilmiş, ticari ballar da mevcuttur. Manuka (*Leptospermum*) balı, Tualang (*Koompassia excelsa*), tıbbi özellikli bal (Revamil, Medihoney), Capillano, Eko-Honey (Kenya), Dağ balı (Kamerun) bunlar içinde en bilinenleridir. Geleneksel ballara kıyasla, bu balların %10'luk *H. pylori* isolatları ile mücadelede daha iyi bir engelleme sağladıkları bildirilmektedir. Ancak bu balların *H. pylori*'nin etkisinin ortadan kaldırılması konusunda çalışmalar ve pozitif bulgular olmasına rağmen daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Güney Afrika (Goldcrest, Pure Honey), Mısır, Umman gibi ülkelerde de zengin



bir floraya sahip alanlardan elde edilen ve *H. pylori*'ye etkili olduğu belirtilen ballar mevcuttur (21, 23, 25-27).

Arı sütü ve polenin zengin besin içeriği nedeniyle, *H. pylori* ile mücadelede gelecek vaad eden maddeler olmaları da söz konusudur (28).

Propolis ve *H. pylori*

Propolis; bal arısının ürettiği ve bitkilerden toplanan bileşenler karışarak oluşan reçine gibi bir vakstır (29-30). Bir Yunan kelimesi olan “propolis” yapıştırmak anlamına gelir ve arılar arı kovanlarındaki açıklığı kapatmak için propolisi kullanırlar. Propolisin diğer adı, arı yapışkanıdır (31-32). Propolis soğukta; lipofilik, sert ve gevrek; sıcakta ise yumuşak, ağdalı ve yapışkandır. Propolis hoş aromatik koku ve karakteristiğe sahiptir. Rengi kaynağı ve yaşına bağlı olarak sarı-yeşilden kırmızı ve koyu kahverengine değişir. Propolis kompleks bir karışımdır. Değişik maddelerin oranı toplanma zamanı ve yerine bağlı olarak değişkenlik gösterir ama genellikle ham propolis % 50 reçine, % 30 vaks, % 10 zorunlu yağ asitleri, % 5 polen ve % 5 çeşitli organik bileşenlerden oluşur (29-30). Propolisin kimyasal kompozisyonu özel bölge şartlarına ve iklim özelliklerine bağlıdır (29-30). Propolisin kimyasal yapısı flavonoidler; benzoik asit ve türevleri; benzaldehit türevleri; sinamil alkol ve sinamik asit ve onun türevleri; diğer organik asitler ve türevleri; alkoller, ketonlar, fenoller ve heteroaromatik bileşikler; terpenler ve seskiterpen alkoller ve türevleri; seskiterpenler ve triterpen hidrokarbonlar; alifatik hidrokarbonlar; mineraller; steroller ve steroid hidrokarbonlar; şekerler ve aminoasitlerden oluşmaktadır. Ayrıca uçucu bileşenler de düşük miktarda bulunmaktadır (29).

Propolis için arıların kullandıkları bitki türleri genellikle; kavak(*Populus spp.*), kayın (*Fagus sylvatica*), atkestanesi (*Aesculus hippocastanum*), huş ağacı (*Betula alba*), gürgen (*Alnus glutinosa*) ve değişik kozalaklı ağaçlardır. Kullanılan bitki türleri coğrafi koşullara göre değişiklik gösterebilir ve propolisin kimyasal yapısını değiştirebilir (29).

Propolisin biyolojik aktivitesinden sorumlu temel bileşenler: flavonoidler, aromatik asitler, diterpenik asit ve fenolik bileşenlerdir. Her propolisin gösterdiği biyolojik aktiviteler farklıdır: antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoan, antitümör, anti inflamatuvar, sınırlı uyuşturma, antioksidan, immunostimüle edici, sitostatik ve karaciğer koruyucudur (29-30).

Son yıllarda antibiyotik direncin artmasıyla propolise karşı antibakteriyel ajan olarak ilgi büyüktür. Bakterilere karşı antibiyotiklerle birlikte propolis kullanımının sinerjistik etkisinin bulunduğu saptanmıştır. Propolis aynı zamanda antioksidan, antitümör, antiinflamatuvar, ağız ve diş sağlığı problemlerini önleyici, kulak-burun-boğaz ve solunum hastalıklarını tedavi edici, mide rahatsızlıklarına neden olan *H. pylori*'nin inhibisyonu, kanseri tedavi edici özellikleri nedeniyle de kullanılmaktadır (31).

Propolis geleneksel ve alternatif ilaçlarda kullanılmaktadır. Hatta endüstri, kozmetik ve sağlıklı beslenmede de kullanılmaktadır. Son zamanlarda propolis doğal bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Soğuk algınlığı, yaraların iyileşmesinde, yanık tedavisinde, aknede, uçuk virüsünde, sinir bozukluğuna bağlı hastalıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca diş çürüğü, diş iltihabı ve ağız iltihabının önlenmesinde gargara ve diş macununda kullanılır. Propolis kapsül, ekstrakt, gargara, boğaz pastili, toz, krem olarak kullanılmaktadır (29-30).

Propolis en yüksek antimikrobiyal etkiye sahip arıcılık ürünüdür. Propolisin antimikrobiyal aktivitesi onun en önemli biyolojik özelliğidir. Farklı propolis tiplerinin büyük bileşimsel farklılıkları olmasına rağmen, hepsi antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Propolisin patojenlere, zararlı bakterilere, virüslere, küflere parazitlere karşı yok edici etkisi bulunmaktadır. Gram pozitif bakterilere ve mayalara karşı propolisin etkisi gram negatiflere olan etkiden daha yüksektir. Gram negatif bakteri olan *H. pylori*'ye karşı da yok edici etkisi bulunmaktadır (31). Propolis stoplazmik membranı etkiler ve bakteriyel hareketi ve enzim



aktivitesini yok eder. Propolis farklı bakteri cinslerine karşı bakteristatik aktivite sergiler ve yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir. Çoğu faktör propolisin antimikrobiyel aktivitesini etkileyebilir. Flavonoidler ve fenolik asitlerin esterleri Avrupa propolisinin antimikrobiyel aktivitesini etkiler. Bulgar, Türk, Yunan ve Cezayir propolisleri flavonoid ve kafeik ve ferulik asidin esterlerini içerir. Brezilya propolisi ise *H. pylori* üzerine etkilidir. Bulgar propolisinin etkisi de Brezilya propolisinin etkisine benzerdir. Ancak bu etkiler propolisin dozuna da bağlıdır (32).

Boyanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 94 *H. pylori* suşuna karşı in vitro ortamda agar-well difüzyon (kuyucuk), agar dilution (besiyerinin içine belirli konsantrasyonlarda ilave edilmesi) ve disk difüzyon metodu besiyerlerinde Bulgar propolisinin aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda *H. pylori*'nin büyümesi üzerine Bulgar propolisinin etkisi agar dilüsyon metoduyla doğrulanmıştır. 10 µg/ ml propolis 21 *H. pylori* izolatının % 14.3' ünü inhibe ederken 30, 100 ve 300 µg/ ml propolis suşların sırasıyla % 47.6, % 57.1 ve % 76.2' sini inhibe eder (32).

Propolisteki bazı diterpenler ve fenolik bileşikler peptik ülser ve gastrik kansere neden olan bir gram negatif bakteri *H. pylori*'ye karşı etki gösterirler (29, 33). Benzeri olarak, propolis ekstraktları düzenli olarak tüketildiğinde, *H. pylori* ve onun üreaz aktivitesinin engellenmesinde başarılı sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle *H. pylori* kaynaklı gastro-duodenal hastalıkların önlenmesinde, propolisin güvenilir bir yöntem olduğu görüşü önem kazanmaktadır (34).

Dünyada en yaygın enfeksiyonlardan biri olduğu kabul edilen *H. pylori* enfeksiyonuyla mücadele günümüzde büyük bir önem arz etmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunda kullanılan ilaçların sınırlı olması, alternatif tedavi yöntemlerinin de göze alınması gereğini doğurmuştur. Bal ve propolisin *H. pylori* enfeksiyonunun engellenmesi çalışmalarında olumlu bulgulara ulaşılmış olması, bu ürünlerin gelecek vaad eden bir duruma gelmesini sağlamaktadır. Yine de bu konunun iyi irdelenmesi ve ilave bilimsel çalışmalara olan gereksinimler gözden kaçırılmamalıdır.

Kaynaklar

- 1) **Marshall, B.** 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1273-1275.
- 2) **Graham, D.Y.** 1991. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J. Gastroenterol Hepatol*, 6: 105-13.
- 3) **Lee, A., Fox, J. G., Otto, G., Dick, E. H., Krakowka, S.** 1991. Transmission of *Helicobacter* spp. A challenge to the dogma of faecal-oral spread. *Epidemiology & Infection*, 107(1): 99-109.
- 4) **Thomas, J. E., Gibson, G. R., Darboe, M. K., Weaver, L. T., Dale, A.** 1992. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *The Lancet*, 340(8829): 1194-1195.
- 5) **Nguyen, A. M., Engstrand, L., Genta, R. M., Graham, D. Y., El-Zaatari, F. A.** 1993. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Journal of clinical microbiology*, 31(4): 783-787.
- 6) **Drumm, B., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J., Sherman, P.M.** 1990. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, 322: 359-63.
- 7) **Ashorn, M., Miettinen, A., Ruuska, T., et al.** 1996. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Arch Dis Childh*, 74: F141-2.
- 8) **Cullen, D.J.E., Collins, B.J., Christiansen, K.J., et al.** 1993. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut*, 34: 1681.
- 9) **Malaty, H.M., Berenson, G.S., Wattington, W.A., et al.** 1997. *Helicobacter pylori* acquisition in childhood. 12-year follow -up cohort study in a bi-racial community. *Gut*, 41(suppl 1): A33.
- 10) **Andersen, L.P., Nielsen, H.** 1993. Peptic ulcer: An infectious disease? *Ann Med*, 25: 563-8.
- 11) **Anonymous.** 1994. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. In: *IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans*. Lyon; IARC, 177-220.
- 12) **Forman, D.** 1996. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*, 214 (suppl):31-3, discussion 40-3.



- 13) **Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., et al.** 1991. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 324: 1127-31.
- 14) **Forman, D., Webb, P., Parsonnet, J.** 1994. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet*, 343: 243-4.
- 15) **Wong, B. C. Y., Lam, S. K., Wong, W. M., Chen, J. S., Zheng, T. T., Feng, R. E., Fong, D. Y. T.** 2004. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*, 291(2): 187-194.
- 16) **Genta, R.M., Hamner, H.W.** 1994. Significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab. Med.*, 118: 740-743.
- 17) **Isaacson, P.G., Spencer, J.** 1995. The biology of low grade MALT lymphoma. *J Clin Pathol*, 48: 395-7.
- 18) **Bayerdorffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B., Thiede, C., Lehn, N., Eidt, S., Stolte, M.** 1995. Regression of primary gastric lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 345(8965): 1591-1594.
- 19) **Malfertheiner, P., Megraud, F., O'morain, C., Bell, D., Porro, B. G., Deltenre, M., Pajares, J.** 1997. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht Consensus Report. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 9(1): 1-2.
- 20) **Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al.** 2017. Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66: 6-30.
- 21) **Ayala, G., Hinojosa, W., Herrera, C., Romero, I.** 2014. Exploring alternative treatments for *H. pylori* infection. *World J. Gastroenterol*, 20: 6, 1450-1469.
- 22) **Ötleş, S.** 2005. *Bal ve Bal Teknolojisi (Kimyası ve Analizleri)*. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası.
- 23) **Manyi-Loh, C., Clarke, A., Mkwetshana, N., Ndip, R.** 2010. Treatment of *H. pylori* infections: mitigating factors and prospective natural remedies. *Afr. J. Biotechnol.* 9, (14), 2032-2042.
- 24) **Amaral, T. Y., Padilha, I. G., Presídio, G. A., Silveira, E. A. A. S. D., Duarte, A. W. F., Barbosa, A. P. F., López, A. M. Q.** 2017. Antimicrobial and antiinflammatory activities of *Apis mellifera* honey on the *H. pylori* infection of Wistar rats gastric mucosa. *Food Science and Technol Campinas*, 1-8.
- 25) **Carter, D., Blair, S., Cokcetin, N., Bouza, D., Brooks, P., Schothauer, R., Harry, E.** 2016. Therapeutic Manuka honey: no longer so alternative. *Frontiers in Microbiology*, 7, 569.
- 26) **Keenan, J., Salm, N., Wallace, A., Hampton, M.** 2012. Using to food reduce *H. pylori*-associated inflammation. *Phytother Res.*, 1-6.
- 27) **Mandal, M., Mandal, S.** 2011. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(2): 154-160.
- 28) **Basa, B., Belay, W., Tilahun, A., Teshale, A.** 2016. Review on medicinal value of honeybee products: Apitherapy. *Advan Biol Res.*, 10(4): 236-247.
- 29) **Fokt, H., Pereira, H., Ferreira, M., Cunha, A., Aguiar, C.** 2010. How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. In: Mendez-Vilas A (ed). *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*. Badajoz: FORMATEX, 481-493.
- 30) **Valente, M.J., Baltazar, A.F., Henrique, R., Estevinho, L., Carvalho, M.** 2011. Biological activities of Portuguese propolis: Protection against free radical- induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell. *Food and Chemical Toxicology*, 49: 86-92.
- 31) **Bogdanov, S.** 2017. Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review. *Bee-Hexagon.net*, 1-44.
- 32) **Boyanova, L., Gergova, G., Nikolov, R., Derejian, S., Lazarova, E., Katsarov, N., Mitov, I., Krastev, Z.** 2005. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion. *Journal of Medical Microbiology*, 54: 481-483.
- 33) **Bankova, V.** 2005. Recent trends and important developments in propolis research. *eCAM*, 2: 29-32.



- 34) **Baltas, N., Karaoglu, S., Tarakci, C., Kolayli, S.** 2016. Effect of propolis in gastric disorders: inhibitions studies on the growth of *H. pylori* and production of its urease. *J Enzyme Inhib Med. Chem.*, 31: 46-50.



KANSER TEDAVİSİNE YENİ BİR YAKLAŞIM: PROPOLİS

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Uzm. Dr. Ersin Özaslan
Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kayseri

Dr. Seda Özcan
Gazi Üniversitesi Hastanesi, Ankara

1. Kanser

Gelişmiş ülkelerde de en önemli sağlık sorunlarının başında kanser gelmektedir. Örneğin, Amerikan halkının yaklaşık % 25'inin yaşamları boyunca bir kez herhangi bir kanser tanısıyla karşılaşacakları tahmin edilmektedir. Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir (1). Kanserler, erkeklerde daha sıktır. Prostat, akciğer ve kolon-rektum kanserleri kadınlarda ise, meme, akciğer ve kolon-rektum kanseri sık görülür. Ölüm nedeni olarak ise ilk sırayı akciğer kanseri alır.

Kanser, yüksek morbiditeye sahip sık görülen bir hastalıktır. Kelime anlamı olarak bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara kanser denilmektedir. Genel anlamda ise vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan yüzden fazla hastalık grubudur. Tipleri ne olursa olsun hepsi hücrelerin kontrolden çıkması ile oluşmaktadır.

Kanser, kendini göstermesi, gelişimi ve sonuçları açısından bir hastadan diğerine çok değişken olan, karmaşık bir hastalıktır. Aynı heterojenlik ve çeşitlilik hücresel ve moleküler düzeyde de kendini gösterir. Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına, immün sistemin gözetiminden kaçmalarına ve sonuç olarak da uzaktaki dokuları da istila ederek metastazlar oluşturmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri, çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreç, regülasyonu bozulmuş, normal hücre büyümesini ve davranışını denetleyen kurallara uymadıkları için “asi” olarak nitelendirilebilecek hücrelerden oluşan bir kitlenin oluşumuna neden olmaktadır. Böyle bir kitle uzun bir süre asemptomatik olabilmektedir. Bununla birlikte, sonunda büyüyerek, fizyolojik işlevleri alt üst edecek, kitlenin yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak çok sayıda semptom ve kanser hücrelerinin organizma içinde yayılmasına yol açacaktır (2).

Kanser türlerinin çoğu sadece tek bir hücreden ya da az sayıda hücreden doğmaktadır (3). Söz konusu hücre kanserli olmak için onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde hücrenin normal sınırının çok ötesinde çoğalmasını sağlayacak birkaç değişiklik geçirerek klon oluşturmaktadır. Eğer organizma bu klonu tolere ederse ve rahatsız edilmeden kalırsa, çoğalmaya devam etmekte ve modifikasyonlar olmaktadır. Böylesi bozulmuş bir süreçte, sadece en uygun ve en saldırgan hücreler hayatta kalacak ve daha örgütsüz olan hücrelerin yerini alacaktır. Tümörler bu şekilde malign hale gelmektedirler. Bu durum aynı zamanda kanserin tedavisinin zor olmasının da nedenlerindendir. Hastalara kanser hücrelerini etkin olarak öldüren bir ilaç verildiğinde, hayatta kalan az sayıdaki hücre, kendilerini ilaca karşı dirençli kılan değişiklikleri geçirmiş olanlardır. Geride kalan hücre grubu kanserin başlangıçtaki biçiminden daha kötü bir biçimde dönmesi için yeterli olabilmektedir. Genellikle köken dokuyla sınırlı kalan, küçük, gösterişsiz bir lezyon olarak başlamakta ve erken bir aşamada yakalandığında tümüyle alınabileceği ve hastanın ölümüne neden olmayacağı için klinikçe benign olarak düşünülmektedir. Bazen bu küçük lezyonlar, karaciğerde siroz, midede



gastrit ya da alt özofagusta bağırsak metaplazisi (Barrett özofagusu) gibi kronik bir enflamatuar hastalığın etkilediği bir doku alanında ortaya çıkabilmektedir. Kanseri oluşumuna uygun bir bölgeyi temsil eden bu hastalıklar “öncül hastalıklar” olarak adlandırılmaktadır. Kanseri, erken, benign bir aşamada yakalanamadığında, sadece büyüklük açısından değil, komşu hücrelere müdahale etme ve bozma açısından da ilerleyip gelişmektedir. Böylece etkilenen organ içinde yayılmakta, sonra da komşu hücrelere atlamaktadır. Lenfatik damarlara girerek, lenf düğümlerine de yayılırlar. Lenf ya da kan dolaşımı yoluyla uzak organlara gider ve genelde kemik, akciğer, karaciğer ya da beyinde koloniler, yani metastazlar oluşturmaktadır. Tümörün yayılması, çoğu zaman kanser hücrelerinin anjiyogenezi, yani tümör vaskülarizasyonuna yönelik yeni, küçük kan hücrelerinin sentezini artırması ve tümöre oksijen ve besin sağlaması sonucu kolaylaşmaktadır. Yayılmış kanserlerin tedavisi çok daha zordur. Tümörün odağını hedefleyen lokalize terapiye (cerrahi, radyoterapi) ek olarak, sitotoksik ilaçlar kullanılarak yapılan sistemik terapiler de (kemoterapi) gerekmektedir.

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için ilaçlar kullanılarak yapılan tedavi yöntemidir. Kemoterapi, tedavide tek başına uygulandığı gibi radyoterapi veya cerrahi yöntemler de kullanılabilir. Kemoterapinin amacı; hastalığı tedavi etmek, kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyip yayılmasını yavaşlatarak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak, kişilerin yaşam kalitesini artırmak, cerrahi veya radyoterapi öncesi uygulanacak lokal tedavileri kolaylaştırmaktır. Kemoterapi oral yolla, intravenöz yolla veya enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

1.2. Kanserden korunma

Yaşam biçimini değiştirmek kanser mortalitesini % 50 oranında azaltabilmektedir. Kanserlerin yaklaşık üçte ikisi sigara, kötü beslenme ve egzersiz yapmamaya bağlıdır. Bu nedenler önlenir ve değiştirilebilir faktörler olduğu için kanserde koruyuculuk önemlidir. Tütün kullanımının önlenmesi, beslenmede risk faktörlerinden uzak durulması, fizik aktivitenin artırılması gibi yaşam koşulları ve alışkanlıklara ilişkin değişiklikler birincil korumaya, yani hastalık oluşmadan önlem almaya yönelik örneklerdir. Mammografi, gaitada gizli kan, rektosigmoidoskopi taraması gibi yöntemler ise erken tanı yani ikincil korumaya yönelik yöntemlerdir. Birincil koruma ile kanser insidansı düşürülebilirken, ikincil koruma ile ancak erken tanı konarak, kansere yakalananlarda azalma olmadan, tanı alanların yaşam süreleri uzatılabilir (4, 5).

1.3. Kanseri tedavisi

1.3.1. Cerrahi

Lokalize solid tümörlerin çoğunda tümörsüz sınır sağlanarak yapılan kesin cerrahi rezeksiyon seçilmiş tedavi şeklini oluşturur. Fakat malign tümörlerin çoğu tanı sırasında mikro metastazlar yapmış olduğu için cerrahi girişimin büyüklüğünü ve morbiditesini azaltmak için cerrahi girişim diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılmaktadır. Hücre sayısını azaltan ya da kitleyi küçülten cerrahi yaklaşımlar kendi başına iyileşme sağlamadığı halde, bazı kanser türlerinin tedavisinde, özellikle hücrelerin bölünme hızında artmaya neden olup, böylece onları kemoterapinin etkilerine çok daha duyarlı hale getirerek rol oynar. Bölgesel lenf gangliyon diseksiyonu uzak tümör rekürrensi olasılığı konusunda prognoz yönünden bilgi verir ve yardımcı tedavi uygulanmasında yol gösterici rol oynar. Cerrahi girişimler aynı zamanda barsak ya da safra tıkanıklığı, kanama, perforasyon ve yaşamsal organa bası gibi kansere bağlı komplikasyonlardan kaynaklanan semptomların palyasyonunu sağlayabilir (6, 7).

1.3.2. Radyoterapi

Radyasyon biyolojik etkisini hedef moleküllerden atılması yolu ile gösterir, bu olay iyonizasyon olarak adlandırılır. İyonizasyon radyasyon DNA ile doğrudan veya dolaylı olarak



etkileşebilir, dolaylı şekilde serbest radikaller oluşur. Biyolojik sonuç hücrel üreme yeteneğinin kaybolmasıdır. Radyoterapi, x-ışınları veya gamma ışınlarında olduğu gibi elektromagnetik dalga şeklinde veya elektronlarla olduğu gibi partikül akımı şeklinde ulaşmaktadır. Radyoaktif izotoplar (örn.; cobalt-60) tarafından gamma ışınları şeklinde üretilen yüksek enerji (mega voltaj) demetleri veya çizgisel akseleratörler tarafından üretilen x-ışınları, tam yoğunluğa ulaşmadan önce büyük derinliklere penetre olabildikleri ve böylece deriyi toksik etkilerden korudukları için viseral tümörlerin tedavisinde idealdirler. Elektron ışın radyasyonu, enerji deride çökeldiği ve süratle dağılıp derin dokulara toksisitesi olmadığı için en çok yüzeysel tümörlerin tedavisinde yararlıdır. Tümör hücreleri heterojendir ve aynı tümör hücrelerinin radyasyona olan cevabı ve duyarlılığı farklılık gösterebilir (6, 7).

1.3.3. Hormon Tedavisi

Hormonal tedavinin tek başına ve antineoplastik ajanlar kadar etkili olduğu tümörler meme, prostat ve endometrium kanseridir. Bu yaklaşımlar, hormona duyarlı kanser hücrelerinde büyütücü etki (growth factor) gösteren hormonla hücrenin etkileşimini engeller ve sitostatik (hücrenin proliferasyonunu inhibe edici) etki oluşturur. Bu etki genellikle, hormonun ortamdaki uzaklaştırılması ya da hücredeki hormon reseptörünün bloke edilmesi ile ortaya çıkar. Meme kanserinde östrojen, endometrium kanserinde progesteron, prostat kanserinde ise testosteron salgısını azaltan LHRH (Luteinizan- hormon salgılatıcı hormon) analogları ve antiandrojenler kullanılmaktadır (8, 9).

1.3.4. İmmünoterapi

Kanser hastalarının immünolojik bazı yaklaşımlarla tedavi edilmesine Tümör İmmünoterapisi denir. Örneğin, hepatit B virusuna karşı geliştirilen aşı sayesinde HBV ile ilişkili olduğu bilinen karaciğer kanserinin insidansı azaltılabilir (7, 9).

1.3.5. Antineoplastik Kemoterapi

Antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi hastanın veya konakçının normal hücrelerine zarar vermeksizin tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir. Antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı selektiflikleri azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında kalitatif bakımdan fazla fark yoktur. Fark daha çok kantitatif yöndedir. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı bir biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de (testisin jerminatif epiteli, barsak ve ağız mukoza epiteli, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, kıl folikülü hücreleri ve embriyo ve fötüs hücreleri) yok edilebilirler. Bu duruma göre ilaçlar antikanser olmaktan çok antiproliferatiftir. Bazı antikanser ilaçların (alkilleyiciler, antimetabolitler ve glukokortikoidler) ilaçların immünosüpresif etkileri vardır. Bu ilaçlar neoplazmalar dışında kalan klinik durumlarda da organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar, bazı cilt hastalıkları gibi durumlarda tedavi için kullanılırlar. (11).

Malign hastalıkların tedavisinde cerrahi yöntemler, radyoterapi ve kemoterapi kullanılabilmektedir. Özellikle bunların kombine uygulamaları multimodal tedavi birçok malign hastalığın tedavisindeki başarıyı artırmaktadır. Kanser ilaçlarının geliştirilmesi ve klinik kullanıma sokulması zor, uzun ve masraflı çalışmaları içerir. Kanser ilacı olarak kullanılmaya aday madde insan denemelerinden önce in vitro ve in vivo modellerde denenmektedir. Biyokimyasal, farmakolojik ve toksikolojik testlerden geçirilen maddenin emin ve stabil şekilde üretiminden sonra klinik denemelere geçilmekte ve bu maddelerden olumlu sonuçlar elde edilebilen pek azı kanser ilacı olarak kullanıma sunulabilmektedir (12).

1.3.6. Yeni yaklaşımlar ve propolis



Meme kanseri, kadınlar arasında kanser nedenli ölümlerin başında yer almaktadır. Meme kanseri, semptomlarını göstermeden metastaz yapabilir. Özellikle, nonsteroidal anti-östrojen tedavide kullanılan tamoksifenin, meme kanser hastalarının yalnızca 1/3'ünde etkili olduğu açıklanmıştır. Bu gözlemler, meme kanserinin tedavisinde ve önlenmesinde yeni alternatif ajanların araştırılmasına ihtiyaç göstermektedir.

Bütünleyici ve destek tedavi modern kanser tedavilerinin yanı sıra kullanılabilecek tedavileri kapsamakta ve günümüz modern tıbbına entegre edilerek kullanılabilmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmaların da aynen konvansiyonel kanser tedavilerinde olduğu gibi çok sıkı bilimsel metotlara uygun olarak yapılması önemlidir. Entegratif onkoloji (bütünsel/bütünleştirici onkoloji) konvansiyonel tıbbi uygulamalarla birlikte tamamlayıcı ve destek tedavi yöntemlerinin de kullanıldığı bilimsel temellere dayanarak gelişmekte olan bir disiplindir ve modern bilimin disiplini ile geleneksel iyileştirme yöntemlerini birleştirir. Bu alanda önemli araştırmalar yapılmakta ve her geçen gün yeni ürünlerin kanser tedavisinde faydalı olabileceğine dair yayınlar yapılmaktadır.

Özetle, vücut hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve yayılması olarak tanımlanan kanser, günümüzde oldukça yaygın bir şekilde görülmekte ve kansere bağlı ölümler de artmaktadır. Kanser bu denli hızlı yayılması ve mortalite oranının çok yüksek olması kanser tedavisinde yeni arayış ve teknolojileri beraberinde getirmektedir. Kanser hücrelerini öldürmek ve uzaklaştırmak (sitotoksik ilaçlar, cerrahi, radyoterapi, antikora bağlanmış toksinler gibi hedefe yönelik sitotoksik ajanlar), onkogen sinyali ileten yolları inaktive etmek (siklinler, cdk, tirozin kinaz, Ras, Jak gibi sinyal ileti yolları inhibitörleri, antisens oligonükleotidler), gen tedavisi gibi tümör supresör genlerin fonksiyonunu geri kazandırmak, dokuya özel proliferasyon inhibitörleri uygulamak (östrojen, anti-östrojenler, androjen ve antiandrojenler gibi hormon agonist ve antagonistleri), tümör büyümesi, invazyon ve metastazını önlemek (anjyogenez inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri), immun cevabı güçlendirmek (sitokin temelli tedaviler, gen tedavisi), ilaç direncini önlemek (verapamil, siklosporin gibi çoklu ilaç direnci taşıyıcısını inhibe etmek), tedavide kullanılan yaklaşımlardır (13). Antikanser ilaçların çoğu kontrolsüz hücre çoğalmasını önlemek amacıyla nükleotit sentezlerini inhibe ederek etki göstermektedir fakat bu noktada sadece tümör hücreleri değil başta kemik iliği hücreleri olmak üzere normal hücreler de etkilenmektedir. Bununla birlikte antikanser ilaçları yara iyileşmesini olumsuz etkilemekte, tetrojenik olmakta ve çocuklarda büyümeyi baskılamakta ve genelde şiddetli bulantı ve kusma oluşturmaktadır. Bu ilaçların kullanım problemlerinden birisi de doz ayarlama sıkıntısıdır. Neticede tümör hücrelerinin maksimum öldürme oranına ulaşmak için kullanılan ilaç dozu toksik etkilerini de beraberinde getirmektedir (13). Antikanser ilaçların kullanımından doğan bu sıkıntılar toksik ve yan etkilerin daha az olduğu, çocuk ve hamilelerde güvenli olarak kullanılabilecek, daha kısa zamanda daha etkili, etkisini hedef hücre ve organda gösterebilecek yeni ilaçların ve tedavi metotlarının araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Propolis bitki fenoliklerini en zengin şekilde bulunduran arı ürünüdür. Sinamik asit, o-kumarik asit, m-kumarik asit, p-kumarik asit, ferulik asit, izoferulik asit, kafeik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), krisin, tektokrisin, apigenin, akasetin, naringenin, rhamnetin, pinosembtrin, pinostrobin, pinobanksin, sakuranetin, izosakuranetin, galangin, kampferol, kampferid, kuersetin, drupanin, bakharin, likuiritigenin, izolikuritigenin, daidzein, formonetin, biokanin A, rutin, kardanol, kardol, nemorozone ve artepillin C propolisin en önemli fenolik bileşenleri arasındadır (14).

Kanser çoğunlukla genetik anormalliklerin ve çevresel mutajenlerin sebep olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Kanserle ilişkili morbidite ve mortalite gün geçtikçe hızla artmaktadır. Tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi sıklıkla kanserle savaşta kullanılan tedavi metotlarıdır. Ancak konvansiyonel bu tedavi yöntemlerine karşı direnç gelişimi ve yaygın bir şekilde yan etkilerinin görülmesi yeni tedavi yaklaşımlarına yönelmeyi gerekli kılmıştır (15). Tedavileri destekleyici olarak ortaya çıkan



destek ve tamamlayıcı tıp metotlarından biri olan apiterapi ürünlerinden propolisin antimikrobiyel, anti-inflamatuvar, hepatoprotektif, anti oksidan, antidiyabetik, immunomodülatör gibi biyolojik aktivitelerinin yanında antitümoral etkisinin de bulunduğu çok sayıda araştırmacı tarafından tespit edilmiştir.

Propolisin antitümoral özelliği, kanser kök hücre popülasyonunu azaltmaya, spesifik onkogen sinyalizasyon yollarının blokajına, anti-anjiyogenezise, antioksidan durumu güçlendirmeye ve kullanılan ilaçların yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır. Propolisin içeriklerinden krisin, kafeik asit fenetil ester (CAPE), artepillin C (Brezilya propolisi aktif maddesi), nemorozon, galangin, kardanol, kardol, kuersetin, kampferol ve p kumarik asitin antikanser özelliklerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. G2/M fazında hücre siklusunu durdurma, siklin komplekslerinin supresyonu, TRAIL sensitizasyonu ve apoptozis, hipoksiye yol açan VEGF ekspresyonunun önlenmesi, anti metastaz, anti invazyon, histon deasetilaz inhibisyonu ile epigenetik terapi, MMP aktivitesinin inhibisyonu ve tümör supresyonunu tetikleme, Bax aktivasyonu, Bcl-2 down regülasyonu, NF-kB nükleer lokalizasyonun önlenmesi, kaspaz 3 parçalanması ve apoptozis, tümörün glikolitik metabolizmasının düzenlenmesi propolisin antitümoral mekanizmalar arasında tanımlanmaktadır (15, 16).

Ülkemizde de üretimi yapılan kavak tipi propolisin temel bileşeni olan CAPE, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immunomodülatör, antianjiyogenik, anti-invaziv, antimetastatik ve karsinostatik özellikleri ile propolisin antikarsinojenik aktivitesi ile ilgili araştırmalara da ön plana çıkan bir bileşendir. Son yıllarda ticari propolis ürünlerinde CAPE bulunması aranan bir özellik haline gelmiştir.

CAPE, kimyasal yapısı ve etkili sitostatik özelliği nedeniyle birçok araştırmacı tarafından antitümör mekanizması ve mekanizmaları üzerine araştırmalar bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda; CAPE'nin kan ve kemik iliği, beyin ve spinal kord, baş ve boyun, göğüs, pankreas, karaciğer, kolon, rektum, prostat, böbrek ve mesane kaynaklı birçok kanser tipine karşı güçlü bir sitostatik ve büyümeyi inhibe edici özelliklerinin bulunduğu gösterilmiştir (15-20).

Bu çalışmalardan kan, kemik iliği kanserleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada insan lösemik HL-60 hücreleri üzerinde sentetik olarak elde edilmiş CAPE'nin etkileri incelenmiştir. CAPE 48 saat içinde 10 uM konsantrasyonda hücrelerin büyümesini % 74 inhibe etmiştir. Hücrelerin DNA sentezini 10 uM, RNA sentezini ise 40 uM konsantrasyonda tamamen durduğu tespit edilmiştir (17).

Benzer bir çalışmada Chen vd. insan lösemik HL-60 hücrelerinde antioksidan aktiviteye sahip CAPE'nin apoptozis oluşturmaya ve hücreden seçici olarak hidrojen peroksiti temizlemesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. CAPE'nin 6ug/ml konsantrasyonda kontrol grubuna göre hücrelerin % 70.3'nün büyümesini inhibe ettiği, 6 saat sonra kontrol grubuna göre aynı konsantrasyonda DNA fragmentasyonu oluşturduğu, mitokondriyal transmembran potansiyel kaybını gösteren parametrelerde CAPE uygulanan hücrelerde önemli bir düşme görüldüğü (% 54.4), intraselüler GSH düzeylerinin 30 dakika içinde kontrol grubuna göre hızla düştüğü (% 57), hidrojen peroksit düzeylerinin CAPE uygulanan hücrelerde hızlıca düştüğü fakat süper oksit anyon düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (18). Ülkemizde Avcı vd.nin CAPE'nin insan lösemik lenfoblast CCRF-CEM hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini ve hücre ölümünde mitokondriyal membran potansiyelinin rolünü tespit etmeyi amaçladıkları araştırma sonucunda, CAPE'nin doz ve süreye bağımlı olarak CCRF-CEM hücrelerinde sitotoksik etkisinin arttığını, ELISA ve akrinin oranj/etidim bromit testleriyle CAPE'nin hücrelerde apoptozu artıran konsantrasyonlarla birlikte önemli bir şekilde artırdığını ve CAPE'nin CCRF-CEM hücrelerinde dikkat çekici bir şekilde mitokondriyal membran potansiyeli kaybına neden olduğunu gözlemlemişlerdir (21).



Beyin tümörleri üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalardan Lee vd. C6 glioma hücrelerinde CAPE tarafından oluşturulan apoptozisin düzenlenmesinde, CAPE'nin C6 glioma hücrelerinde ERK ve p38 MAPK aktivasyonunu sağladığını, CAPE tarafından oluşturulan apoptotik hücre ölümünde tümör supresör proteinler olan p53 ve p38 MAPK aktivasyonunun kritik önemde olduğu vurgulanmıştır (20). Lin vd. nin yaptığı araştırmada ise C6 glioma hücrelerinin fare akciğerlerine metastazının önlendiği bildirilmiştir (22).

Göğüs kanseri üzerine yapılan araştırmalardan Watabe vd. MCF-7 insan göğüs kanseri üzerine CAPE'nin etkilerini incelemişlerdir. CAPE, 48 saat içinde doz artışına bağlı olarak hücrelerin sağ kalım oranını belirgin bir şekilde azaltmıştır. CAPE'nin 10uM konsantrasyonda 12. Saatte başlamak üzere hücrelerde apoptozun en önemli göstergesi olan DNA fragmentasyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Apoptoz mekanizması incelendiğinde ise, CAPE tedavisinden 24 saat sonra NF-kB'nin hedef genlerinden biri olan apoptozun X-kromozom ilişkili inhibitörünün ekspresyonu azalırken CAPE tedavisinden 12 saat sonra Bax proteini ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Bax, p53'ün hedef genlerinden biridir ve CAPE p53'ün transkripsiyonunu aktive etmiştir. p53'ün de aktive olması için fosforilasyonu gereklidir ve MAPkinaz ailesinden p38 başta olmak üzere kinazlar tarafından fosforile olmaktadır. CAPE tedavisiyle 6 saat kadar kısa bir sürede p38 aktivasyonu daha sonrasında da p53 aktivasyonu gerçekleşmiştir. Ayrıca Bax aktivasyonu için gerekli olan c-Jun NH2-terminal kinazın (JNK) aktivasyonunu da CAPE doza bağımlı olarak indüklemiştir. Bunun dışında CAPE'nin fas-ligandından bağımsız bir mekanizma ile fas sinyal aktivasyonunu oluşturarak MCF-7 insan göğüs kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediği görülmüştür. Kısaca, CAPE tedavisi uygulanan MCF-7 insan göğüs kanseri hücrelerinde NF-kB'nin inhibisyonunun Fas aktivasyonunu indüklediğini, JNK/p38 bağımlı mekanizmayla bax aktivasyonuna, kaspazların aktivasyonuna neden olduğunu ve hücreleri apoptoza sürüklediğini belirlemişlerdir (23).

İnsan göğüs kanser hücreleri MCF-7 ve MDA-231 üzerine CAPE'nin etkilerinin incelendiği bir araştırmada ise; CAPE'nin her iki hücre büyümesini in vitro ve in vivo olarak inhibe etmiştir. CAPE'nin hücre siklusunu durdurduğu, apoptozu indüklediği ve başta NF-kB olmak üzere büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir. Tümör hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara karşı direnç oluşumundan sorumlu mdr-1 genini baskıladığı belirlenmiştir (24).

Kanser kök hücreleri ilaçlara karşı oldukça dirençlidir ve mortalite, metastaz ve tümör rekürrensleri ile sıklıkla ilişkilidir. Araştırmalar CAPE'nin kök hücreden yavru hücre farklılaşmasını doza bağımlı olarak inhibe ettiği görülmüştür. Kök hücrenin sessiz bir konumdan ilaçlara daha duyarlı olan replike duruma açık bir şekilde geçtiği gözlenmiştir. CAPE ile kanser hücrelerinin 4.5 gün gibi bir sürede tedaviyle metastazı desteklediği kanıtlanan CD44 proteini üzerinde % 95 seviyelerinde azalma oluşturduğu tespit edilmiştir (25).

Propolisin prostat kanser hücreleri üzerine etkinliği in vitro ve in vivo yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Tümör nekrozis faktörle ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) bir endojen antikaner ajandır ve kanser hücrelerinin apoptozuna neden olmaktadır. Ayrıca tümör hücreleri TRAIL'e karşı direnç kazanacak şekilde değişime uğrar ve kemoterapötik ajanlara karşı duyarsız hale gelmektedir. İnsan prostat adenokarsinoma LNCaP hücreleri üzerine apigenin, kampferid, galangin ve CAPE'nin TRAIL ile kombinasyonunun güçlü sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (26).

Çoğu kanser hücresinde mutasyona uğrayan tümör supresör bir gen olan PTEN geni prostat kanserlerinde de hücre siklusunu regüle eden en önemli sinyal mekanizması PI3K/Akt'ın aktivasyonu ile sonuçlanan baskılanmaya uğramaktadır. Chuu vd. CAPE'nin sırasıyla 0.68, 9.54 ve 18.65 umol/L konsantrasyonda doza bağlı olarak bu hücrelerin proliferasyonunu baskıladığı belirlenmiştir (27).

Malign tümör oluşumunda hedef hücrede malign değişim (transformasyon), transforme hücrenin büyümesi, lokal invazyon ve uzak organ metastazı gibi basamaklar birbiri takip



etmektedir. Yapılan araştırmalardan sonuç olarak; kavak tipi propolisin aktif komponenti olan CAPE antitümoral aktivitesini anjiyogenezisi, proliferasyonu metastazı önleyerek ve apoptozu indükleyerek gösterdiği farklı kanser tileri üzerinde etkileri ispatlanmıştır (28,29).

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invazif nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren ve halen gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan öldürücü bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde çoğalan bu hücreler diğer organlara yayılarak bulunduğu organların işlevini yerine getirmesine engel olabilmekte ve ölüme neden olmaktadır. Yüzden fazla kanser türü bulunmaktadır. Kanser görülme sıklığı ve oranları cinsiyete göre, bölgeden bölgeye, sosyo-ekonomik düzey, beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlere bağlı olarak değişiklikler göstermektedir.

Tıp tarihinde yirminci yüzyıl özellikle kanser tedavisinde bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Kanser patofizyolojisini anlama, kanser gelişimini önleyici tedbirler almave tedavi konusunda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Kanser konusunda yapılan araştırmalar başlangıçta kanserin tek bir sebepten kaynaklanmadığı, çok sayıda sebep dolayısıyla gelişen ve değişik organ ve sistemleri tutabilen hastalıklar grubu olduğu anlaşılırken günümüzde kansere neden olan etmenleri saptama, etkili önleyici yöntemler ve yeni tedaviler geliştirme konusunda araştırmalar devam etmektedir. Kanser teşhisi konulan hastaların en büyük isteği hastalıklarının tekrarlamadan kaybolması ve sağlıklarının kansere yakalanmadan önceki durumlarına geri dönmesidir. Uygulanan modern tedavilerle günümüzde bu durum bazen mümkün olabilse de çoğu zaman tedavi başarı oranı düşüktür, geçici veya kalıcı ciddi yan etkileri vardır. Aslında en iyi tedavinin hastalığa yakalanmamak olduğu düşünüldüğünde sağlıklı yaşam koşullarına sahip olmanın önemi bir kat daha artmaktadır. Nitekim günümüzde antikanser ilaçlarının yaklaşık % 50'si doğal ürünler veya yapısal olarak doğal ürünlerden elde edilen birtakım kimyasallardan oluşmaktadır. Örneğin Taxol isimli ilaçtan yaklaşık 50 kat daha sitotoksik olan doğal ürünler keşfedilmiştir (30).

Antikanser ilaçların çoğu sitotoksik etkileri ile malign hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önlerler ve onların ölümüne yol açarlar. Radikal bir tedavi vücutta tek bir malign hücre kalmaksızın tüm hücrelerin yok edilmesi ile mümkündür. Ancak böyle bir durum az sayıdaki istisnalar dışında halen varolan ilaçlarla sağlanamamaktadır. Antineoplastik ilacın terapötik etkinliğini kısıtlayan önemli bir faktör, tümör hücrelerinin ilaca azalmış hassasiyeti, bir başka deyişle ilaca karşı direnç gelişimidir. Bu durum bazı kanser türünde kendiliğinden olabildiği gibi (doğal veya primer rezistans), kemoterapiden sonra da gelişebilir (kazanılmış veya sekonder rezistans). Tüm kanser türlerinin tedavisi aynı oranda başarılı olamamaktadır. Bu nedenle bu hastalıktan korunma daha fazla önem kazanmaktadır.

Yapılan araştırmalarda; *Magnolia officinalis* (honokiol, *Magnolia* familyasından bir ağacın kabuk, tohum ve yapraklarından elde edilen bir lignan), AHCC (activated hexose correlate compound; Japonya'da yetişen birkaç mantarın karışımı), MCP (modified citrus pectin; greyfurt gibi turuncgillerde bulunan şekerin modifiye edilmiş hali), DMBQ (dimethoxy benzoquinone; filizlenen buğdayda doğal olarak bulunan bir madde), astragalus (*Astragalus membranaceus*; baklagillere benzeyen bir Çin bitkisinin kökleri), yeşil çay (*Camelia sinensis*; yeşil çay), boğa diken (Silybum marianum), Amerikan üzümü (*Phytolacca americana*, pokeweed), graviola (Amazonlarda yetişen bir bitkiden elde edilen ürün), *Rabsonia rubescens* (*Isodon rubescens*, Çin bitkisi), zerdeçal (*Curcuma domestica*), huş ağacı (*Betula pendula*, kabuk, yaprak ve sürgünleri) gibi fitoterapötik ürünler olabildiği gibi laktoferrin (demir bağlayıcı protein, kolostrumda bulunur) gibi biyolojik temelli ürünler ile aromaterapi, ayurveda, biyoenerji, spiritüel şifa (dua), holistik tıp, hipnoz, meditasyon, yoga, psikoterapi gibi tedavi yöntemlerinde kanser tedavisinde etkileri olan tedavi ajanları ve yöntemleri olarak bildirilmiştir (31-62).



Tümör biyolojisi veya tümör-ilaç etkileşmesi ile ilgili bilgiler, ilacın farmakokinetiği ve farmakolojisi, ilaca direnç gelişimi ve hasta ile ilgili bilinmesi gereken hastanın immun durumu, performansı, daha önce kemoterapi ve radyasyon uygulanıp uygulanmamış olması, hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, beslenme alışkanlıkları, karaciğer, böbrek fonksiyonları ve kansere eşlik eden diğer hastalıkların varlığının bilinmesi dolayısıyla kullanılan diğer ilaçları ile gelişebilecek olan ilaç-ilaç etkileşimlerinin öngörülebilmesi uygulanacak tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini arttırmaktadır.

Bu konuda üzerinde en çok araştırmanın yapıldığı ve kavak propolisinin aktif bileşeni olan CAPE'nin, birçok kanser hücre dizisi üzerinde güçlü sitotoksik etki göstermesi, hücre siklusu siklin cdkkomplekslerini inhibe etmesi, tümör supresör genlerin ekspresyonunu artırması ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu önlemesi, hücre siklus inhibitörlerini aktive etmesi, VEGF tarafından oluşturulan anjiyogenezise karşı güçlü bir supresif etki göstererek kanser hücresi gelişimi, invazyon ve metastazının önlenmesi, p53 tümör supresör genin ekspresyonunu artırarak ve spesifik olarak bir transkripsiyon faktörü olan NF-KB'nin DNA'ya bağlanmasını inhibe ederek kanser hücrelerinin apoptozunu indüklemesi, tümör oluşumu ve gelişiminde önemli rol oynayan IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu önlemesi, Bax ve Bak ekspresyonunu artırarak ve ERK ile p38 MAPK aktivasyonunu sağlayarak kanser hücrelerinin apoptozunu hızlandırması gibi çok sayıda antikanser ilaç mekanizmasını aynı anda göstermesi, bu ilaçların yan etkilerini azaltması, radyoterapinin etkisini artırması gibi aktiviteleri ile kanser tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine bir şekilde başarıyla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Tamamen doğal olup normal hücrelerde herhangi bir toksik etki göstermemesi, nadiren görülen alerji dışında yan etkisinin olmaması, kısa eliminasyon yarı ömrü ve yüksek dağılım hacmine sahip olması, kolay bulunabilmesi bu konuda önemini bir kat daha ortaya çıkarmaktadır.

Kaynaklar

- 1) **Ölgen, S., Bıçak, I., Nebioğlu, D.** 2002. Angiogenesis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar. Ankara Ecz Fak Derg, 31(3): 193-214.
- 2) **Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J., Maley, C. C.** 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nature reviews cancer, 6(12): 924.
- 3) **Nowell, P.C.** 1976. The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194: 23- 28.
- 4) **Stewart, B.W., Kleihues, P.** 2003. (Eds): World Cancer Report. IARC Press. Lyon.
- 5) **World Cancer Research Fund.** 2007. American Institute for Cancer Research, Food Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR.
- 6) **Fırat, D., Sarılioğlu, F.** 2007. Klinik Onkoloji. T.C. SB Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ile Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ortak Yayını, Başbakanlık Basımevi, Ankara, 5: 90-146.
- 7) **Tuzcu, M.** 2000. Cecil Essentials of Medicine. Talat Matbaası. İstanbul, 418-432.
- 8) **İçli, F.** 1997. Kanser Tedavisinin Genel Prensipleri: Tıbbi Onkoloji Ed., 97-103.
- 9) **Şenler F.** 2003. Kemoterapi: Medikal Tedavi, 981-1005.
- 10) **Aydıntuğ, O.** 1997. Tümör İmmünolojisi. Antıp A.Ş., 183-201.
- 11) **Kayaalp, O.** 2000. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitabevi, 1(36): 376-407.
- 12) **Pamir, A.** 1997. Kanser Kemoterapisi ve Sitotoksik İlaçlar: Tıbbi Onkoloji Ed., 105- 116.
- 13) **Süzer, Ö.** 2008. Farmakoloji Ders Kitabı. Antikanser İlaçlar (antineoplastikler) 1. Baskı. İstanbul: İ.Ü. cerrahp. Tıp Fak. Yayınevi, 515-531.
- 14) **Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G.Q., Hu, F.L.** 2014. Recent advances in the chemical composition of propolis. Molecules, 19: 19610-32.
- 15) **Watanabe, M.A.E., Amarante, M.K., Conti, B.J., Sfrocin, J.M.** 2011. Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. J Pharm Pharmacol, 63(11): 1378-1386.



- 16) **Murtaza, G., Sajjad, A., Mehmood, Z., Shah, S.H., Siddiqi, A.R.** 2014. Possible molecular targets for therapeutic applications of caffeic acid phenethyl ester in inflammation and cancer. *J Food Drug Anal*, 23(1): 11-8.
- 17) **Chen, J.H., Shiao, M.S., Wang, S.Y.** 2001. The antioxidant caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis associated with selective scavenging of hydrogen peroxide in human leukemic HL-60 cells. *Anti-Cancer Drugs*, 12: 143-49.
- 18) **Biray, Ç., Gündüz, C., Yılmaz, B., Şahin, F., Topçuoğlu, N.** 2006. Propolis ve etken maddeleri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve sinamik asitin insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi (CCRF-CEM) de sitotoksik ve apoptotik etkinliğinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 45(2): 83-92.
- 19) **Kuo, H.C., Kuo, W.H., Lee, Y.C., Lin, W.L., Chou, F.P., Tseng, T.H.** 2005. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*, 1-10.
- 20) **Lee, Y.J., Kuo, H.C., Chu, C.Y., Wang, C.J., Lin, W.C., Tseng, T.H.** 2003. Involvement of tumour suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester- induced apoptosis of C6 glioma cells. *Biochem Pharmacol*, 66: 2281-2289.
- 21) **Avcı, Ç. B., Gündüz, C., Baran, Y., Şahin, F., Yılmaz, S., Dogan, Z. O., Saydam, G.** 2011. Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137(1): 41-47.
- 22) **Lin, W.L., Liang, W.H., Lee, Y.J., Chuang, S.K., Tseng, T.H.** 2010. Antitumour progression potential of caffeic acid phenethyl ester involving p75 (NTR) in C6 glioma cells. *Chem Biol Interact*, 188(3): 607-15.
- 23) **Watabe, M., Hishikawa, K., Takayanagi, A., Shimizu, N., Nakai, T.** 2004. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFκB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem*, 279: 6017-6026.
- 24) **Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J., Klein, C. B., Frenkel, K.** 2011. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer letters*, 308(1): 43-53.
- 25) **Omene, C.O., Wu, J., Frenkel, K.** 2012. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) derived from propolis, a honeybee product, inhibits growth of breast cancer stem cells. *Invest New Drugs*, 30(4): 1279-88.
- 26) **Szliszka, E., Zydowicz, G., Janoszka, B., Dobosz, C., Kowalczyk-Ziomek, G., Krol, W.** 2011. Ethanolic extract of Brazilian green propolis sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *International Journal of Oncology*, 38(4): 941-953.
- 27) **Chuu, C. P., Lin, H. P., Ciaccio, M. F., Kokontis, J. M., Hause, R. J., Hiipakka, R. A., Jones, R. B.** 2012. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the proliferation of human prostate cancer cells through inhibition of p70S6K and Akt signaling networks. *Cancer Prevention Research*, 5(5): 788-797.
- 28) **Patel, S.** 2016. Emerging adjuvant therapy for cancer: Propolis and its constituents. *J Diet Suppl*. 13(3): 245-268.
- 29) **Grunberger, D., Banerjee, R., Eisinger, K., Oltz, E. M., Efros, L., Caldwell, M., Nakanishi, K.** 1988. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia*, 44(3), 230-232.
- 30) **Zubrod, C.G.** 1984. Origins and development of chemotherapy research at the National Cancer Institute. *Cancer Treat Rep*, 68(1): 9-19.
- 31) **Fahy, J.** 2001. Modifications in the "upper" velbenamine part of the Vinca alkaloids have major implications for tubulin interacting activities. *Curr Pharm Des*, 7(13): 1181-97.
- 32) **Goodman, J., Walsh, V.** 2001. *The Story of Taxol*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press.
- 33) **Tansey, E.M.** 2003. *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of An Anti-Cancer Drug* (review). *Perspect Biol Med*, 46(2): 305-7.



- 34) Aisa, Y., Miyakawa, Y., Nakazato, T., Shibata, H., Saito, K., Ikeda, Y., Kizaki, M. 2005. Fucoidan induces apoptosis of human HS-sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and downregulation of ERK pathways. *Am J Hematol*, 78(1): 7-14.
- 35) Le Tallec, L.P., Korwin-Zmijowska, C., Adolphe, M. 1997. Limitations of alginate gels as a culture model for the study of the effects of UVA radiation on human dermal fibroblasts. *Cell Biol Toxicol*, 13(2): 95-102.
- 36) Maruyama, H., Tamauchi, H., Hashimoto, M., Nakano, T. 2003. Antitumor activity and immune response of Mekabu fucoidan extracted from Sporophyll of *Undaria pinnatifida*. *In Vivo*, 17(3): 245-249.
- 37) Chertkov, K.S., Davydova, S.A., Nesterova, T.A., Zviagintseva, T.N., Eliakova, L.A. 1999. Efficiency of polysaccharide translam for early treatment of acute radiation illness]. *Radiats Biol Radioecol*, 39(5): 572-577.
- 38) Csanaky, G., Vass, J.A., Ocsovszki, I., Milosevits, J., Szomor, A., Schmelczler, M. 1995. Changes in adhesion molecule expression and function in Bcell chronic lymphocytic leukaemia after in vitro interferon-alpha stimulation. *Eur J Haematol*, 54(1): 27-33.
- 39) Chen, X. R., Lu, R., Dan, H. X., Liao, G., Zhou, M., Li, X. Y., Ji, N. 2011. Honokiol: a promising small molecular weight natural agent for the growth inhibition of oral squamous cell carcinoma cells. *International journal of oral science*, 3(1): 34-42.
- 40) Shigemura, K., Arbiser, J.L., Sun, S.Y., Zayzafoon, M., Johnstone, P.A., Fujisawa, M. 2007. Honokiol, a natural plant product, inhibits the bone metastatic growth of human prostate cancer cells. *Cancer*, 109(7): 1279-1289.
- 41) Ishitsuka, K., Hideshima, T., Hamasaki, M., Raje, N., Kumar, S., Hideshima, H. 2005. Honokiol overcomes conventional drug resistance in human multiple myeloma by induction of caspase- dependent and -independent apoptosis. *Blood*, 106(5): 1794-1800.
- 42) Battle, T.E., Arbiser, J., Frank, D.A. 2005. The natural product honokiol induces caspase-dependent apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells. *Blood*, 106(2): 690-697.
- 43) Bai, X., Cerimele, F., Ushio-Fukai, M., Waqas, M., Campbell, P.M., Govindarajan, B. 2003. Honokiol, a small molecular weight natural product, inhibits angiogenesis in vitro and tumor growth in vivo. *J. Biol Chem.*, 278(37): 35501-35507.
- 44) Kitade H. 1998. 33rd Congress of the European Society for Surgical Research, 74.
- 45) Team HSIR. 2011. Today's Greatest Alternative Medicines. Baltimore, USA: Health Sciences Institute Research Team.
- 46) Ghoneum, M., Wimbley, M., Salem, F., McKlain, A., Attallah, N., Gill, G. 1995. Immunomodulatory and anticancer effects of active hemicellulose compound (AHCC). *Int J Immunotherapy*, 11(1): 23-28.
- 47) Nangia-Makker, P. Hogan, V., Honjo, Y., Baccarini, S., Tait, L., Bresalier, R. 2002. Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst.*, 94(24): 1854-1862.
- 48) Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Replogle, T.S., Lehr, J. 1995. Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst.*, 87(5): 348-53.
- 49) Jakab, F., Shoenfeld, Y., Balogh, A., Nichelatti, M., Hoffmann, A., Kahán, Z. 2003. A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer*, 89(3): 465-469.
- 50) McCulloch, M., See, C., Shu, X.J., Broffman, M., Kramer, A., Fan, W.Y. 2006. Astragalus-based Chinese herbs and platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 24(3): 419-30.
- 51) Cui, R.L., He, J., Wang, B., Zhang, F., Chen, G., Yin, S. 2003. Suppressive effect of *Astragalus membranaceus* Bunge on chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 51(1): 75-80.
- 52) Lau, B.H., Ruckle, H.C., Botolazzo, T., Lui, P.D. 1994. Chinese medicinal herbs inhibit growth of murine renal cell carcinoma. *Cancer Biother*, 9 (2): 153-61.



- 53) **Baliga, M.S., Meleth, S., Katiyar, S.K.** 2005. Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis-specific mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems. *Clin Cancer Res.*, 11(5): 1918-27.
- 54) **Gao, Y.T., McLaughlin, J.K., Blot, W.J., Ji, B.T., Dai, Q., Fraumeni, J.F.** 1994. Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption. *J. Natl Cancer Inst.*, 86(11): 855-8.
- 55) **Jatoi, A., Ellison, N., Burch, P.A., Sloan, J.A., Dakhil, S.R., Novotny, P.** 2003. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 97(6): 1442-1446.
- 56) **Sun, C.L., Yuan, J.M., Koh, W.P., Yu, M.C.** 2006. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*, 27(7): 1310-5.
- 57) **Singh, R.P., Mallikarjuna, G.U., Sharma, G., Dhanalakshmi, S., Tyagi, A.K., Chan, D.C.** 2004. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance. *Clin Cancer Res.*, 10(24): 8641-8647.
- 58) **Akhtar, R., Ali, M., Mahmood, S., Nath Sanyal, S.** 2014. Anti-proliferative action of silibinin on human colon adenomatous cancer ht-29 cells. *Nutr Hosp.*, 29(n02): 388-392.
- 59) **Cufí, S., Bonavia, R., Vazquez-Martin, A., Corominas-Faja, B., Oliveras-Ferraros, C., Cuyàs, E.** 2013. Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anticancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFRmutant non-small-cell lung carcinoma cells. *Food Chem Toxicol*, 60: 360-368.
- 60) **Ebrahimnezhad, Z., Zarghami, N., Keyhani, M., Amirsaadat, S., Akbarzadeh, A., Rahmati, M.** 2013. Inhibition of hTERT Gene Expression by Silibinin- Loaded PLGA-PEG-Fe₃O₄ in T47D Breast Cancer Cell Line. *Bioimpacts*, 3(2): 67-74.
- 61) **Anderson, P.M., Meyers, D.E., Hasz, D.E., Covalcuic, K., Saltzman, D., Khanna, C.** 1995. In vitro and in vivo cytotoxicity of an anti-osteosarcoma immunotoxin containing pokeweed antiviral protein. *Cancer Res.*, 55(6): 1321-1327.



ORMAN GÜLÜ BALI (DELİ BAL) TOKSİKASYONU

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

1. Orman Güllü

1.1. Botanik özellikleri

Fundagiller ailesi (Ericaceae) kuzey ve güney yarımkürenin ılıman bölgelerinde yayılmış, yaklaşık 128 cinsle temsil edilirler. Genelde çalı ve ağaç şeklinde olup nadiren otsudurlar. Ormangülleri, Çin, Tibet, Burma, Nepal, Yeni Gine, Tropik Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yayılış gösteren 700 türe sahiptir. Yaşam alanları deniz seviyesinden başlayarak 4000 m yüksekliğe kadar çıkmaktadır. Türleri 20 cm ile 30 m arasında değişen çalı ve ağaç formlardan oluşmaktadır. Ormangülleri nem oranı yüksek, organik madde bakımından zengin, derin ve iyi drenaja sahip asidik topraklarda iyi gelişme göstermektedirler (1-3).

Rhododendron, kuzey yarım kürenin büyük bir kısmını kaplayan vasküler bitkilerin en büyük cinslerinden biridir. Ericaceae familyasında bulunan Rhododendron L. 8 subgenera (alt cins) ile 850 den fazla tür içermektedir (4). Bu cinse ait türlerin çoğu Himalaya bölgesinde, Güney Asya ve Malezya'da yer alırken, 155 endemik tür Yeni Gine'de 650 tür ise Çin'de yetişmektedir. Kuzey Amerika ile Avrupa'da bu cinse ait türler gözlenirken KD Avustralya'da sadece iki türünün yayılış gösterdiği tespit edilmiştir (5). Rhododendronlar her dem yeşil, genelde iki yıllık çalı ve ağaçlardır. Yaprak büyüklüğü değişken, alternat linear, tam kenarlı orbikulardır. (6). Indumentum glandular, glandular ya da dallanmış tüylüdür. Çiçekler genelde gruplar halinde rasemöz yada korimbustur. Çiçekler 5-20 stamen içerir, anterler porlu yada nadiren yarıklı, ve 5-12 loküler ovaryum içerir. Meyve kapsüldür ve tohumlar iğ şekilli, elipsoid ya da düzdür. Türkiye'de deniz seviyesinden 3200 m yüksekliğe kadar yayılış gösteren *R.ponticum*, *R.luteum*, *R.ungernii*, *R. smirnovii* ve *R. caucasicum* olmak üzere 5 türü ve bu türlere bağlı 12 taksonu bulunmaktadır. Halk arasında "ağu" (zehir) yada komar olarak adlandırılan orman gülleri Batı Karadeniz'den Doğu Karadeniz'e kadar sahil ormanları veya orman arasındaki açıklıklarda geniş bir yayılışa sahiptir (7, 8).

Türkiye'de yayılış gösteren orman güllü türleri;

Mor çiçekli Orman güllü (*R. ponticum*)

Genel görünüşleri, 10 m'ye kadar boylanabilen çalı şeklindedirler. Habitat olarak kayın ormanları ve ağaç sınırının altına kadarki alanlarda yayılış göstermektedir. Mart-Mayıs aylarında açan çiçekleri, morumsu pembe, bol nektarlı olup, nektar, yaprak ve polenleri toksin içermektedir. Yapraklar, elips ve ters yumurtamsı, yaprak sapı 1-1.5 cm arasındadır. Türkiye'de Kırklareli, Kocaeli, Sakarya, Kastamonu, Zonguldak, Ordu, Giresun, Rize ve Artvin illerinde deniz seviyesinden 2100 m'e kadar olan yüksekliklerde doğal olarak yayılış göstermektedir (8).

Sarı çiçekli orman güllü (*R. luteum*)

Sarı çiçekli orman güllü (*R. luteum*) yaprak döken, 4 m'ye kadar boylanabilen çalı şeklinde bir bitkidir. İbrelili, yaprak döken ormanlar ile eğimli çayırılık alanlarda yetişmektedir. Yaprakları, yumurta yada kılıç şeklinde olup, eylül-ekim ayları arasında açan çiçekleri bol nektarlı ve sarı renklidir. Yaprakları, nektar ve polenleri toksin içermektedir. Türkiye'de Çanakkale, Kastamonu, Sinop, Amasya, Trabzon, Rize ve Balıkesir illerinde deni seviyesinden 2200 m' ye kadar olan yüksekliklerde doğal olarak yayılış göstermektedirler (8).



Foto: Sarı çiçekli orman gülü (Sibel Silici)

Kafkas ormangülü (Rhododendron caucasicum)

Kafkas ormangülü yaprak dökmeyen her dem yeşil, 1 m boyunda aromatik çalılar şeklindedir. Kuzeye bakan yamaçlarda ağaç yetişme sınırının üzerindeki 1830-3000 m’ler arasındaki asitli topraklarda yetişmektedir. Bitki Mayıs- temmuz ayları arasında çiçeklenmekte, çiçekleri parlak krem renkli, yaprakları yumurtamsı, yaprak sapı 1 cm uzunluktadır. Türkiye’de Trabzon, Rize, Artvin ve Kars illerinde yayılış göstermektedir (8).

Pembe çiçekli orman gülü (Rhododendron smirnovii)

Bu ormangülü, yapraklarını dökmeyen, her dem yeşil, 4 m’ye kadar boylanabilen aromatik çalılar görünümündedirler. 850-2300 m arasındaki yüksekliklerde asidik yada bazik zemin üzerinde, Ladin ağaçları altında, kimi zaman diğer orman gülleri ile bir arada yayılış göstermektedir. Haziran-temmuz ayları arasında çiçeklenir, çiçekleri pembe, yaprakları ters yumurtamsı, yaprak sapı 0.8-2.5 cm uzunluğundadır. *R. smirnovii* dünyada sadece Türkiye’de Artvin ve Rize illerinde yayılış gösteren endemik bir türdür (8).

Beyaz çiçekli orman gülü (Rhododendron ungeronii)

Yaprak dökmeyen her dem yeşil, 7 m’ye kadar boylanabilen çalı yada ağaçlar şeklindedir. Bitki, 850-2200 m yüksekliklerde bulunan ladin ve kayın ormanları altında yetişmektedir. Haziran-ağustos ayları arasında çiçeklenmekte, çiçek rengi beyazdan koyu damarlı parlak gül rengine kadar değişmektedir. Yapraklar ters yumurtamsı, yaprak sapı 1-1.5 cm uzunluğundadır. Türkiye’de Artvin ve Rize illerinde doğal olarak yayılış göstermektedir (8).

1.2. Fitokimyasal özellikleri

Quiang vd. (2011) Rhododendron türlerinde çoğunluğu flavonoid ve diterpenlerden oluşan 208 bileşik tanımlamıştır (9). Cinsin değişik türlerinde kaempferol, quercitrin, hyperoside, farrerol ve polystachoside gibi 65 ten fazla flavonoid tanımlanmıştır (10). Çiçeklerin cyanidin, peonidin, azaleatin gibi ntocyanidinleri ve fenollerini içerdiği belirlenmiştir (11).

Bu cinsten bulunan ikinci önemli kimyasal sınıfı diterpenoidlerdir ve 30 dan fazla diterpenoid tespit edilmiştir. Bunların çoğunluğu grayane-type diterpenoidler olup bitkinin



toksitesinden sorumludurlar. Bu bitkilerin yaprak, çiçek ve meyvesinden elde edilen esansiyel yağlar alfa-pinene, beta-pinene, limonene, borneol, myrcene ve p-cymene'dir (12). Bu cinsten izole edilen diğer bileşikler phenol türevleri, bir alkaloid ve lignin, hirsutine, pinoresinol, 4-O-beta-glucopyranoside ve bir beta carotene'dir. Çiçek ve yapraklarda çeşitli karbonhidratlarda tespit edilmiştir (13). Tasdemir vd. (2003), toksik olan iki rhododendron türünün 11 farklı organında HS-SPME bağlı GC-MS kullanarak uçucu bileşikler tespit etmiştir (14). *R. ponticum* yapraklarının n-hexane ekstraktı 14 uçucu bileşik içermiştir; bu bileşikler içinde temel komponentler, tricyclic diterpene 5,15-rosadiene (% 42.8), 2-ethyl hexanol (% 13.3) ve styrene (% 10.0) dir. Yaprakların CH₂Cl₂ ekstraktından ise 8 bileşik izole edilmiştir ve bu bileşikler arasında major bileşik 1-butanol dür. İlginç bir şekilde, mor pembe renkli cezbedici çiçekleri de hoş olmayan bir kokuya sahip olan 1-methyl-2-pyrrolidone en fazla bulunan uçucu iken (% 79.7), bu bileşik yapraklarda tespit edilmemiştir. *R. luteum* türünün n hexane ekstraktının uçucu profili *R. ponticum* 'a benzer bulunmuştur. Ethyl acetate (% 13.3), 6-methyl-5-hepten-2-one (% 11.1), 2-ethyl hexanol ve alpha terpineol major bileşikler olarak tespit edilmiştir. Bitkinin CH₂Cl₂ ekstraktının analiziyle belirlenen 1-butanol, benzyl alcohol ve phenylethyl alcohol bitkide bulunan toplam uçucuların % 82.5'nu oluşturan bileşiklerdir. Çiçeklerde benzyl alcohol, limonene ve p-cymene tespit edilen major bileşiklerdir. Bu araştırmada hidrokarbonlar, alkoller, ester ve ketonlar da belirlenmiştir, ancak grayanotoksin belirlenmemiştir. Çünkü bu diterpenler ısıtma konusunda stabil değildir, düşük basınç uygulaması isterler ve GC analizinden önce türevlendirmeye ihtiyaç duyulur (15).

1.3. Farmakolojik aktiviteleri

Rhododendron cinsi çoğunluğu flavonoid ve diterpenlerden oluşan 200 den fazla bileşik içermektedir. Özellikle flavonoidler; antiinflamatuvar, analjezik, antibakteriyel, antioksidan ve antidiyabetik aktivitesinden, triterpenler; immunomodülatör, antidiyabetik ve sitostatik özelliklerinden diterpenler; toksik, insektisidal ve sitotoksik aktivitelerinden, kumarinler; antibakteriyel, tirozinaz inhibitör ve sitotoksik aktivitesinden fenolik bileşikler ise; antiviral ve immunomodülatör aktivitesinden sorumlu olarak gösterilmişlerdir (16). Rhododendron cinsi çok sayıda flavonoid içermektedir. Flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri iyi bilindiğinden daha çok araştırmalar bu yöne kaymıştır. Spesifik bileşikler göz önünde tutulduğunda ise; flavonoid grubundan hyperoside anti-inflammatuvar etki ve analjezik aktiviteden, quercitrin, rutin ve isoquercitrin anti-inflammatuvar ve analjezik aktiviteden sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Esansiyel yağ komponentleri ile daphnetin ve rhodonetin in vitro antimikrobiyel aktivite gösterirken, daurichromenic acid, rhododaurichromenic acid A güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu cinsin türlerinde tespit edilen ursolic acid, corosolic acid, 23-hydroxyursolic acid ve rhododendric acid in vitro antidiyabetik aktivite gösterirken arjulinik asidin tirozinaz aktivite inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte grayanotoxin, secorhodomolloide B ve ferruginene C 'nin hepatom ve lösemi gibi kanser hücrelerinde selektivite, ve/yada in vitro sitotoksite gösterdiği belirlenmiştir. Rhodojaponin III, rhodomolin A ve rhodomollein I ise insektisidal aktivite gösteren bileşiklerdir (17).

Antiinflamatuvar aktivite

Rhododendron türlerinin yarından fazlası geleneksel tıpta artirit, romatoidal hastalıklar, ve bronşit ile ilgili inflamasyonlara karşı kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların önemli bir kısmı deli bal üretimine bitkisel kaynak oluşturan *R. ponticum* ve *R. luteum* ile ilgilidir. Bir araştırmada, *R. ponticum* yapraklarının etanolik ekstraktı farelerde karagenan indüklü pençe ödemi modeli üzerinde çalışılmıştır (18). Bu araştırmada Indometacin (10 mg/kg) referans olarak kullanılmış, bitki ekstraktı ise 500 mg/kg dozda verilmiştir. Verilen ekstrak bu dozda herhangi bir gastroülserojenik etki göstermemiş, güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir. Daha sonra araştırmacılar *R. ponticum* yapraklarının etil asetat ekstraktlarından anti



inflammatuar etkiden sorumlu olduğunu düşündükleri hyperoside, quercitrin, isoquercitrin gibi bileşikler izole etmişlerdir. Bu bileşikler daha önceki araştırmalardaki kullanıların test modelinde % 26.8-30.7 oranında inhibisyon gösterirken, TPA indüklü kulak ödemi modelinde % 32.8-44.7 oranında inhibisyon göstermiştir. Bu bileşiklerden en güçlü olanın flavonolün glikozitler olduğu rapor edilmiştir (18).

Anti-nosiseptif aktivite

R. ponticum'un (500 mg/kg) etanol ekstraktının farelerde benzoquinone indüklü abdominal konstriksiyon modelinde anti-nosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir (18). Araştırmacılar bitkinin etil asetat ekstraktından izole ettikleri hyperoside 4, quercitrin ve isoquercitrin'in güçlü analjezik bileşikler olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bileşiklerden hyperoside ve isoquercitrin 97.31 mg/kg dozda % 25.8 inhibitör etkiye sahipken, quercitrinin 65.24 mg/kg dozda % 29.9 inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Nitekim, *R. ponticum*'dan hyperoside bileşiğini izole edildiği, antinflamatuvar ve analjezik etki gösterdiği daha önceki araştırmalarda da gösterilmiştir (19). Bu bileşiğin aynı zamanda nöron kültürlerinde nöroprotektif ve antiapoptotik etki gösterdiği de rapor edilmiştir (20, 21).

Anti-mikrobiyel aktivite

R. luteum çiçeklerinden elde edilen esansiyel yağın *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri üzerine moderate etki gösterdiği belirlenmiştir (22).

Antiprotozoal ve anti-viral aktivite

Rhododendron türlerinin *Leishmania donovani* ve *Plasmodium falciparum*'a karşı antiprotozoal etki gösterdiği tespit edilmiştir (23). Miltefosine (IC₅₀=0.103 ug/mL)'nin standart olarak kullanıldığı bir araştırmada, *R. luteum* ile endemik bir tür olan *Rhododendron x sochadzea* Charadze & Davlianidze yapraklarının kloroform ekstraktı IC₅₀ değeri 2.3 ve 4.5 ug/mL konsantrasyonda Alamar Blue testinde leişmenisidal etki göstermiştir. Artemisin (IC₅₀=0.0027 ug/mL) standart olarak kullanıldığı başka bir araştırmada, *R. luteum*, *R. ponticum*, *R. smirnowii* Trautv., *Rhododendron x sochadzea* Charadze & Davlianidze, *R. ungerii* Trautv. ekstraktlarının antiplasmodiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (23).

Asetilkolinesteraz inhibitör aktivite

Alzheimer hastalığının patogenezi, beyindeki nörotransmitter acetylcholine seviyesindeki yoksunluk olarak bilinmektedir. Asetilkolin eseraz inhibitörleri asetilkolin yıkımını önlemekte bu nedenle Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır. 1 mg/mL *R. ponticum* ve *R. luteum* ekstraktı AChE aktivitesini % 93 ve 76 oranında inhibe etmiştir (24).

1.4. Rhododendron türlerinin geleneksel tıpta kullanımı

Etnomedikal Rhododendron türlerinin çoğu geleneksel Çin tıbbında artirit, akut ve kronik bronşit ve astım tedavisinde kullanılmıştır (25). *R. dauricum* ve *R. molle* Çin farmakopesinde soğuk algınlığı, migren, düşme kaynaklı yaralanmalarda gelişen ağrı ve şişlik ile inatçı stubborn tinea'da kullanılmak üzere yerini almıştır (26). Hindistan'da *R. arboretum*, *R. anthopogon*, *R. campanulatum* ve *R. lepidotum* ayurvedik tedavide kullanılan Rhododendron türleridir (6). Bu bölgede özellikle *R. arboretum* çiçekleri dizanteri, dyspepsia, diyare, burun kanaması için tavsiye edilmektedir (27). Japonya'nın kuzeyinde Rhododendron cinsine ait türler dismenorea ve kolit tedavisinde kullanılırken, Sibiry'a da eksternal olarak diş tedavisinde, eklem ağrısında kullanılırken böcek kovucu olarak kullanımı da vardır (17). Kore'de *R. brachycarpium* en çok araştırılan Rhododendron türü olup, diyabet, artirit, baş ağrısı ve hipotansiyon tedavisinde kullanılmıştır (28). *R. aureum* bitkisinin yaprakları Kore ve Uzak



Doğu, ile Rusya'da erupsiyon, romatoid artirit, kusma, diyare tedavisi ile diüretik olarak kullanılmıştır (29). Tibet'te geleneksel phyterapide *R. anthopogon* ve *R. anthopogonoides*'in yaprak ve çiçekleri inflamasyon, akciğer ve cilt hastalıklarında kullanılmaktadır (30). *R. caucasicum* yaprakları Kafkaslarda narkotik ve diaforetik olarak kullanılmaktadır (31). Kuzey Amerika'da bu cinsin türleri yaygın olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. *R. calendulaceum* romatik ve kadın hastalıkları tedavisinde, *R. maximum* analjezik ve antiromatik olarak, *R. albiforum* soğuk algınlığı, gastrointestinal hastalıklar, cilt problemleri boğaz ağrısı için *R. viscosum* narkotik olarak ve *R. tomentosum* dan elde edilen çay tonik olarak kullanılmakta, Kanada'da ise *R. groenlandicum* antidiyabetik ajan olarak kullanılmaktadır (32, 33).

Avrupa'da ise özellikle Almanya'da *R. ferrugineum* yaprakları romatizma, hipertansiyon, kas ağrısı ve metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (34). Bu bitkinin yaprak, çiçek ve galleri, diüretik, üriner antiseptik, antidiyaretik, yara iyileştirici ve ekspektoran olarak önerilmektedir (31). Romanya'da *R. kotschy* romatik ve akciğer hastalıkları, öksürük için kullanılırken, Türkiye'de *R. luteum* ve *R. ponticum* yaprakları fitoterapide kullanılmaktadır. Özellikle *R. luteum* Sweet yaprakları diüretik, analjezik, romatizmal ağrılar, fungal ayak enfeksiyonları için *R. ponticum* L. yaprakları ise ödem, soğuk algınlığı, diş ağrısı, romatizmal ağrılar, diüretik, fungal ayak enfeksiyonları ve narkotik amaçlı kullanılmaktadır (35).

Avusturya halk tıbbında da Rhododendron türlerinin kullanımı oldukça yaygındır. Bitkiden solunum sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner sistem rahatsızlıklarında faydalanılmakta, *R. ferrugineum* yaprakları mesane rahatsızlıkları, gut ve romatizmaya karşı çay olarak önerilmektedir (35).

2. Grayanotoxin

2.1. Kimyasal yapısı

Toksinlerin kimyasal yapısı ve toksiteleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir araştırmada, Hikino vd. (1967) incelenen toksinler arasında en basit yapıya Grayanotoksin III'ün sahip olduğunu bildirmişlerdir. Rhodojaponin IV'nin LD₅₀ değeri 1.31 olarak belirlenirken, moleküler yapıya bakıldığında; grayanotoksin III'ün 2 C pozisyonuna bir hidroksil grubu girdiği ve bu kimyasal yapı farklılığının toksik etkiyi biraz düşürdüğü rapor edilmiştir. Grayanotoksin III'ün 3 β pozisyonuna bir hidroksilin gelmesi ise toksite oluşumu için kritiktir (3 deoxy grayanotoksin III LD₅₀ >100), onun dehidrjenasyonu ile grayanotoksin V (LD₅₀>100) ve 3 α konfigürasyonuna konversiyonda 3-epi grayanotoksin (LD₅₀ >100) oluşmakta ve toksitede belirgin düşme gözlenmektedir. Bununla birlikte grayanotoksin III 3 β hidroksil aldığı Rhodojaponin III olmaktadır ve artan bir toksite görülmektedir (LD₅₀: 0.40). Yine, grayanotoksin III teki 10 hidroksilin dehidrasyonu olan grayanotoksin II de toksitenin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde 14β hidroksil için bir acetoxyl in yer değiştirmesi (grayanotoksin III---- grayanotoksin I ile rhodojaponin III ----IV) toksiteyi önemli oranda azaltmaktadır. Özetle, toksinlerin C zincirleri toksite gelişimine büyük oranda katılmaktadır ve 11 α yada 12 β- hidroksil biyolojik aktivitenin ortaya çıkmasını bloke etmektedir. Kimyasal yapı ve aktivite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, grayanotoksin III'ün β oryantasyonunda hidroksiller toksiteye büyük oranda katkıda bulunurken grayanotoksin III'ün α konfigürasyonunda olanlar sadece az aktivite göstermekte, ilave hidroksiller ise yüksek toksitenin ortaya çıkmasını engellemektedir. Grayanotoksinler için LD₅₀ GTX I, II ve III için : 1.31 mg/kg, 26,10 mg/kg ve 0.84 mg/kg iken GTXVI: 0.83 mg/kg, GTX VII: 12.37 mg/kg, GTX VIII:12.63 mg/kg GTXV >100 mg/kg GTX XI: >100 mg/kg GTX XII: >100 mg/kg olarak belirtilmektedir (36).

Grayanotoksinler içerisinde en toksik olanın GTX IV olduğu bunu ise onu GTX III'ün takip ettiği rapor edilmiştir (36).



Grayanotoxinin etki mekanizması

Bütün hücrelerde membran boyunca potansiyel farkı (iç tarafta negatif) bulunmaktadır. Hücre dışı sıvıda sodyum (Na^+) konsantrasyonu potasyum (K^+) konsantrasyonundan 30-40 kat daha fazladır. İyonların hücre içi ve dışında eşit olmayan dağılımı ile lipofilik membranlardan hidrofilik iyon geçişlerinin iyon kanalları ile kontrol edilmesi, dinlenme membran potansiyelinin oluşmasını sağlar. Dinlenme sırasında sinir hücre membranının K^+ geçirgenliği, uyarı durumunda ise Na^+ geçirgenliği geçici olarak 600 kat artar. Bir akım veya ekzitatör nörotransmitter ile uyarılan sinirde membran potansiyeli (-70mV), eşik potansiyel değerine (-45mV) azalır ve voltaja duyarlı Na^+ kanalları açılır. Na^+ hücreye alındığı zaman aksonal membrandaki komşu bölge depolarize olarak uyarılır ve Na^+ kanallarının açılması sağlanır. Na^+ girişi ile membran potansiyeli pozitif (+30 mV) olur ve aksiyon potansiyeli akson boyunca yayılmaya başlayarak en uç noktaya kadar iletilir ve bir diğer sinir hücresine aktarılır. Sodyum kanalları aksiyon potansiyelini başlatan sodyum permeabilitesinde voltaja bağımlı artıştan sorumlu transmembran proteinleridir (37).

Sodyum kanalları $\beta 1$ $\beta 2$ ve $\beta 3$ alt birimleriyle birlikte 260 kDa luk α alt ünite içeren bir pora sahiptir. Bu α alt ünite her biri 6 transmembran segmenti ile internal ve eksternal polipeptid loplari ile bağlantılı bir girinti segmenti içeren (S1-S6) 4 homolog domeyn içerir (I-IV) (38). S4 segmenti pozitif yüklüdür ve elektrik alanının etkisi altında dışarı taşıyan sodyum kanallarının voltaja bağımlı aktivasyonunu başlatan voltaj sensörü olarak iş görür. İnaktivasyon ise III ve IV domeynleriyle bağlantılı kısa intraselüler düğüm aracılığıyla olmaktadır. S5 ve S6 arasındaki membran düğümleri porun dış bölgesini ve iyon seçici filtreyi oluşturur (39).

Sodyum kanalları spesifik reseptör bölgelerine bağlanarak kanal fonksiyonunu güçlü bir şekilde değiştiren çeşitli nörotoksin grupları için, moleküler bir hedeftir. Farklı nörotoksinler kullanılarak voltaja bağımlı sodyum kanalları üzerinde 6 farklı reseptör bölge tanımlanmıştır. Nörotoksinler reseptör bölgedeki lokasyonları ve fonksiyonel etkilerine bağlı olarak 3 e ayrılmaktadır: por bloke eden toksinler, membrana gömülü reseptör bölgelerindeki geçişi etkileyen nörotoksinler, ekstraselüler reseptör bölgelerinden geçişi etkileyen toksinler. Yağda çözünebilir özellikle grayanotoksinler (Ericaceae familyasında Rhododendronlar ve diğer üyeler), veratridine alkaloidleri (Liliaceae familyasında), acotinine (*Acotinum napellus* bitkisinden) ve batrachotoxin (Kolombiya kurbağası *Phyllobates aurotaenia* derisinden) reseptör bölgesi 2 ye bağlanırlar. Bu toksinler tercihen sodyum kanalları aktive olmuş durumdayken bağlanır ve sodyum kanalı inaktivasyonunun blokuna yol açan allosterik bir mekanizmayla dinlenme membran potansiyelinde kalıcı aktivasyona sebep olur ve daha çok negatif potansiyel için aktivasyonun voltaj bağımlılığını değiştirirler (40). GTX, Na kanalına yalnızca açık durumda bağlanırken, BTX'in yavaş inaktive edilmiş Na kanallarını değiştirebildiği ve veratridinin voltaja bağlı modifikasyon sergilediği rapor edilmiştir (41). Nörotoksinlerin sodyum kanalları üzerine moleküler mekanizması üzerine çalışmalar bu durumun por bloku, geçişin indirek allosterik modülasyonu ve voltaj sensörü tuzaklama şeklinde olduğunu göstermiştir (42). Sodyum kanallarının 2 ve 5 nörotoksin reseptör bölgelerinde iş gören yağda çözünür toksinler, kanal fonksiyonunun allosterik modulatorleridir. Bu toksinler por yada voltaj sensörlerinden farklı bir bölgeye bağlanırlar ve indirek allosterik interaksiyon boyunca sodyum kanallarının açık durumda olmasını destekler. Toksinler sodyum kanallarının kalıcı aktivasyonun sağlanmasında kısmen ya da tamamen agonist rol oynar ve bu etki alloterik bir modele kantitatif olarak uyum sağlar. Bu modelde toksinler aktive olmuş sodyum kanallarına yüksek afinite göstererek bağlanırlar ve böylece aktive olmuş duruma yönelik konformasyonel dengeyi değiştirirler. Bunu destekleyen bir başka görüşe göre ise; bu toksinlerin pleiotropik etkileriyle ilgilidir; aktivasyonun negatif yön değiştirmesi, inaktivasyonun bloku ve bazı durumlarda iyon geçirgenliğinin değişmesi şeklindedir. Yukarda bahsedildiği gibi bu toksinler sodyum kanallarının transmembran segmentlerinden oluşan



reseptör bölgelerine bağlanırlar. Bağlanma olduğunda, bitişik homolog domeynler arasında olduğu gibi homolog domeynlerde de transmembran segmentlerinin interaksiyonlarını değiştirir bu da voltaj bağımlı aktivasyonun, onun inaktivasyona bağlantısına ve bazı durumlarda iyon geçişinin değişmesiyle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (43, 44).

Grayanotoxin içeren *Rhododendron* türleri

Rhododendron cinslerinin kimyasal yapısının incelendiği bir derlemede *R. molle* (GTX I ve III), *R. decorum* (GTXI,IV ve XXI), *R. yedonense* (GTXI), *R. brachycarpum* (GTX I), *R. prezwalskii* (GTXI) ve *R. oveodoxa* (GTX I ve IV) (45), *R. simsii* (GTXI) (46), *R. thomsonii* (GTX I) ve *R. maximum* ile *R. aureum* (GTX I) (47) içerdikleri belirlenmiştir. Bu nedenle *Rhododendron* cinsine ait bu türlerin intoksikasyon için potansiyel oldukları bildirilmektedir.

Deneyisel çalışmalar

Hikino vd. (1976) Ericaceae familyası bitkilerinde bulunan 36 toksinin farelerde toksitesini çalışmışlardır (48). Bunlardan LD₅₀ değeri 1 mg/kg i.p. den küçük olanlar; asebotoxin III rhodojaponin III, asebotoxin I, deacetyllyoniatoxin, rhodojaponin V, grayanotoxin IV, ve grayanotoksin III (azalan toksiteye göre) olarak tespit edilmiştir. Toksinlere farelerin gösterdiği reaksiyonlar çok farklı bulunmamıştır, bunlar; torsiyon, spazm, başın arkaya doğru çekildiği torticollis durumu (retrocollis) ve çeşitli derecelerde lokomotif ataksia olarak rapor edilmiştir (48).

Rhododendron bitkilerinde bulunan ana toksik bileşik grubu kollektif olarak grayanotoksinlerdir ve ilk defa Plugge ve de Zaayer tarafından 1889 yılında izole edilmiştir (49). Bu toksinler aynı zamanda andromedotoksin, asetilandromedol ve rodotoksin olarak adlandırılmaktadır (50). Günümüze dek, 18 GTX rapor edilirken *Rhododendron*da bulunan temel toksik bileşikler grayanotoxin I (GTX I), grayanotoxin II (GTXII) ve grayanotoxin III (GTX III) tür. Toksisite bakımından GTX III >GTXI>GTXII dir (50). GTX ler hücre membranındaki sodium kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin geçişine engel olan nörotoksinlerdir. GTX I ve GTX III bunun için ideal form iken GTX II değildir. *Rhododendron*daki temel toksik izomer grayanotoxin III (GTXIII) iken diğer toksinler grayanotoxin I ve grayanotoxin II daha düşük miktarda bulunurlar. GTXI de toksik iken GTX II daha az toksiktir. (50). Farelerde. i.p. LD₅₀ değerleri GTX I için 1.28 ve GTX III için 0.908 mg/kg bulunmuştur. GTX II ise farelerde toksik bulunmamış LD₅₀ değeri 4 mg/kg olarak tespit edilmiştir (51).

Ericaceae familyası bitkilerinde bulunan 36 toksinin farelerde toksitesini çalışılmıştır. Bunlardan LD₅₀ değeri 1 mg/kg i.p. den küçük olanlar; asebotoxin III rhodojaponin III, asebotoxin I, deacetyllyoniatoxin, rhodojaponin V, grayanotoxin IV, ve grayanotoksin III (azalan toksiteye göre) dir. Bu toksinler 20 g ağırlığındaki farelere 1 ml süspansiyon halinde enjekte edilmiştir. Toksinlere farelerin gösterdiği semptomlar çok farklı bulunmamıştır; torsiyon, spazm, başın arkaya doğru çekildiği torticollis durumu (retrocollis) ve çeşitli derecelerde lokomotif ataksia. İncelenen toksinler arasında en basit yapıya sahip olanın grayanotoksin III olduğu bildirilmiştir. (48). Bazen isimlendirmede karışıklık yaşanmaktadır. GTX I için andromedotoxin, acetyl andromedol ve rhodotoxin kullanılırken GTX II ($\Delta^{10(18)}$ -andromedenol, anhydroandromedol) ve GTXIII (andromedol) olarak isimlendirilmektedir ve bu bileşikler Ericaceae familyası bitkilerinden izole edilmektedir (52, 53). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, GTX II nin herhangi fizyolojik bir etkiye sahip değilken, GTX III ün hipotensif etkisi gözlenmiştir (54).

Nishikawa vd. (1989) tarafından GTX III ratlara 0.8 ile 2.8 mg/kg dozda verilmiştir. Ratlara GTX III verildikten bir saat sonra karaciğer ve böbrek fonksiyonları için serumda biyokimyasal testler ile bu dokularda patolojik gözlemler yapılmıştır. GPT (glutamic- pyruvic transaminase), guanaz ve lösin aminopeptidaz aktiviteleri, total protein, 163lbümin, kreatinin,



urik asit, ve K konsantrasyonları önemli oranda artmıştır. Kolin esteraz aktivitesi ile bilirubin, üre, lipoperoksid, kolesterol, trigliserid, Na ve Cl konsantrasyonları önemli oranda farklılık göstermemiş, ratların karaciğer ve böbreklerinde patolojik değişiklikler gözlenmemiştir (55).

Yapılan bir araştırmada i.p. LD₅₀ değerleri (%95 güven aralığında) GTX I için 1.28 (1.11-1.49) GTX III için 0.908 (0.805-1.03) ve GTX II için 4 mg/kg bulunmuştur. Ölüm GTX I ve III alımından 20 dk içinde görülmüş, gözlenen klinik semptomlar; nefes darlığı, periyodik kolonik konvulsiyon, lordoz, paraliz ve sedasyondur. Ölüm ise solunum yetersizliği sebebiyle gerçekleşmiştir. Solunumun durmasından sonra otopsi yapılan hayvanlarda ventriküler fibrilasyon görülürken, GTX II nin toksik etkisi gözlenmemiştir (51). GTX-II nin mitojenik etkisinin incelendiği araştırmada, 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonda kültüre alınmış insan lenfosit kültürlerinde test edildi. (Kontrol Mİ: 6.01±1.97, 10⁻⁴ GTXII Mİ: 7.02 ±2.00 ve 10⁻³ GTXIII Mİ: 9.76±1.97 bulundu). Bu araştırmada kültüre alınmış insan lenfositlerinin mitotik aktivitesi üzerine GTX-II stimüle edici etki göstermiştir ve bu etki potasyum iyonlarının voltaj kapısından dışarı hareketinin blokajına atfedilmiştir (56). Başka bir araştırmada ratlara 3 ay boyunca her gün birinci gruba 0.075 mg/kg GTX-I ikinci gruba 0.15 mg/kg GTX-I ve üçüncü gruba SF verilmiş 3 ayın sonunda idrar (urin) analizi (lökosit, ürobilinojen, protein, pH, kan, keton, glukoz, nitrit) seviyelerine bakılırken, sakrifiye edilen ratlardan alınan kan örneklerinde GPT (glutamic pirüvik transaminaz), γ -GT (γ glutamil transferaz), LDH (laktat dehidrogenaz izoenzimleri, transferrin, ceruloplasmin, ve total protein konsantrasyonları belirlenmiştir. Araştırma sonucunda GTX lerin zayıf subkronik toksite oluşturduğu bilgisine benzer şekilde (57) iki farklı dozda GTX akut bir etkiye sahip bulunmamış, kronik GTX alımı vücut ağırlığında azalma, proteinuria, hematuria, yüksek GPT ve LDH seviyelerine sebep olurken, yüksek doz GTX grubunda 2 ratın ölmesi kronik GTX alımının genel toksik etkisi olarak görülmüştür. Araştırmada kronik GTX-I alımı azalmış serum total protein seviyesi ile birlikte proteinüri ve hematuri ile karakterize edilen nefrotoksite ile düşük ürün keton cisimcikleri ile serum GPT ve LDH4 aktivitelerinde yükselmeye karakterize edilen hepatotoksiteye neden olmuştur. Ancak histopatolojik bir değişiklik gözlenmemiştir (58). Kurbağalar üzerinde yapılan bir araştırmada ise araştırmacılar GTX-I içeren deli balın kasılma gücündeki azalmayı önleyerek kas yorgunluğunu geciktirdiğini belirlemiş ve bu etkiyi intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışla açıklamışlardır (59). Ratlarda yapılan bir başka araştırmada kontrol grubuna SF verilirken 2, 3 ve 4. Gruplara 200, 400 ve 800 ug/kg GTX-III verilmiş, GTX-III enjeksiyonundan sonra kan basıncı ve kalp atışı elektrofizyolojik data kazanma sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. GTX-III alan gruptaki hayvanlar GTX III enjeksiyonundan sonraki deneysel periyot boyunca hipotansif atak (90 dakikalık deneysel periyot boyunca ortalama 4 hipotansif atak) geçirmiştir. GTX-III grupları arasında hipotansif atak sayısı bakımından doza bağlı önemli farklılık gözlenmemiştir. Araştırma zehirlenmenin şiddeti ile sindirilen toksin miktarı arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (60).

Ratlarda bradikardiyi indüklemesi ve solunum depresyonu oluşturmasıyla GTX in solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, ve periferik sinir sistemi üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada GTX in bradikardiyak etkisi bilateral vagotomy ile gösterilmiş, bradikardinin etkisinin nervus vagus ve onun ekstansiyonu üzerine olduğu bildirilmiştir. Ayrıca GTX zehirlenmesinin bradikardi ve solunum depresyonu nonspesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin verilmesiyle düzelmiştir (61).

Araştırmacılar kasılmaların nöronal uyarım üzerine GTX in direk etkisi mi yoksa hipotansiyonla birleşen hipoksianın bir sonucu mu olduğu sorsuna cevap aramışlardır. Epileptiform aktivite modelinde GTX epileptiform aktivitede ani artan (spike) frekans ve amplitüde düşüşe sebep olmuştur (62).

Ventromedial hipotalamus (VHM) taki nöronlar vücut homeostazisi ve davranışların regüle edilmesinde önemli rol oynar. Özellikle VHM nöronları otonom sinir sisteminin aktivitesini kontrol eder. VMH nöronları hem γ -amino butirik asit (GABA)-erjik hem de



glutamate –erjik inervasyonunu alır, ve bu sinaptik girdiler VMH nöronlarının aktivitesini regüle eder. VMH nöronlarının aktivasyonu ratlarda düşen kan basıncı ve kalp atışı hızını kapsayan dolaşım sisteminin supresyonundan sorumludur (63). Deli bal zehirlenmesinin semptomlarından bazıları kolinerjik toksik sendrom olarak gösterilmekte ve atropine yada diğer kolinerjik ajanlarla tedavi edilebilmektedir. GTX intoksikasyonu Na kanallarının kalıcı aktivasyonu ile birleşmektedir, ve GTX toksikasyonunun semptomları otonom sinir sisteminin disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir araştırmada GTX' in VMH nöronlarında uyarıcı ve inhibitor presinaptik sinir terminallerinden hem spontan hem uyarılmış glutamate ve GABA salınımı üzerine etkisi incelenmiştir (64). Bardikardi ve düşük tansiyon GTX intoksikasyonunun temel semptomlarıdır. VMH nöronlarında GTX tarafından indüklenen GABA ve glutamate salınımının artışı GTX intoksikasyonunun otonomik semptomlarına atfedilmiştir. Çalışmada GTX'in sadece postsinaptik membranı uyarmadığı presinaptik sinir terminallerini de uyardığı ve bu transmitter salınımının artmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (65). Silici vd. (2014)'nin araştırmalarında ratlara GTX ve ormangülü verildikten sonra kan kalp, akciğer, testis, epididimis, dalak ve beyin örneklerinde MDA, CAT, SOD ve GSH-Px gibi antioksidan parametreler değerlendirilmiş ve balın yüksek konsantrasyonlarda oksidan etkili olabileceği bildirilmiştir (66). Araştırmacı ve ekibi, ratlara akut GTX ve deli bal verilmesinden sonra böbreklerdeki biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri de incelemişlerdir. 1 g/kgbw ormangülü balının herhangi toksik bir etki göstermediği rapor edilmiştir (67). 2018 yılında yayımlanan bir araştırmada ise ratlara farklı dozlarda GTX III verilmesinin akut ve kronik etkileri değerlendirilmiştir (68).

3. Orman gülü (Rhododendron balı, deli bal, kumar balı, acı bal, tutan bal) balı

Kaynaklara bilinen ilk biyolojik savaş olarak geçmiştir; tarihi kaynaklarda belirtildiğine göre; Romalı askerlerin perslerden kaçarken (M.Ö. 434-354) Doğu Karadeniz bölgesinde yedikleri bal anlatıcının ifadesiyle şu şekildedir: “ az yiyenler sarhoş gibiydiler, mideleri bulandı ve sersemleştiler, çok yiyenler ise bir çılgın gibiydiler. Bir güne kalmadan askerlerin bir kısmı uyanamadı bir kısmı ise hiç bir iz bırakmaksızın ayağa kalktılar. Yine de bu bizim bozguna uğramış görüntümüzü değiştirmedir” şeklinde Xenophon tarafından hikaye edilmektedir (69).

Deli bal ile ilgili araştırmaların bir kısmı balın kimyasal yapısı, GTX içeriği ve medikal faydalı özellikleri üzerine yoğunlaşırken bir kısmı da zehirlenme üzerine vaka bildirimleri ile ilgilidir.

1990 yılında Trabzondan toplanan bal örneklerinde hem rhododendron poleni hem de GTX tespit edilirken Rize balında her ikisi de rastlanmamıştır (70). Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda Pulewka (1948) GTX-I I Scott et al. (1971) GTX II ve III'ü, Karakaya (1977) ise Trabzon'dan aldığı deli bal örneklerinde 1970 ve 1976 yıllarında GTX I ve GTX III'ü tanımlamıştır (51,71,72).

Silici vd. (2010) Karadeniz Bölgesinden topladıkları 50 bal örneğinin polen analizi yapılmış ancak sadece 14 bal örneği % 45 in üzerinde (predominant) polen içermiştir. Bunun sebebi Citrus, Tilia, Lavandula ve Rhododendron gibi büyük boyutlu polenler balda “under represented” (beklenilenin altında) olarak ifade edilmektedir. Toplam fenolik madde içeriği 0.24-141,83 mgGAE/100 g/bal arasında değişirken, antioksidan aktivite 12.76-80.80 mgAAE/g bal ve antiradikal aktivitesi % 2.30-90.73 arasında değişiklik göstermiştir. *S. aureus*, *A. hydrophila*, *L.monocytogenes*, *B. subtilis*, *M. smegmatis* ve *S. typhimurium* ormangülü ballarına orta düzeyde sensivite gösterirken en yüksek aktivite *P. aeruginosa*, *P.mirabilis* suşlarına karşı gözlenmiştir. Ancak *B. cereus*, *E.coli* O157:H7 ve *Y. enterocolitica* en dirençli mikroorganizmalar olarak belirlenmiş, bal örnekleri *C. albicans* ve *S. cerevisia* mayalarına karşı da aktivite göstermemiştir (73). Deney hayvanlarında deli balın kan glukozu ve kan lipid değerlerin etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı çalışmada, STZ indüklü hayvanlarda kan



glukozu ve kan lipidi seviyesi önemli oranda düşmüştür. Araştırmacılar bu etkinin, M2 muskarinik reseptörler ya da parasempatik sinir sistemi tarafından stimüle edilerek pankreataki Langerhans adacıklarının insulin salgılamasına atfetmişlerdir (74). Deli balın kimyasal yapısı ile ilgili bir diğer çalışmada, Silici vd. (2008) Karadeniz Bölgesinden topladıkları 12 multifloral 8 ormangülü balını Atomik absorpsiyon spektrometresi kullanarak Cu, Cd, Pb, Co, Cr, Ni, Al, Se, Zn, Mn, Fe, K, Ca, ve Mg yönünden incelenmiş Al, Mn, Fe ve K bakımından multifloral ballardan daha zengin olduğu tespit edilirken ağır metal seviyeleri sınırların altında tespit edilmiştir (75). Silici vd. (2010)'nin araştırmasında Karadeniz Bölgesi'nden temin edilen 14 Rhododendron balında karakterize edilen uçucu bileşikler arasında özellikle organik asitler, fenoller, ketonlar ve alkoller mevcuttu. Bal örneklerinde toplam 72 bileşik tespit edildi, bu bileşiklerden 1,2 benzendikarboksilik asit, tributil fosfat, stearik sit, propanoik asit, benzen, etilenfenil asetat ve benzofenon Rhododendron balının spesifik floral orijin markörleri olarak belirlenmiştir (76). Silici ve Karaman (2014) tarafından Türkiye'de Rhododendron ve honeydew ballarından oluşan 25 bal örneğinde LC-APCI-MS kullanılarak aminoasit analizi yapıldı. Rhododendron ballarında aspartik asit, lisin ve arjinin bu balda en çok tespit edilen ve markör olarak kullanılabilecek aminoasitler olarak belirlenmiştir (77).

Trabzon (Sürmene), Artvin (Arhavi) ve Trabzon (Çaykara) illerinden toplanan bal örneklerinde rhododendron polenleri tespit edilmiş, daha sonra balların kimyasal analizde (TLC) GTX I ve II içerdikleri tespit edilmiştir, miktarlarının ise yaklaşık olarak aynı olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu bileşikleri hem *R. ponticum* ve *R. flavum* bitkilerinin yaprak ve çiçeklerinde hem de bu bitkilerin etrafında yer alan arılıklardan alınan ballarda rastlandığını bildirmişlerdir (78).

Ertürk ve ark (2009) orman gülü çiçeklerinden üretilen deli bal ve orman gülü türlerinin (*R. ponticum*, *R. luteum* L., *R. smirnovii* L. ve *R. caucasicum*) çiçek ve yaprakları özütlerinin antibakteriyel (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus licheniformis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*) ve antifungal (*C. albicans*) aktiviteleir test edilmiştir. *R. caucasicum* çiçek, *R. ponticum* yaprak ve çiçek ile *R. smirnovii* yaprak özütleri en yüksek antibakteriyel ve antifungal aktiviteyi göstermiştir (79).

Bal zehirlenmesi vakaları belli bir bölgeye özgü değildir. Amerika'da bal zehirlenmeleri ile ilgili kayıtlar oldukça eskidir ve New Jersey, Virginia, North Carolina ve Florida eyaletlerinde kaydedilen bal zehirlenmesi kayıtları dağ defnesi bitkisinden elde edilen bal ile ilgilidir (80). Yeni Zelanda'da toksik bal raporları Bay of Plenty (Yeni Zelanda'da Kuzey adalarının kuzeyinde) bölgesinden olup 100 yıl öncesine uzanmaktadır. Üç çalışmada hastaların baş dönmesi, karın ve baş ağrısı ile kusma şikayetlerini dilde sertleşme ve konvulsüyon izlemiştir. Hastalarda koma ve hafıza kaybı en çok kaydedilen semptomlar olup ölüm vakaları da oluşmuştur. Yeni Zelanda'da toksinin kaynağı uzun yıllar bir sır olarak kalsa da sonraki yıllarda bir çalı formunda oldukça zehirli ve "tutu" adında bir bitki olan olan *Coiaria* ile diğer doğal zehirli bitkiler *Rangiora* (*Brachyglottis repanda*) ve buttercup (*Ranunculus rivularis*) alternatif bitkiler olarak rapor edilmiştir. *Coriaria* bitkisinde bulunan bir toksin olan tutinin hidrokssillenmiş bir türevi olan hyenanchin tanımanırken diğer tanımı yapılamayan toksin mellitoksin olarak adlandırıldı. (81).

Bal zehirlenmesi, diğer isimleri Rhododendron zehirlenmesi yada deli bal zehirlenmesi olarak bilinmektedir. Deli bal zehirlenmesi Rhododendron türü bitkilerin çiçeklerinden beslenen arılar tarafından oluşturulan balın yenmesiyle meydana gelir. Bugüne kadar bu zehirlenme durumu ile ilgili vakaların büyük çoğunluğu Türkiye'dendir. Özellikle kardiyovasküler etkileri ile öne çıkan bu zehirlenme işlem görmemiş ve doğrudan üreticiden alınan balların yenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Belirtiler 1-2 saat sonra ortaya çıkmakta 24 saat içerisinde ise düzelmektedir. GTX düşük dozlarda kalpte kolinerjik etkilerle birlikte bradikardi



ve hipotansiyon yaparken yüksek dozlarda sürrenal medulladan epinefrin salgılatarak taşikardi ve hipertansiyon oluşturmaktadır. Solunum sisteminde ise düşük dozlarda düzensizlik ve derinlikte azalma, yüksek dozlarda solunum hızlanması ve solunum depresyonu yapabilmektedir. Sinüs bradikardisi ile başvuran bir hastada anamnez çok önemli bir yer tutar. Özellikle altta yatan herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan (özellikle b-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler) sinus bradikardili hastalarda anamnez esnasında mutlaka bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır. Yaşlı hastalarda ve sodyum kanal blokerleri kullanan hastalarda ölüme yol açabildiği bildirilmektedir (82).

Bal arılarının *Rhododendron* türü bitkilerden nektar toplarken polen toplamaları ile ilgili bilgi yok denecek kadar azdır. *R. aureum* bitkisinin tozlaştırıcıları ile ilgili yapılan bir araştırmada çiçeklenme sezonunda *Bombus* arıları ve sineklerin sezon sonunda ise yoğun olarak *bombus* arılarının bu çiçekleri tozlaştırıcı olarak ziyaret ettikleri belirlenmiştir (83).

Deli bal yörede arıcılar tarafından üretilmekle ve lokal marketlerde satılmaktadır. Ülkemizde ticari olarak etiketli bir bal bulunmamaktadır. Yöre insanları tarafından çok uzun yıllardan beri kullanılan bal için tüketildikten sonra serin bir yerde birkaç saat dinlendikten sonra herhangi bir sorun yaşamadıklarını bildirmektedirler. Nitekim vaka bildirimleri de GTX lerin metabolize edildiğini ve hızlı bir şekilde atıldığını, hastaların saatler içinde tekrar normal bilince sahip olup ve iyileştiğini, kan basıncı ve kalp ritmi 2-9 saat arasında normale döndüğünü göstermektedir. Doza bağlı olarak semptomların ortaya çıkması birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişebilmektedir. Tedavi görmeyenlerde ise belirti ve semptomların 24 saat içinde kaybolduğu bildirilmektedir (84). Tedavi semptomatiktir. Semptomları ortadan kaldıracak en iyi yöntem parasempatik aktiviteyi baskılamaktır. Bunun en etkili yöntemi ise antimuskarinik etkidir ve bilinen en iyi antimuskarinik atropindir. Atropin major semptomları kronikleşmediği takdirde iz bırakmadan gidermektedir. Atropin kullanımın kontraendike olduğu durumlara çok dikkat edilmelidir. Kusturma ve lavaj önem kazanmaktadır. Kronikleşmiş bradikardi ve yetersiz kalp eksitasyonu vakalarında eksternal kalp pili kullanılabilir. Hastaların bir kısmı yoğun bakım ünitelerine gönderilmektedir. Bu durum yoğun bakımda yer ve personel sıkıntısı yaratabilmektedir. Doğru teşhisle kalp hastalıklarından ayırt edilmesi yanlış tedavinin önüne geçilir hem de gecikmeden bal zehirlenmesinde acil müdahale yapılmış olur.

Onat ve ark (1991) tarafından albino ratlara bal özütü intraserebroventriküler ve intraperitoneal enjekte edildi. (i.p. dozlar ise 50 mg, 1 mg ve 5g/kg), 1 ve 5 g/kg ve 50 mg i.c.v. de dozda bal enjeksiyonu bariz bradikardi ve solunum depresyonu gösterirken 50 mg i.p. bal verilen ratlarda görülmemiştir (61). Bilateral vagotomize edilen ratlarda GTX kontamine bal özütü bradikardik bulunmamıştır. GTX in bradikardik etkisinin periferdeki vagal stimülasyon aracılığıyla olduğu bildirilmiştir.

Klinik gözlemler deli bal zehirlenmesi ile kolinerjik toksidromlarına benzediğini gösterse de biyokimyasal olarak farklılık göstermektedir (85). Kolinerjik toksidromlarda etki mekanizması sinir sistemindeki kolinesteraz enzimi inhibisyonu ile ilgilidir. Kolinerjik toksinler aktif AChE bölgesinde serine amino-asetona kovalent bağlanarak enzimin geri dönüşümsüz baskılanmasına neden olmaktadır. Enzimin baskılanması neuromuscular asetil kolin (ACh) birikimine neden olmaktadır ve bu durum postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna sebep olmaktadır. Muskarinik bölgeler üzerindeki bu etki, genelde sürekli halde halbuki nikotinik etkili bölgeler üzerine ilk olarak stimülatör etki daha sonra hiperpolarizasyon blokun sebep olduğu supresif etki görülmektedir. Deli bal zehirlenmesinde, inhibisyon sadece muskarinik reseptörler üzerinedir, halbuki kolinerjik zehirlenmede hem muskarinik hem de nikotinik reseptörler etkilenmektedir. Sonuç olarak, deli bal zehirlenmesinin etkileri periferik sinir sistemi üzerineyken, kolinerjik zehirlenme hem periferik hem de merkezi sinir sistemini etkilemektedir (85).

4. Deli bal zehirlenmesi ile ilgili vaka bildirimleri



Silici ve Atayoğlu'nun 2015 yılında Food and Chemical Toxicology dergisinde yayımlanan araştırmalarında 1989 yılından 2015 yılına kadar yapılan deli bal zehirlenmesi ile ilgili vaka bildirimleri derlenmiş 1003 vaka bulgusu değerlendirilmiştir (86). Yaklaşık 26 yıllık vaka bildirimleri değerlendirildiğinde zehirlenmenin daha çok erkeklerde (%73.98) ve 15-64 yaşlarda olduğu, en çok zehirlenme vakalarının 1989-2014 tarihleri arasında rapor edildiği belirlenmiştir. Bildirimi yapılan 1009 vakanın 746 'sı erkek (%74.13) ve 261 'I kadındır (25.87). Yaş aralıkları ise % 0.78'i 0-14 yaş grubunda, %96.70'i 14-65 yaş grubunda ve % 2.52' si ise 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir. Hastaların hikâyesi sorgulandığında, tüketilen bal miktarı değişkendir, bir çay kaşığından 10 yemek kaşığına kadar değişebilmektedir. Bu değer en az 5 g en çok 300 g şeklinde rapor edilmiştir.

Bal zehirlenmesi ile oluşan yaygın şikâyetlerin baş dönmesi (% 21.39), bulantı (% 17.47), kusma (% 12.95), halsizlik (% 10.04), bulanık görme (% 8.03), sinkop (% 5.32) olduğu, EKG sonuçlarının SB: 155 (% 67.10), CAVB: 16 (% 6.93), NR: 14 (% 6.06), AVB: 15 (% 6.49) şeklinde olduğu tespit edilmiştir. 1003 vakanın değerlendirilmesi sonucu zehirlenme sonucu ölüm vakası görülmediği ve hastaların yaygın olarak 0.5 (% 24.49) ve 1 mg (% 25.51) atropine ile salin (iv fluid) 29 (% 29.59) ile tedavi edildiği ve genelde 24 saatte iyileşmenin görülerek taburcu edildiği belirlenmiştir. Bal zehirlenmesinin teşhis ve tedavisinin iyi anlaşılması hem etkin ve erken tedavi için hem de gereksiz tedavi masraflarının yapılmaması için önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

- 1) **Metcalf, C.R., Chalk, L. 1989.** Anatomy of the dicotyledons, Systematic anatomy of the leaf and stem. Vol 1. 2 nd ed. Clarendon Press, Oxford.
- 2) **Heywood, V.H. 1985.** Botanic gardens and taxonomy—their economic role. Bull Bot Survey India, 25: 134–147.
- 3) **Suzuki, M., Ohba, H. 1988.** Wood structural Diversity Among Himalayan Rhododendron, Iowa Bulletin n.s., 9(4): 317-326.
- 4) **Heywood, V. H., Brummitt, R. K., Culham, A., Seberg, O. 2007.** Flowering plant families of the world.
- 5) **Stevens, P.F. 1978.** Rhododendron L. In: Flora of Turkey and the East Aegean Islands (davis P.H.ed.) Edinburgh university press. Edinburgh, UK, 6: 90-94.
- 6) **Bhattacharyya, D. 2011.** Rhododendron Species and Their Uses with Special Reference to Himalayas – a Review. Assam University Journal of Science & Technology, 7(1), 161-167.
- 7) **Terzioğlu, S., Merev, N., Anşin, R. 2001.** A study on Turkish Rhododendron L. (Ericaceae) Turkish Journal of Agriculture and Forestry, 25: 311-317.
- 8) **Davis, P.H., 1978.** Flora of Turkey and the East Aegean island. Rhododendron L. (ed. P.F. Stevens), Edingurgh, 6: 90-94.
- 9) **Quiang, Y., Zhou, B., Gao, K. 2011.** Chemical constituents of plants from the genus Rhododendron. Chemistry & Biodiversity, 8: 792-815.
- 10) **Hu, M., Xiao, P.G. 1989.** HPLC scanning determination of 6 flavonoids in 166 Rhododendron species. Acta Pharmaceutica Sinica, 24(12): 923-931.
- 11) **De Loose, R.** Nieuwe cultivar op kompost van Azalea indica L.: een bonte sport van cv. De waele's favorite bekommen door bestraling. Verbondsnieuws Belg. Sierteelt, 18 (4): 125-129.
- 12) **Tamas, M., Ciupe, R. 1974.** Volatile oil from Rhododendron kotschyi. Farmacia, 22: 49-56.
- 13) **Louis, A., Petereit, F., Canigoeral, S., Hensel, A. 2009.** Phytochemical characterisation of the leaves of Rhododendron ferrugineum. Planta Medica, 75 (09): 1550-1557.
- 14) **Tasdemir, D., Brun, R., Perozoo, R., Dönmez, A.A. 2005.** Evaluation of antiprotozoal and plasmodial enoyl-ACP reductase inhibition potential of turkish medicinal plants, 19(2): 162-166.
- 15) **Terai, T., Tanaka, S. 1993.** Gas chromatographic determination on grayatoxins. Chem Express, 8: 381-384.



- 16) Harborne, J.B., Williams, C.A. 1971. Leaf survey of flavonoids and simple phenols in the genus *Rhododendron*. *Phytochemistry*, 10(11): 2727-2744.
- 17) Popescu, R., Kopp, B. 2013. The genus *Rhododendron*: an ethnopharmacological and toxicological review. *J Ethnopharmacol*, 147: 42- 62.
- 18) Erdemoğlu, N., Küplei, E., Yeşilada, E. 2003. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(1):123-129.
- 19) Rylski, M., Duriasz-Rowinska, H., Rewerski, W. 1979. The analgesic action of some flavonoids in the hot plate test. *Acta Physiol Pol*, 30: 385-388.
- 20) Zhang, S., Chen, F., Peng, S., Ma, W., Korpelainen, H., Li, C. 2010. Comparative physiological, ultrastructural and proteomic analyses reveal sexual differences in the responses of *Populus cathayana* under drought stress. *Proteomics*, 10, 2661-2677.
- 21) Hu, J., Wang, Z., Guo, Y. Y., Zhang, X. N., Xu, Z. H., Liu, S. B., Zhao, M. G. 2009. A role of periaqueductal grey NR2B-containing NMDA receptor in mediating persistent inflammatory pain. *Molecular pain*, 5(1), 71.22.
- 22) Usta, A., Yaylı, B., Kahrınman, N., Karaoğlu, S.A., Yaylı, N. 2012. Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil from the Flower of *Rhododendron luteum* Sweet. *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 24, No. 5.
- 23) Tasdemir, D., Dönmez, A.A., Çalı, I., Rüedi, P. 2004. Evaluation of biological activity of Turkish plants. Rapid screening for the antimicrobial, antioxidant, and acetylcholinesterase inhibitory potential by TLC bioautographic methods” *J.Pharm Biol*, 42 (4-5), 374-383.
- 24) Orhan, I., Şener, B., Choudhary, M.I., Khalid, A. 2004. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of some Turkish medicinal plants” *J. Ethnopharm*, 91: 57-60.
- 25) Zhao, B., Yin, Z.F., Xu, M., Wang, Q.C. 2012. AFLP analysis of genetic variation in wild populations of five *Rhododendron* species in Qinling Mountain in China. *Biochem. Syst. Ecol*, 45: 198-20.
- 26) **Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China (PPRC). 2010.** 3 volumes China.
- 27) Uniyal, S.K., Singh, K.N., Jamwal, P., Lal, B. 2006. Traditional use of medicinal plants among the tribal communities of Chhota Bhangal, Western Himalaya. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2: 14.
- 28) Choi, Y.S., Jang, I.S., Kim, B.H., Kwon, N.Y., Kim, J.D., Lee, M.Y., et al. 2002. A case of severe bradyarrhythmia after ingestion of *Rhododendron brachycarpum*. *Korean Circulation Journal*, 32: 268-270.
- 29) Kim, C., Kim, D.S., Lee, H.W., Ahn, Y.M., Uhm, J.H. 2008. A case of grayanotoxin intoxication presenting with mental changes and vomiting. *Korean Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 11: 223-225.
- 30) Guleria, S., Tikku, A.K., Singh, G., Vyas, D., Bhardwaj, A. 2011. Antioxidant activity and protective effect against plasmid DNA strand scission of leaf, bark, and heartwood extracts from *Acacia catechu*. *Journal of Food Science*, 76: C959-C964.
- 31) Sreevidya, N., Mehrotra, S. 2003. Spectrophotometric method for estimation of alkaloids precipitable with Dragendorff's reagent in plant materials. *J AOAC*, 86(6): 1124-27.
- 32) Jhonson, B.J., Miller, G.H., Fogel, M.L., Magee, J.W., Gagan, M.K., Chivas, A.R. 1999. 65,000 Years of Vegetation Change in Central Australia and the Australian Summer Monsoon. *Science*, 284, 1150-1152.
- 33) Tam, T.W., Liu, R., Arnason, J.T., Krantis, A., Staines, W.A., Haddad, P.S., Foster, B.C. 2009. Actions of ethnobotanically selected Cree anti-diabetic plants on human cytochrome P450 isoforms and flavin-containing monooxygenase 3. *J Ethnopharmacol*, 29;126(1): 119-26.
- 34) Louis, A., Petereit, F., Lechtenberg, M., Deters A., Hensel, A. 2010. Phytochemical characterization of *Rhododendron ferrugineum* and in vitro assessment of an aqueous extract on cell toxicity. *Planta Medica*, 76 (14); 1550.
- 35) Erdemoğlu, N., Akkol, E.A., Yeşilada, E., Çalı, I. 2008. Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Rhododendron ponticum* L. leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 172-178.



- 36) **Hikino, H., Ito, K., Ohta, T., Takemoto, T.** 1969. Stereostructure of rhodojaponin I, II and III, toxins of *rhododendron japonicum*, and asebotoxin III, toxin of *peris japonica*. *Chem Pharm Bull*, 17, 1078.
- 37) **Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.** 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500-544.
- 38) **Catterall, W.A., Trainer, V.L., Baden, D.G.** 1992. Molecular properties of the sodium channel: a receptor for multiple neurotoxins. *Bull Soc Pathol Exot*, 85: 481–485.
- 39) **Noda, M., Suzuki, H., Stühmer, W.** 1989. A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II. *FEBS Lett*, 259: 213–216.
- 40) **Narahashi, T.** 1986. Modulators acting on sodium and calcium channels: patch-clamp analysis. *Adv Neurol*, 44: 211–224.
- 41) **Yuki, T., Yamaoka, K., Yakehiro, M., Seyama, I.** 2001. State-dependent action of grayanotoxin I on Na⁺ channels in frog ventricular myocytes. *The Journal of physiology*, 534(3): 777-790.
- 42) **Ceste`le, S., Catterall, W.A.** 2000. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*, 82(9–10): 883–892.
- 43) **Khodorov, B.I., Revenko, S.V.** 1979. Further analysis of the mechanisms of action of batrachotoxin on the membrane of myelinated nerve. *Neuroscience*, 4: 1315–1330.
- 44) **Catterall, W. A.** 1980. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. *Annual Review of Pharmacology und Toxicology*, 20: 15-43.
- 45) **Quiang, Y., Zhou, B., Gao, K.** 2011. Chemical constituents of plants from the enus *Rhododendron*. *Chemistry & Biodiversity*, 8(5): 792-815.
- 46) **Poon, W.T., Ho, C.H., Kip, K.L., Lai, C.K., Cheung, K.L., Sung, R.Y.T., et al.** 2008. Grayanotoxin poisoning from *Rhododendron simsii* in an infant. *Hong Kong Medical Journal*, 14: 405–407.
- 47) **Wood, H.B., et al.** 1954. Andromedotoxin. “A potent hypotensive agent from *Rhododendron maximum*”. *Journal of the American Chemical Society*, 76: 5689-5692.
- 48) **Hikino, H., et al.** 1976. Structure activity relationship of Ericaceous toxins on acute toxicity in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 35: 303-310.
- 49) **Plugge, P.C., de Zaayer, H.G.** 1989. Andromedotoxin. *Am J Pharm*, 61.
- 50) **Wong, J., Youde, E., Dickinson, B., Hale, M.** 2002. Report of the rhododendron feasibility study. School of Agricultural and Forest Sciences University of Wales, Bangor Bangor Gwynedd LL57 2UW UK.
- 51) **Scott, P.M., Coldwell, B.B., Wilberg, G.S.** 1971. Grayanotoxins. Occurrence and analysis in honey and a comparison of toxicities in mice. *Food and Cosmetics Toxicology*, 9: 179–184.
- 52) **Takemoto, T., Nishimoto, Y., Meguri, H., Katayama, K.** 1955. On the identity of rhodotoxin, andromedotoxin, and grayanotoxin I. *J pharm Soc*, 75, 1441.
- 53) **Tallent, W.H., Riethof, M.L., Horning, E.C.** 1957. Studies on the occurrence and structure of acetylandromedol (andromedotoxin) *Journal of the American Chemical Society*, 79: 4548–4554.
- 54) **Tallent, W.H.** 1964. The products of treatment of acetylandromedol and 10-deoxyacetylandromedol with cupric sulphate in acetone. *J org Chem*, 29: 2756.
- 55) **Nishikawa, Y., Fukumoto, K., Tetsumi, T., Katai, M., Meyuri, H.** 1989. Effects of grayanotoxin-III on liver function and renal functions in Rats. *Yakagaku Zasshi*, 109: 340-343.
- 56) **Aşçıoğlu, M., Cücer, N., Ekecik, A.** 1998. Effect of grayanotoxin II on in vitro mitotic activity on human lymphocytes. *The Juornal of International Medical Research*, 26: 140-143.
- 57) **Hikino, H., Ohizumi, Y., Konno, C., Hashimoto, K., Wakasawa, H.** 1979. Subchronic toxicity of ericaceous toxins and *Rhododendron* leaves. *Chem Pharm Bull*, 27: 874-879.
- 58) **Aşçıoğlu, M., Özesmi, Ç., Doğan, P., Öztürk, F.** 1996. Effects of Chronic Grayanotoxin-I Administration on Hepatic and Renal Functions in Rats. *Tohoku J Exp Med*, 179: 47-53.
- 59) **Aşçıoğlu, M., Özesmi, Ç.** 1996. Effects of grayanotoxin-I on threshold intensity and compound action potential of frog sciatic nerve. *J Physiol Pharmacol*, 47: 342-349.
- 60) **Türkmen, S., Karagöz, Ü., Gündüz, A., Türedi, S., Akça, M., Yıldırım, M.** 2013. The dose-dependent effect of grayanotoxin on the cardiovascular system. *Turk J Med Sci*, 43: 700-705.



- 61) **Onat, F.Y., Yegen, B.C., Lawrence, R., Oktay, A., Oktay, S.** 1991. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health*, 9(1): 3-9.
- 62) **Gunduz, A., Aydın, M., Akça, M., Türkmen, S., Türedi, S., Erryığit, U., Cansu, A., Yıldırım, M.** 2012. Is grayanotoxin directly responsible for mad honey poisoning-associated seizures. *Turk J Med Sci*, 42(6): 1086-1092.
- 63) **Takenaka, K., Sasaki, S., Uchida, A., Fujita, H., Nakamura, K., Ichida, T., Itoh, H., Nakata, T., Takeda, K., Nakagawa, M.** 1996. GABAB-ergic stimulation in hypothalamic pressor area induces larger sympathetic and cardiovascular depression in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 9(10 Pt 1): 964-72.
- 64) **Kim, S.E., Shin, M.C., Akaike, N., Kim, C.J.** 2010. Presynaptic effects of grayanotoxin III on excitatory and inhibitory nerve terminals in rat ventromedial hypothalamic neurons. *Neurotoxicology*, 31: 230-238.
- 65) **Zushi, S. H. I. G. E. K. A. Z. U., Miyagawa, J., Yamamoto, M. A. S. A. O., Kataoka, K. A. T. S. U. K. O., Seyama, I. S. S. E. I.** 1983. Effect of grayanotoxin on the frog neuromuscular junction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226(1), 269-275.
- 66) **Silici, S., Yonar, M.E., Şahin, H., Atayoğlu, T., Özkök, D.** 2014. Analysis of grayanotoxin in Rhododendron honey and effect on antioxidant parameters in rats. *Jurnal of Ethnopharmacology*, 156(28): 155-161.
- 67) **Silici, S., Doğan, Z., Şahin, H., Atayoğlu, T., Yakan, B.** 2016. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4): 3300-3309.
- 68) **Doğanyığit, Z., Silici, S., Demirtaş, A., Kaya, E., Kaymak, E.** 2018. Determination of histological, immunohistochemical and biochemical effects of acute and chronic grayanotoxin III administration in different doses in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-13.
- 69) **Lampe, K.F.** 1988. Rhododendrons, Mountain laurel, and mad honey. *JAMA*, 259(13): 2009.
- 70) **Aşçıoğlu, M., Özemi, Ç.** 1995. Grayanotoxin content of honey samples from Black Sea Region of Turkey. *Hamdard Medicus*, 38: 42-47.
- 71) **Sahin, H., Turumtay, E. A., Yildiz, O., Kolayli, S.** 2015. Grayanotoxin-III detection and antioxidant activity of mad honey. *International journal of food properties*, 18(12), 2665-2674.
- 72) **Karakaya, A.E.** 1977. Grayanotoxin content of the toxic honey and research on its relation with the Rhododendron species. *J Fac Pharm Ankara*, 7: 111-115.
- 73) **Silici, S., Sağdıç, O., Ekici, L.** 2010. Total phenol, c content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of rhododendron honeys. *Food Chemistry*, 121: 238-243.
- 74) **Öztaşan, N., Altinkaynak, K., Akçay, F., Göçer, F., Dane, Ş.** 2005. Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 29: 1093-1096.
- 75) **Silici, S., Uluzlu, O.D., Tüzen, M., Soylak, M.** 2008. Assessment of trace element levels in Rhododendron honeys of Black Sea Region, Turkey, *Journal Of Hazardous Materials*, 156: 612-618.
- 76) **Silici, S.** 2010. Characterization of volatile compounds of rhododendron honey. *Mellifera*, 10(19): 17-23.
- 77) **Silici, S., Karaman, K.** 2014. Chemometric approaches for the characterization of Turkish rhododendron and honeydew honeys depending on amino acid composition, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 37: 864-877.
- 78) **Silici, S., Sarioğlu, K., Doğan, M., Karaman, K.** 2014. HPLC-DAD analysis to identify the phenolic profile of rhododendron honeys collected from different regions in turkey, *International Journal of Food Properties*, 17: 1126-1135.
- 79) **Ertürk, Ö., Pehlivan-Karakas, F., Pehlivan, D., Nas, N.** 2009. The Antibacterial and antifungal effects of Rhododendron derived mad honey and extracts of four Rhododendron species. *Turk J Biol*, 33: 151-158.
- 80) **Love, J.L.** 1990. Toxic honey- a New Zealand story. *Analytical Proceedings*, Vol 27: 87-89.
- 81) **Palmer-Jones, T.** 1965. Poisonous honey overseas and in new Zealand. *N. Z. Med J*, 64: 631-637.



- 82) **Choi, Y.S., Jang, I.S., Kim, B.H., Kwon, N.Y., Kim, J.D., Lee, M.Y., et al.** 2002. A case of severe bradyarrhythmia after ingestion of *Rhododendron brachycarpum*. *Korean Circulation Journal*, 32: 268–270.
- 83) **Hirao, A.S., Kameyama, Y., Ohara, M., Isagi, Y., Kudo, G.** 2006. Seasonal changes in pollinator activity influence pollen dispersal and seed production of the alpine shrub *Rhododendron aureum* (Ericaceae). *Molecular Ecology*, 15: 1165-1173.
- 84) **Demir Akca, A.S., Kahveci, F.O.** 2012. An indispensable toxin known for 2500 years: victims of mad honey. *Turk J Med Sci*, 42 (Sup2): 1499-1504.
- 85) **Gunduz, A., Suleyman, T., Ayaz, F.A.** 2011. The poisonous content of “mad honey”: gyanotoxin. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 95-96.
- 86) **Silici, S., Atayoğlu, A.T.** 2015. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. *Food Chem Toxicol*, 86: 282-90.



İNFERTİLİTEDE ETKİLİ İKİ ARI ÜRÜNÜ: ARI SÜTÜ VE APILARNİL

Doç. Dr. Abdullah Demirtaş
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, Kayseri

Prof. Dr. Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri
sibelsilici@gmail.com

Dr. Berkan SARI
Gazi Üniversitesi Hastanesi, Ankara

Dünya çapında seksen milyon insanın çocuk sahibi olamamaktan etkilendiği bildirilmektedir (1). Üreme dönemindeki çiftlerin yaklaşık % 15'inde infertilite problemi görülmektedir (2). Çiftlerdeki infertilitenin % 25-40'ının oligospermi ve/veya astenospermi gibi erkek faktörüne bağlı olduğu tahmin edilirken, daha güncel yayınlarda erkek faktörü oranının % 50'lerde olduğu, her 20 erkekten birinin subfertiliteden etkileneceği belirtilmektedir (3).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO), peroksinitrit gibi serbest oksijen ürünlerinin (ROS), spermatozoada fazla miktarda bulunmasının, erkek infertilitesiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (4). ROS'la ilişkili sperm hasarının, infertile erkeklerin % 30-80'inde önemli katkısı olan bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (5). Oksidatif stres, antioksidan savunma sisteminde azalma ve/veya ROS'un aşırı üretimi sonucu oluşmakta ve bu oksidatif stres lipidleri, proteinleri ve DNA'yı hedef alarak, mitokondrial aktivite ve sperm motilitesini azaltmakta, paternal genomlarda hasar oluşturmaktadır (6). Varikosel ve testiküler torsiyon gibi hastalıklar, spermde DNA hasarı ve düşük motiliteye yol açan oksidatif stresle ilişkili sık görülen diğer durumlardır (7). Yaşam tarzı modifikasyonunun yanı sıra; vitamin C, vitamin E, beta- karoten gibi diyetel önlemlerin oksidatif stres yoğunluğunu azaltarak erkek üreme potansiyelini geliştirebileceği öne sürülmüştür (8).

Aerobik solunumun hücresel düzeydeki en önemli çelişkilerinden biri, oksijenin enerji üretimi için gerekli olmasının yanı sıra ROS üretimine yol açması nedeniyle zararlı olabilmesidir. ROS seviyesi, vücut antioksidan savunma sisteminden baskın olduğu zaman oksidatif stress oluşmaktadır. Oksidatif stres, yükselen ROS seviyeleriyle birlikte hücrelerde, dokularda ve organlarda harabiyet oluşturabilmektedir (9). Aslında ROS'lar normal fertilizasyon için gerekli, spermin kapasitasyon, hiperaktivasyon ve spermoosit füzyonu gibi birçok fizyolojik sürecinde önemli rol oynayan serbest radikallerdir (10). Ancak; aşırı ROS üretimi, lipid peroksidasyonu, motilite kaybı ve DNA hasarı yoluyla sperm disfonksiyonuna neden olmaktadır. Böylelikle erkek üreme sisteminde birçok patolojik süreci başlatabilmektedir.

Spermatozoa oksidatif strese duyarlıdır; çünkü spermatozoanın sitoplazmik defansif bariyerleri yoktur. Bununla birlikte, sperm plazma membranı, ROS saldırısıyla zedelenmeye oldukça yatkın çoklu doymamış yağ asitleri içerirler (11). Bunlar; normalde maddelerin membrandan füzyon yoluyla geçişi ve sperm motilitesi için gerekli akışkanlığı sağlamaktadır. Aşırı ROS üretimi, poliansature yağ asidi varlığında lipid peroksidasyonu adını verdiğimiz bir çeşit kimyasal reaksiyon zinciri başlatırlar (12). ROS, aynı zamanda DNA'da mutasyon, delesyon yoluyla genetik hasar oluşturabilirler. Hücre ve dokulara oksidatif stresin indüklediği zararı bloke etmek zordur; çünkü ROS'lar hücresel aerobik metabolizma ile sürekli üretilmektedir (13).

Semende ROS'un iki ana kaynağı bulunur; lökositler ve immatür spermatozoa (14).



Bunlar içinde lökositin, primer ROS kaynağı olduğu düşünülmektedir. Çoğunluğu nötrofil ve makrofajlardan oluşan lökositler, aşırı ROS üretiminin yol açtığı sperm disfonksiyonuyla ilişkilidirler (15). Spermatozoanın ROS üretimi daha çok sitoplazmik damlacıkların sızmasıyla sonuçlanan, spermatogenez sırasında meydana gelen bir defektle gerçekleşmektedir. İmmatür spermatozoa ve ROS üretimi arasında, sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyen güçlü bir pozitif korelasyon meydana gelmektedir (16). ROS üretiminin iki ana alanı; mitokondri ve sperm plazma membranıdır. Mito- kondrinin, solunumun güç merkezi olması nedeniyle ROS üretiminin büyük kısmı, NAD bağımlı oksidoredüktaz yolağıyla burada gerçekleşmektedir. Buna karşılık, sperm plazma membranı, ROS üretimini NADP bağımlı oksidaz sistemiyle gerçekleştirmektedir (17).

Seminal plazma ve spermatozoa, oksidatif strese karşı oldukça etkin bir dizi koruyucu antioksidan mekanizmaya sahiptirler. Seminal plazma; superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi bir takım yüksek molekül ağırlıklı enzimatik antioksidan içerirler. Bu enzimlerdeki eksikliğin sperm DNA hasarına ve erkek infertilitesine neden olduğu gösterilmiştir (18).

Seminal sıvı aynı zamanda askorbik asit, alfa tokoferol, piruvat, glutatyon, L- karnitin, taurin ve hipotaurin gibi seminal antioksidan kapasitenin büyük kısmını oluşturan enzimatik olmayan antioksidanları içerir. Bunun yanı sıra; seminal plazmanın değişik oranlarda oksidatif strese karşı etkili olduğu öne sürülen ürat, piruvat, albumin, melatonin, beta-karoten ve ubiquinol içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca, prostaglandin D2 sentaz gibi lipokalinlerin, lipid peroksidaz ürünlerini ayırarak oksidatif hasara karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (19). Serbest radikallerin başlattığı oksidatif strese karşı ana koruyucular, antioksidanlardır. Antioksidanlar koruyucu ve süpürücü olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Önleyici antioksidanlar, yeni ROS oluşumunu önleyen metal bağlayıcı proteinler gibi yapılar iken; süpürücü antioksidanlar önceden oluşmuş ROS' u ortadan kaldıran bileşenlerdir.

Çoğunluğunu demir oluşturmak üzere transizyon metal iyonları, yüksek reaktif özellik gösteren OH üretimine katılırlar. Bu iyonlar peroksidleri, peroksil ve alkoksil radikallerine ayırtıran lipid peroksidasyonunu uyarırlar. İnsan semenin de bulunan transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin gibi metal bağlayıcılar, sperm plazma membranının bütünlüğünü koruyan lipid peroksidasyonunu kontrol ederler (20). D-penisilamin, 2,3-dimerkaptopropan sülfonat ve 2,3-dimerkaptosüksinimik asit gibi in vitro bileşenlerin, yardımcı üreme teknikleri sürecindeki sperm kalitesinde artış gösterdiği belirtilirken, Wroblewski ve ark. Sperm D-penisilaminle inkübasyonunda sperm motilitesinde belirgin artış gözlemiştir (22). Çinkoyla yer değiştirme özelliği olan kadmiyum, spermatogenezde toksik etki gösterebilmektedir. Metallotionin, kadmiyuma bağlanarak vücuttan atılmasını sağlar ve spermatogenez, spermatozoanın maturasyonu ve kapasitasyonunu geliştirmektedir (23).

Diyetsel antioksidanlar, insan antioksidan koruyucu sisteminin önemli bir parçasını teşkil ederler. Günlük olarak tükettiğimiz meyve ve sebzeler, çeşitli antioksidanların potansiyel kaynağını oluştururlar. Erişkin bir erkek için günlük 60 mg vitamin C önerilirken, vitamin E gereksinimi 50-800 mg kadar değişebilmektedir. Karotenoidler ve selenyum, vitamin E ile sinerjistik çalıştığı için, diyetle günlük 70-1000 mikrogram düzeyinde alınmalıdır (24). Oksidatif stres, aynı zamanda medikal ilaç olarak alınabilen zincir kırıcı özellikteki vitamin C ve vitamin E ile de sınırlanabilmektedir. Hücre dışı sıvıda bulunan ve en büyük zincirkıran antioksidanlardan biri olan vitamin C; hidroksil, süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerini nötralize eder ve sperm aglütinasyonunu önler (5). Bunun yanı sıra, vitamin E'nin geri kazanılmasına yardımcı olmaktadır (25). Nitekim infertil hastalarda seminal plazmada vitamin C miktarının düştüğü gösterilmiştir (21). C vitaminin flavonoidlerle kombinasyonunun, her iki bileşenin etkinliğini artırdığı belirtilmektedir (26). Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin, alfa-tokoferol bileşenini koruduğu ve lipid peroksidasyonunun başlamasını geciktirdiği belirtilmektedir. Quersetin ve ksantomol diyetle alınan önemli flavonoidlerdendir. Temel zincir



kıran antioksidan olan vitamin E, hücre membranı içerisinde yer alır ve H_2O_2 'yi nötralize ederek lipid peroksidasyonuna karşı plazma membranını korur. Çapraz kesişen randomize bir çalışmada, 600 mg/gün oral alınan vitamin E'nin sperm fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (27). Selenyum, glutatyon peroksidaz sentezi için gerekli bir bileşen olmakla birlikte vitamin E ile sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Keskes-Ammar ve ark. yaptığı bir çalışmada, 3 ay boyunca oral yolla alınan 225 mg/gün dozda selenyum ve 400 mg/gün vitamin E'nin seminal plazmada malondialdehid konsantrasyonlarını belirgin azalttığı ve sperm motilitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (28). Beta-karoten ve likopen gibi karotenoidler antioksidan koruyucu sisteminin önemli bileşenini oluştururlar. Betakarotenler, lipid peroksidasyonuna karşı plazma membranını korumaktadırlar. Likopenin domateslerde bol miktarda olduğu belirtilmekte birlikte, günlük 5-10 mg alımı önerilmiştir (29). Lipid peroksidasyonunu önlemede ve oksijen artıklarını süpürmede likopenin beta-karotene göre 2 kat, vitamin E'ye göre 10 kat daha potent olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (29). Glutatyon, vücutta en fazla bulunan antioksidan olmakla birlikte; oksidatif hasara karşı lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri korumaktadır. Glutatyon peroksidazı oluşturmak için vitamin E ve selenyum ile birleşirler. Plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada; 20 infertil erkeğe 2 ay boyunca 600 mg glutatyonun intramusküler enjeksiyonu uygulanmış ve glutatyon tedavisinin özellikle ileri hareketlilikte olmak üzere sperm motilitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (30).

Koenzim Q-10 (CoQ-10) spermde vitamin E döngüsünü sağlamakta ve enerji üretimine katılmaktadırlar. İnfertil 32 erkekte yapılan bir çalışmada CoQ-10'un seminal sıvı ve plazmada H_2O_2 oluşumunu inhibe ettiği belirtilmektedir (31). Yapılan bir başka çalışmada ise; astenozoospermik 22 semen örneğinde 50 Mm CoQ-10 ile inkübasyonun, sperm motilitesinin önemli ölçüde arttığı in vitro gösterilmiştir (32).

Çinko ve bakır, enzimatik bir antioksidan olan süperoksid dismutazı oluşturan önemli metallerdir. Bu enzimlerin optimal fonksiyonlarının sürdürülmesi için yeterli miktarda alımı gereklidir. Günlük ortalama alımı çinko için 12,3 mg, bakır için 900 mg olarak tahmin edilmektedir. ROS oluşumuna yol açabileceği için fazla miktarda alınmamasına dikkat edilmelidir. İnsanlarda yapılan herhangi bir çalışma olmamakla birlikte, in vitro deneysel hayvan çalışmalarında bu metal iyonlarının fazla verilmesinin DNA kırılmalarına yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte insanlarda seminal plazmada bulunması gereken in vivo dozaj hala bilinmemektedir.

Karnitinler ise, mitokondrial ROS üretiminden sorumlu olan hücre içi toksik asetil-CoA'ları ortadan kaldırarak ROS üretimini azaltmaktadırlar. Karnitinler aynı zaman sperm motilitesini de arttırmaktadırlar (33).

Güncel literatür ve meta-analizler esas alındığında, erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin yeri ve etkin olduğu söylenebilir. Cochrane veri tabanına girmiş kanıta dayalı randomize klinik çalışmalarda, antioksidan tedavi kullanılan infertil erkeklerde kontrol grubuna göre canlı doğum oranlarında istatistiksel anlamlı başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (35). Meta-analize dayanak oluşturan üç klinik çalışmada (Kessopoulou 1995; 1998; Suleiman 1996); randomize edilen 214 infertil çiftten 20'sinde canlı doğum gerçekleşmiş; bunların 18'i (%15) antioksidan grupta (n:116) yer alırken, ancak 2'si (%2) kontrol grubunda (n:98) bulunmuştur (27, 23, 34). İki çalışmada (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996), vitamin E ile plasebo karşılaştırılmış; canlı doğum sayısında, antioksidan alan grupta plaseboya göre istatistiksel anlamlı fark saptanmış, antioksidanların plaseboya üstünlüğü vurgulanmıştır (27, 34).

Omu ve ark.'nın çalışmasında ise; çinko ile tedavi verilmeyen grup karşılaştırılmış, randomize edilen 97 çiftin 10'unda canlı doğum gerçekleşmiş, bunların 8'inin antioksidan grupta (n:49) yer aldığı, 2'sinin ise tedavi edilmeyen grupta (n:48) gerçekleştiği saptanmış, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23).

Bir başka Cochrane meta-analizine dâhil edilen 15 randomize klinik çalışmadaki



gebelik oranları değerlendirildiğinde; 964 çiftten, antioksidan alan 515'inin 82'sinde (% 16), kontrol grubuna alınan 449'un 14'ünde (% 3) spontan gebelik sağlanabilmiş; bu farkın istatistiksel anlamlı düzeye ulaştığı bildirilmiştir (35). Her ne kadar bu 15 çalışmanın 2'si IVF veya ICSI yapılan çiftleri içerse de (Sigman 2006; Tremellen 2007), bunların değerlendirmeden çıkarılması bile antioksidan kullanımı yine de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde üstün çıkmaktadır. Ancak, bu iki çalışma alt grup olarak değerlendirildiğinde, yine antioksidanların üstünlüğü sabit kalmaktadır.

Diğer iki çalışmada (Galatioto 2008; Tremellen 2007) ise, infertil erkeklerde kombine antioksidan kullanımı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Antioksidan kullanan grupta (n: 58) 21 gebelik, kontrol grubunda (n:42) 4 gebelik bildirilirken, gebelik oranlarındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. L-karnitin ile plasebonun infertil erkeklerdeki etkilerinin karşılaştırıldığı 3 çalışmada ise (Balercia 2005; Lenzi 2003; Peivandi 2010); antioksidan kullanan (n:73) infertil erkeklerin 11'i, kullanmayanların (n:63) ise ancak 1'inde çiftler spontan gebelik sağlayabilmişler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. L-asetil karnitin ile L-karnitin kombinasyonun, plaseboya randomize edildiği bir başka Cochrane meta-analiz değerlendirmesinde; antioksidan tedavi alan infertil erkeklerde (n:96) tedavi almayan kontrol grubuna (n:87) göre çiftlerin spontan gebeliğe ulaşma oranları istatistiksel olarak antioksidanlar lehine sonuçlanmıştır (19 gebeliğe karşı 3 gebelik) (35).

Başka iki çalışmada (Balercia 2009; Safarinejad 2009); Koenzim, plaseboya karşı değerlendirilmiş, tedavi alan gruptaki gebelik oranları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (35). Suleiman ve ark. Vitamin E'yi plaseboyla randomize etmiş, antioksidan tedavi alan infertil erkeklerde (n:52) gebeliğe ulaşma oranlarının (11 gebelik) plasebodan (gebelik yok) anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (36). Rolf ise infertil erkeklerde vitamin C ve E' yi plaseboyla karşılaştırmış, ancak her iki grupta da spontan gebeliğin sağlanamadığını bildirmiştir (34). Bununla birlikte, sperm fragmentasyon seviyeleri sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise (Greco 2005); Vitamin C ve vitamin E kombinasyonundan oluşan antioksidan tedavi alan grubun sonuçları plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (36).

Arı ürünleri arasında besin maddesi bakımından en zengini olan arı sütünün ilk kez 1623 yılında sadece ana arı için üretildiği belirlenmiştir. İngilizce'de krallara özgü anlamında "Gelatine Reale" sonraları "royal jelly (RJ)" adı verilmiştir (37). Arı sütü genç işçi arıların kafa içi salgı bezleri ile yutak bezi tarafından genç larva ve ergin ana arının beslenmesi için salgılanmaktadır. Arı sütü, kremi kıvamda homojen bir maddedir. Sarı, beyazımsı bir rengi vardır ancak depo edildiğinde sarı renkte artma meydana gelir. Fenolik bir kokuya ve ekşi bir tada sahiptir. Yoğunluğu yaklaşık 1,2 g/cm³tür (38) ve suda kısmen çözünmektedir. Arı sütünün kimyasal bileşimi birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır ancak mevcut olan veriler farklı analitik yöntemlerin kullanılması ve ürünün iç kompozisyon varyasyonu nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Arı sütü su, protein, karbonhidrat, yağ asitleri ve lipitler, az miktarda vitaminler (B-kompleksi, C ve E vitaminleri), serbest amino asitler ve mineraller (Cu, Zn, Fe, Ca, Mn, K, Na) gibi çeşitli bileşikler içerir (39,40) arı sütünün bileşimi yer almaktadır. Arı sütünün eşsiz özelliği C8-C12 hidroksi grubu ve dikarboksilik yağ asitleridir (41). Arı sütünün temel doymamış yağ asidi olan 10-hidroksi-2-dekanoik asidin (10-HDA) antibiyotik (41), antitümöral (42,43), antioksidatif (44,45) ve hipoglisemik aktiviteleri (46) gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bunlara ilave olarak arı sütüne özgü olan 10-HDA arı sütünün tazeliği, kalitesi ve özgünlüğünü ayırt etmek ve değerlendirmek için kullanılır (47). Arı sütündeki 9-hidroksi-2E-dekonoik asit (9-HDA) işçi arılar tarafından üretilen 9-oxo-2E-dekonoik asit (9-ODA)'nın bir metaboliti olarak düşünülebilir (48). Bu bileşik, kraliçe tanıma ve balarısı kolonilerinde kast korunması için işçi arıların yumurtalık gelişiminin engellenmesi gibi önemli fonksiyonlara sahip olan tanınmış bir semi-kimyasaldır (49).



Arı sütünün şeker içeriğine dair yapılan çalışmalar genellikle fruktoz, glukoz ve bazen sukroz olmak üzere major şeker üzerine yapılmıştır (50). Karbonhidrat metabolizmasına dahil olan arı sütünde α -glukosidaz, glukoz oksidaz ve glukoz dehidrogenaz izoform1 gibi larva beslenmesi ve korunması için arı sütünün şeker bileşenlerinin sindirimine yardımcı olduğu düşünülen bazı önemli enzimler belirlenmiştir (51). Arı sütünün önemli protein bileşikleri Major Royal Jelly Protein (MRJP) olarak adlandırılan bir homolog protein ailesine aittir. Arı sütünün major proteinleri cDNA klonlaması ve sekanslama ile karakterize edilmişlerdir. (52, 53). Bu ailede 49-87 kDa arasında molekül ağırlıklarına sahip 5 tür protein (MRJP1-5) cDNA klonlaması, sekanslama, SDS-PAGE, iki boyutlu jel elektroforezi ve N-terminal sekans analizi ile tanımlanmıştır (54). MRJP1, MRJP2, MRJP3 ve MRJP 5 RJ'nin toplam protein içeriğinin yaklaşık % 82'ni oluşturur. Bu proteinler, genç dişi balarısı larvaları ve kraliçe balarısının beslenmesi için gerekli olan esansiyel amino asitler ve nitrojen kaynağı olarak rol oynar (55). Protein sınıfının biyolojik fonksiyonları hakkında bilinenler azdır ancak cinsiyete spesifik üreme olgunlaşmasında (56) ve arı sinir sistemi gelişim süreçlerinde yer aldığına dair (57) bazı öneriler mevcuttur. MRJP ailesi hücre çoğalması, sitokin baskılama ve antimikrobiyal aktivite gibi RJ'nin fizyolojik etkilerinde yer alan ana madde olduğu düşünülmektedir (58). Daha önce yapılan çalışmalarda MRJP ailesini içeren çözünür arı sütü proteinleri (SRJP) dializ ve santrifüjasyonun kombine edildiği metotlardan hazırlanmıştır (59). Tipik olarak, bu metotlar SRJP üretmek için çok uzun bir zaman alır. Çoğu var olan metotlar dializ için 7 gün gerektirir ve arı sütünün çözünmesi çok zor olduğu için çok düşük verim elde edilir. Bu nedenle, SRJP elde edilen MRJP'lerin miktarı MRJP'ler üzerine biyolojik araştırmalar için sınırlayıcı bir faktördür. Arı sütünde en bol bulunan protein olan MRJP1, tek bir gen tarafından kodlanır ve işlenmiş formunda 413 aminoasitten oluşmuştur. MRJP1'in ilginç özelliği arı sütü içinde monomerik ve oligomerik formlarının mevcut olmasıdır. MRJP1'in bir monomeri olan Royalaktin fare hepatositlerinde hücre çoğalmasını teşvik edici bir etkiye sahiptir ve insan karaciğer naklinde hasarı önlemek için muhtemelen bir hücre koruyucu ajan olarak kullanılabilir (60).

Apilarnil konusunda çalışmalarda ise; Bolatovna vd. 9 ve 10 günlük erkek kuluçkayı toplayarak homojenize etmiş ve 70°C alkolde stabilize etmişlerdir. Kimyasal analiz neticesinde eşey hormonlarını içeren çok sayıda aktif bileşik tespit edilmiştir. Genç domuzlara parenteral enjeksiyonunun seminal salgı bezleri ağırlığını %20.1-21.9, epididimisi % 21.8-25.8 artırırken domuzların seksüel disfonksiyon parametrelerini % 83.3 oranında iyileştirmiştir. Ayrıca kalitatif ve kantitatif semen üretkenliğini iyileştirmiş; ejakülat hacmi %54.3; germ hücre yoğunluğu % 27.1 ve yaşama oranı % 51.2 ve mobilitesi %14.2 iyileşmiştir. Hasar görmüş spermatozoa akrozomları 2.1 kez azalmış fertilite % 76.4 artmıştır (61). Meda vd. apilarnil (erkek larva özü) in Güney Afrika'da (Burkina Faso) gastrointestinal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, vertigo, oftalmik hastalıklar, diş ağrısı, kas yorgunluğu, yara, yanık ve sırt ağrıları ve cilt temizleyici bir ajan olarak kullanımının yanında özellikle erkek kısırlığında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (62). Altan vd. erkek ve dişi broylere (28-55 günlük) prepubertal peryot boyunca düşük ve yüksek dozda (2.5 g/broyler, 7.5 g/ broyler) apilarnil verilmiş gelişme performansı, testiküler ağırlık, sekonder eşey karakterleri, kan lipidleri ve testosteron seviyesi analiz edilmiştir (63). Apilarnil broylerde gelişme performansı üzerine pozitif bir etki göstermemiştir. Biyokimyasal açıdan kan glikozu ve kolesterolü düşürmüştür. Testiküler ağırlık, testosteron seviyesindeki artış erken aşamalarda eşeysel olgunlaşmayı stimüle ettiği sonucuna varılmıştır. İkincil eşey karakterlerdeki stimülasyon dişilerde gözlenmemiştir. Benzer şekilde Yücel vd nin 21 günlük erkek broylerde yaptığı araştırmada da erkek arı larvasının androjenik etki gösterdiği belirlenmiştir (64).

Kaynaklar

- 1) Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., Freundl, G. 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod, 20: 7.



- 2) **Sigman, M., Jarow, J.P.** 2007. Male Infertility. In: Wein AJ, ed. Campbell- Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Sanders Elsevier, 609–653.
- 3) **Saleh, R.A., Agarwal, A.** 2002. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl*, 23(6):737-52.
- 4) **Aitken, R.J., Clarkson, J.S.** 1987. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fert*, 81:459–469.
- 5) **Agarwal, A., Nallella, K.P., Allamaneni, S.S., Said, T.M.** 2004. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Repro Biomed Online*, 8:616–627.
- 6) **Bennetts, L.E., Aitken, R.J.** 2005. Acomparative study of oxidativeDNA damage in mammalian spermatozoa. *Mol Reprod Dev*, 71:77–87.
- 7) **Anderson, J.B., Williamson, R.C.N.** 1990. Fertility after torsion of the spermatic cord. *Br J Urol*, 65:225–230.
- 8) **Silver, E.W., Eskenazi, B., Evenson, D.P., Block, G., Young, S. et al.** 2005. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. *J Androl*, 26: 550–6.
- 9) **Aitken, R.J., de Luliis, G.N., Finnie, J.M., Hedges, A., McLachlan, R.I.** 2010. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 25: 2415–26.
- 10) **Griveau, J.F., Le Lannou, D.** 1997. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl*, 20: 61–9.
- 11) **de Lamirande, E., Jiang, H., Zini, A., Kodama, H., Gagnon, C.** 1997. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod*, 2: 48–54.
- 12) **de Lamirande, E., Gagnon, C.** 1992. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl*, 13: 368–78.
- 13) **Kobayashi, T., Miyazaki, T., Natori, M., Nozawa, S.** 1991. Protective role of superoxide dismutase in human sperm motility: superoxide dismutase activity and lipid peroxide in human seminal plasma and spermatozoa. *Hum Reprod*, 6: 987–91.
- 14) **Garrido, N., Meseguer, M., Simon, C., Pellicer, A., Remohi, J.** 2004. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl*, 6:59–65.
- 15) **Twigg, J., Fulton, N., Gomez, E., Irvine, D.S., Aitken, R.J.** 1998. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation an effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod*, 13: 1429–36.
- 16) **Gil-Guzman, E., Ollero, M., Lopez, M.C., Sharma, R.K., Alvarez, J.G., Thomas, A.J. Jr., Agarwal, A.** 2001. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum Reprod*, 16(9): 1922-30.
- 17) **Gavella, M., Lipovac, V.** 1992. NADH-dependent oxidoreductase (diaphorase) activity and isozyme pattern of sperm in infertile men. *Arch Androl*, 28:135–141.
- 18) **Lewis, S.E., Boyle, P.M., McKinney, K.A., Young, I.S., Thompson, W.** 1995. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 64: 868–70.
- 19) **Zini, A., San Gabriel, M., Baazeem, A.** 2009. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*, 26: 427-32.
- 20) **Tauber, P.F., Zaneveld, L.J., Propping, D., Schumacher, G.F.** 1975. Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil*, 43: 249–67.
- 21) **Lewis, S.E., Sterling, E.S., Young, I.S., Thompson, W.** 1997. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 67: 42–7.
- 22) **Wroblewski, N., Schill, W.B., Henkel, R.** 2003. Metal chelators change the human sperm motility pattern. *Fertil Steril*, 79 (suppl 3):1584–1589.
- 23) **Omu, E.A., Fernandes, S.** 2001. The relationship between zinc/cadmium ratio in human semen: effect on immune response. *Kuwait Med J*, 33:38–43.
- 24) **National Academy of Sciences.** 1989. Recommended Dietary Allowances. 10thed. National



Academy Press.

- 25) **Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A.R.** 1992. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*, 669:7–20.
- 26) **Dawson, E.B., Harris, W.A., Rankin, W.E., Charpentier, L.A., McGanity, W.J.** 1987. Effect of ascorbic acid on male fertility. *Ann N Y Acad Sci*, 498:312–323.
- 27) **Kessopoulou, E., Powers, H.J., Sharma, K.K., Pearson, M.J., Russell, J.M., Cooke, I.D., Barratt, C.L.** 1995. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*, 64:825–831.
- 28) **Keskes-Ammar, L., Feki-Chakroun, N., Rebai, T., Sahnoun, Z., Ghozzi, H., Hammami, S., Zghal, K., Fki, H., Damak, J., Bahloul, A.** 2003. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*, 49:83–94.
- 29) **Di Mascio, P., Kaiser, S., Sies, H.** 1989. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*, 274:532–538.
- 30) **Lenzi, A., Culasso, F., Gandini, L., Lombardo, F., Dondero, F.** 1993. Placebocontrolled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*, 8:1657–1662.
- 31) **Alleva, R., Scaramucci, A., Mantero, F., Bompadre, S., Leoni, L., Littarru, G.P.** 1997. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol Aspects Med*, 18: 221-8.
- 32) **Lewin, A., Lavon, H.** 1997. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med*, 18: 213-9.
- 33) **Balercia, G., Armeni, T., Mantero, F., Principato, G., Regoli, F.** 2003. Total oxyradical scavenging capacity toward different reactive oxygen species in seminal plasma and sperm cells. *Clin Chem Lab Med*, 41(1):13-9.
- 34) **Suleiman, S.A., Ali, M.E., Zaki, Z.M., el-Malik, E.M., Nasr, M.A.** 1996. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*, 17: 530–7.
- 35) **Showell, M.G., Mackenzie-Proctor, R., Brown, J., Yazdani, A., Stankiewicz, M.T., Hart, R.J.** 2014. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, (12): CD007411.
- 36) **Greco, E., Scarselli, F., Iacobelli, M., Rienzi, L., Ubaldi, F. et al.** 2005. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 20(1):226-30.
- 37) **Iannuzzi, J.** 1990. Royal Jelly: Mystery Food. *Am Bee J*, 8: 532–4.
- 38) **Lercker, G., Caboni, M.F., Vecchi, M.A., Sabatini, A.G., Nanetti, A.** 1992. Characterization of the main constituents of royal jelly. *Apicoltura*, 8: 27-37.
- 39) **Garcia, L., Saraiva Garcia, C.H., Calabria, L.K. et al.** 2009. Proteomic analysis of honeybee brain upon ontogenetic and behavioral development. *J Proteome Res*, 8(3): 1464-73.
- 40) **Isidorov, V.A., Czy_Zewska, U., Isidorova, A.G., Bakier, S.** 2009. Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly. *J Chromatograph B*, 877: 3776–3780.
- 41) **Melliou, E., Chinou, I.** 2005. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece. *J Agric Food Chem*, 53: 8987–8992.
- 42) **Townsend, G.F., Lucas, C.C.** 1940. The chemical nature of royal jelly *Biochem J*, 34(8-9): 1155-62.
- 43) **Nagai, T., Inouec, R., Suzukia, N., Nagashima, T.** 2006. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *J Med Food*, 9: 363-367.
- 44) **Nagai, T., Inouec, R., Suzukia, N., Nagashima, T.** 2006. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *J Med Food*, 9: 363-367.
- 45) **Jamnik, P., Goranovič, D., Raspor, P.** 2007. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exper Gerontol*, 42(7), 594-600.
- 46) **Kramer, K.J., Tager, H.S., Childs, C.N., Speirs, R.D.** 1977. Insulin-like hypoglycemic and immunological activities in honeybee royal jelly. *J Insect Pysiol*, 23: 293–295.
- 47) **Scarselli, R., Donadio, M.G., Fortunato, D. et al.** 2005. Towards royal jelly proteome.



- Proteomics, 5(3): 769-76.
- 48) **Noda, N., Kodai, T., Nakatani, T.** 2011. The Absolute Configurations of Hydroxy Fatty Acids from the Royal Jelly of Honeybees (*Apis mellifera*). *Lipids*, 46: 263–270.
 - 49) **Butler, C.G.** 1954. The method and importance of the recognition by a colony of honey bees (*Apis mellifera* L) of the presence of its queen. *Trans R entomol Soc Lond*, 105:11-29.
 - 50) **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P.** 2008. Honey for Nutrition and Health A Review. *J Am Coll Nutr*, 27(6): 677–689.
 - 51) **Li, M., Greenaway, J., Raine, J., Petrik, J., Hahnel, A., Leatherland, J.** 2006. Growth hormone and insulin-like growth factor gene expression prior to the development of the pituitary gland in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) embryos reared at two temperatures. *Comp Biochem Physiol Part A*, 143, 514–522.
 - 52) **Klaudiny, J., Hanes, J., Kulifajova, J., Albert, S., Simuth, J.** 1994. Molecular cloning of two cDNAs from the head of the nurse honey bee (*Apis mellifera* L.) coding for related proteins of royal jelly. *J Apic Res*, 33: 105–111.
 - 53) **Albert, S., Klaudiny, J., Simuth, J.** 1996. Newly discovered features of the updated sequence of royal jelly protein RJP57-1; longer repetitive region on C-terminus and homology to *Drosophila melanogaster* yellow protein. *J Apic Res*, 35: 63–68.
 - 54) **Albert, S., Klaudiny, J., Simuth, J.** 1999. Molecular characterization of MRJP3, highly polymorphic protein of honeybee (*Apis mellifera* (royal jelly)). *Insect Biochem and Mol Biol*, 29: 427-434.
 - 55) **Santos, K.S., dos Santos, L.D., Mendes, M.A., de Souza, B.M., Malaspina, O., Palma, M.S.** 2005. Profiling the proteome complement of the secretion from hypopharyngeal gland of Africanized nurse-honeybees (*Apis mellifera* L). *Insect Biochem Mol Biol*, 35(1): 85-91.
 - 56) **Drapeau, M.D., Albert, S., Kucharski, R., Prusko, C., Maleszka, R.** 2006. Evolution of the yellow/major royal jelly protein family and the emergence of social behavior in honeybees. *Genome Res*, 16(11): 1385-94.
 - 57) **Peixoto, L.G., Calabria, L.K., Garcia, L., Capparelli, F.E., Goulart, L.R., de Sousa, M.V., Espindola, F.S.** 2009. Identification of major royal jelly proteins in the brain of the honeybee *Apis mellifera*. *J Insect Physiol*, 55(8): 671-7.
 - 58) **Kamakura, M., Mitani, N., Fukuda, T., Fukushima, M.** 2009. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *J Insect Physiol*, 55(8): 671-7.
 - 59) **Tamura, S., Amano, S., Kono, T. et al.** 2009. Molecular characteristics and physiological functions of major royal jelly protein 1 oligomer. *Proteomics*, 9(24): 5534-43.
 - 60) **Simuth, J., Bilikova, K., Kovacova, E., Kuzmova, Z., Schroder, W.** 2004. Immunochemical approach to detection of adulteration in honey: physiologically active royal jelly protein stimulating TNF-alpha release is a regular component of honey. *J Agric Food Chem*, 52(8): 2154-8.
 - 61) **Bolatovna, K.S., Rustenov, A., Eleqalieva, N., Omirzak, T., Akhanov, U.K.** 2015. Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. *Biol Med (Aligarh)*, 7 (2): BM-091-15.
 - 62) **Meda, A., Lamien, C.E., Millogo, J., Romito, M., Nacoulma, O.G.** 2004. Therapeutic uses of honey and honeybee larvae in central Burkina Faso. *J Ethnopharmacol*, 95:103-107.
 - 63) **Altan, Ö., Yücel, B., Açıkgöz, Z. et al.** 2013. Apilarnil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. *British Poultry Sci*, 54(3): 355-361.
 - 64) **Yücel, B., Açıkgöz, Z., Bayraktar, H., Seremet, Ç.** 2011. The effects of apilarnil (drone bee larvae) administration on growth performance and secondary sex characteristics of male broilers. *J Anim Vet Adv*, 10(17): 2263-2266.



APIS TOTALE (PODMORE), APILARNİL ve ARI HAVASI'NIN APİTERAPÖTİK ETKİLERİ

Prof. Dr. Banu YÜCEL

Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, İzmir

Apis Totale (Podmore): Apis totale (podmore), ölü erkek ve işçi arıların bütünüyle öğütülerek; salgı bezleri, iç organları, vücut parçalarına ait biyolojik içeriklerin,ekstrakt haline getirilmesi ile elde edilen bir arı ürünüdür. Yapısında kitin, heparin, heparinoid, glukozamin, melanin, asetik asit, bal, arı ekmeği, propolis, polen, arı sütü, apilarnil, arı zehiri, balmumu, melanin yağ (Omega 3-6-9 ve Q-10), proteinler, karbonhidratlar, esensiyel aminoasitler, polipeptidler, flavanoidler, proteinler, enzimleri hormonar, vitaminlar, lif, sterin, çoklu doymamış yağ asitleri, hemolenf, peptidler (adolapin, melitin, MCD-peptid, apamin ve proteaz inhibitörleri) içermektedir (1,2). Apiterapi'de sağlık koruma ve tamamlayıcı tedavi ögesi olarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla kullanılacak arıların, özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar dönemlerinde organik arıcılık veya iyi tarım uygulaması yapılan sağlıklı kovanlardan elde edilmiş olması, anılan mevsimlerde yüksek kaliteli bal ve polenle beslenmiş olması açısından önem taşımaktadır. Apis totale üretiminde kullanılacak arıların fizyolojik yaşlanma, açlık, soğuk, susuzluk, sokma sonucu iğne kaybı, mekanik faktörler tarafından ölmüş olmasına dikkat etmek gerekir. Kovan içerisinde herhangi bir şekilde sentetik ilaç kullanılması zorunluluğunda, Apis totale üretimi yapmaktan kaçınılmalıdır. Yaz ve sonbahar mevsimlerinde kovanlardan toplanan ölü arılar yıkandıktan sonra, 45°C fırında kurutulmaktadır. Kurutma işlemi sırasında arıların nemden tamamen ari olması, mantar üretiminin engellenmesi açısından önem taşımaktadır. Apis totale kurutma işlemi sonrasında öğütülür ve ekstrakt yapımı için hazırlanır. Su, alkol ve yağ içerisinde ekstrakte edilebilir. Ekstrakt haline getirilmeyecekse, öğütüldükten sonra kuru ve serin yerde muhafaza edilebilir. Apis totale hazırlandıktan sonra mutlaka soğuk zincir koşullarında muhafaza edilmeli ve kullanacak kişilerin arı ürünlerine karşı alerjik olmadıklarının belirlenmesi gerekmektedir (3).

Apis totale, kendisine has bir kokuya, 6.5 pH değerine ve zengin bir biyokimyasal yapıya sahiptir. Duzgun kurutulmuş arılarda ari ürünlerini oluşturan organ ve sistemler isidan olumsuz etkilenmeden korunur. Apis totale (podmore)nin bal, yağ ve bitki ekstraktları gibi iletkenlerle deriye distan uygulanması, içeriğindeki bileşiklerin deriye daha etkin nüfuz etmesini sağlamaktadır. Apis totale'nin etkisini kuvvetlendirmek için propolisle birlikte kullanılması önerilmektedir (2,3).

Yapısındaki kitin, vücuttaki yağ hücrelerinin oluşumunu engellemekte, cildi iyileştirmekte, saç yapısını güçlendirmekte ve yağ kaybını hızlandırmaktadır. Arı zehiri metabolizmayı hızlandırmakta ve bağışıklık sistemini geliştirmektedir. Amino asitler kasları güçlendirmektedir. Ayrıca, karaciğerde rastlanabilen lamblia parazitinin (giarda lamblia) gelişmesini engellemektedir. Bunların yanı sıra; yüksek kolestrolü ve kan basıncını dengelemekte, yara ve yanıklarda, damar açıcı özellik göstermekte (antikoagulant), barsak mikroflorasını temizlemekte, vücudu toksinlerden arındırmakta (antitoksik), immün sistemi uyarmakta, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını dengelemekte (hipolipidemik), diyabet riskini azaltmakta, radyasyon ve ağır metalleri vücuttan uzaklaştırmakta, beyindeki damar lezyonlarını önlemekte, prostat bezi iltihabını engellemekte (antiprostatit), kronik akciğer, karaciğer (hepatoprotektif), gastrointestinal, kas, eklem ve santral sinir sistemi hastalıklarında uygulanmaktadır(3,4,5). Apis totale ile tedavinin uzman hekim tarafından ve kür şeklinde uygulanması önerilmektedir. Üç yaşın altındaki çocuklarda, hamilelerde, arı ürünlerinden herhangi birisine alerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır.



Apılarnil

Apılarnil, erkek arı larvalarının pupa dönemine geçmeden önceki 3-7 günlük larval safha dönemleridir. Biyolojik özellikleri oldukça güçlü olan apılarnil; homojen, sütümsü boza kıvamında, sarımsı gri renkte ve acımsı bir tada sahiptir. Kolayca tağşiş edilebilir özellikte olup, ham formda soğuk zincir muhafazasını gerektirmektedir. Larva gözleri kapandıktan sonra, pupa evresinde, larvanın sahip olduğu besin kompozisyonu değişmektedir, bu nedenle en kaliteli besin formunun korunduğu larva evresinde hasadının yapılması uygundur. İdeali, larvaların aynı larval yaş döneminde olmasıdır (6,7).

Apılarnil ülkemizde üretim potansiyeli çok yüksek olan bir arı ürünüdür. Bu arı ürününün üretimi ve işlenmesi, kovanda atık madde olarak görülen bir ürünün üretim döngüsüne yeniden katılarak ekonomik kazanç sağlamasına yardımcı olacaktır.

Ürünün sıcaklık hassasiyeti dikkate alınarak hızlı bir şekilde hasadı yapılmalı, bu sırada larvaların doğrudan güneş ışığı görmemesine dikkat edilmelidir. Larval safhadan pupa safhasına geçmeden önce larvanın defekasyon riskine karşı larva gözlerine su verilerek hem temizleme işlemi yapılmakta, hem de larva hasadı gerçekleştirilmektedir. İşlenme aşamasına dek depolanması gerekiyorsa bu amaçla seri bir biçimde (-18 °C) dondurulmalıdır. En iyi işleme yöntemi olan liyofilizasyon sonrası larva -15°C'de 7 ay güvenle saklanabilmektedir. Apılarnilin kalitesine; üretimi, hijyeni, depolama ve pazarlama koşulları önemli düzeyde etki etmektedir (7,8).

Apılarnilin kalitesini yapısındaki proteinler, karbonhidratlar, yağlar, polifenoller, aminoasitler, vitaminler ve mineral maddeler belirlemekte, protein profili özellikle arıların tükettikleri polen çeşidine bağlı olarak değişim göstermektedir. Yapısındaki zengin polifenoller, yüksek antioksidan kapasiteye sahip olmasını sağlamakta, arı sütünden daha yüksek antioksidan özellik göstermektedir (9,10).

Apılarnilin farklı bakteriler üzerinde önemli düzeyde antibakteriyal etki gösterdiği, mantarlar üzerine etkili olmadığı saptanmıştır. Özellikle gram pozitif bakteriler üzerine (*Bacillus aureus*) çok etkili antibakteriyal etkisi belirlenmiş, ancak gram negatif bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) üzerine etkisi çok düşük bulunmuştur (11,12).

Androjenik hormonların salınımını tetikleyen, ancak etki mekanizması tam olarak bilinmeyen apılarnil özellikle erkeklerde cinsel performans (impotans), ereksiyon zorluğu, erken boşalma, sperm yetersizliği sorunlarında son derece başarılı sonuçlar vermekte, Uzakdoğu ülkelerinde “doğal viagra” olarak satılmaktadır (13). Kadınlarda üreme fonksiyonlarının yetersizliğinde ve yumurtlama döngüsü (regl periyodu)'nde meydana gelen düzensizliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Erkeklerde doğal anabolizan uyarıcı olarak vücuttaki kas ağırlığını artırmakta ve vücut sporu ile uğraşan sporcularda doğal yöntemlerle kaslanmayı teşvik etmektedir. Vücuttaki güçlü katabolik etkisi nedeniyle enerjinin üretilmesine neden olan oksidatif işlemleri uyaran güçlü bir kaynak olan apılarnil, kaslarda glikojen kaybını önlemektedir (14,15).

Apılarnil; hayvanların beslenmesinde, sağlıklı kişilerde, anoreksiyada (iştah artırıcı etkisi nedeniyle), hipoproteini (Protein yetersizliğinde), aşırı fiziksel ve mental yorgunlukta, prematüre çocukların gelişiminde, okul öncesi çocukların zeka ve motor kaslarının gelişiminde (nörofizyokimyasal etkisi nedeniyle), depresyon, sinir sistemi hastalıklarında (nöromodulator etkisi nedeniyle), alzheimer tedavisinde (Beyindeki gri hücre yıkımını önleyen etkisi nedeniyle), kemik gelişimi sorunları ve iskelet sistemi hastalıklarında (Kemik erimesi, kemik doku kaybında), endokrin (iç salgı bezi) rahatsızlıkları, hipofiz ve adrenal bezlerin yetersizliği, menstruasyon öncesi sancılarda, bağışıklık sistemi hastalıklarında (Biyostimulatif olarak), geriatri (cilt dokularında yenilenme gücünü artırıcı özelliği nedeniyle), kimyasal yapısına göre saf ya da liyofilize yapıda, tıp, gıda ve kozmetik alanında kullanılmaktadır (16,17,18,19,20).



Kullanım dozunun, rahatsızlığın şiddetine ve çeşidine göre hekim tarafından önerilebileceği bildirilmiştir. Çocuklarda kullanımına ilişkin tıbbi çalışmalar sınırlıdır. Kronik hastalıkların tedavisinde hastanın önce alerji testinden geçirilmesi, daha sonra hekim önerisiyle düşük dozda tedaviye başlayıp, giderek yükselen bir seyir izlenmesi önerilmektedir. Kür uygulamasından sonra ara verilmesi, sürekli kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır (21).

Apilarnil kullanımından önce vücuda detoks yapılmasında, doku ve organların temizlenmesinde biyoyararlılığın artırılması açısından büyük yarar vardır. Hafif spor, yürüyüş, masaj gibi aktivitelerle kan dolaşımının artırılması, apilarnilin aktif maddelerinin hedef doku ve hücrelere ulaştırılmasında destek sağlayacaktır (22,23).

Apilarnil bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı alerjik reaksiyon görülmesi halinde kullanılmamalıdır. Yüksek dozda alınırca sindirim sistemi şikayetleri görülebilir, toksisiteye, hiperandrogenizme, hiperspermatogenesis ve hafif düzeyde uykusuzluğa neden olabilir. Apilarnil alımından sonra genel rahatsızlık, ishal, karın ağrısı ve kusma görülürse, kullanımından kaçınılmalıdır. Yanlış doz, uygulama ve yöntemlerin etkileşimi apilarnil tedavisini olumsuz hale getirebileceğinden, mutlaka hekim kontrolünde kullanılmalıdır (24).

Kovan Havası

Arı havası uygulamasında sistem, kovan içerisinde bulunan havanın bir fan mekanizmasıyla sistematik ve yavaş bir şekilde alınarak, solunmasıdır. Kovan içerisindeki hava örtü tahtası üzerinde hazırlanan ve hava akım hızı bir regülatörle ayarlanabilen fan düzeneği aracılığıyla, hortum-maskeye iletilmektedir. Her hasta, kendisine ait hortum-maske aparatı marifetiyle kovan içerisindeki havayı inhalasyonla solumakta, arılarla doğrudan temas etmemektedir. Maskenin her uygulamadan sonra haftada bir kez sirkeli suda bekletilerek dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Kovan içerisindeki ılık havanın solunmasıyla, iklimlendirme içerisinde yer alan çok değerli komponentler doğrudan vücuda alınmaktadır (25).

Kovanda sağlıklı gelişen bir arı kolonisinin bulunması, yüksek kaliteli bir iklimlendirme ortamının oluşmasını sağlamaktadır. Kovandan solunan havadaki su buharında önemli uçucu ve aerosol içerikli maddeler bulunmaktadır. Kovan içerisinde bulunan doymuş su buharı, isoprenoidler, karotinoidler, terpenler ve eterik yağlar arılar tarafından sürekli hava akımı sağlanarak tazelenmektedir. Bunun yanı sıra iklimlendirme ortamında balın, polenin, balmumunun, arı sütünün, apilarnilin ve propolisin içeriğindeki etken maddeler, hormonlar, feromonlar, fito hormonlar, uçucu balmumu komponentleri, yüksek değerli alkololler, arıların mandibular bez salgıları, aerosol, propolis kaynaklı aerosol, iz elementler, enzimler, kolin bulunmaktadır (26).

Arı havası uygulamasının yapılacağı kovanlar ve baraka, doğal ahşap malzemeden yapılmalı, kovanlar giriş delikleri dış ortama açılacak şekilde baraka içerisine yerleştirilmelidir. Kolonilerin güçlü olması, farklı yaş dönemlerinde bireyler içermesi, koloniye sürekli nektar ve polen akışı sağlanması uygulamadan olumlu sonuç elde edilmesine yardımcı olacak unsurlar olarak değerlendirilmektedir. Genel olarak, arı havası uygulamasının ilkbahar-yaz mevsimlerinde, “iyi tarım uygulamaları ya da organik arıcılık” yapılan kovanlarda, temiz çevre koşullarında yapılması gerekmektedir. Hava sıcaklığının on sekiz derecenin altında olmamasına ve yağmurlu havalarda uygulama yapılmamasına özen gösterilmelidir. Bir günde kovan başına yapılan inhalasyon sayısının beş hasta ile sınırlandırılmasına dikkat edilmelidir. Arı havası uygulamasından önce hastaya doktoru tarafından bilgi verilmeli, tedavi süresince uygulamalara uyması yönünde bir protokol düzenlenmeli ve sürecin nasıl işlediği ayrıntılı olarak aktarılmalıdır. Arı havası uygulaması süresince bal, propolis, polen ve arı sütü gibi diğer arı ürünleri ile uygulamanın desteklenmesi, hekim önerisi dikkate alınarak kullanım dozu ve süresinin ayarlanması, arı havasından daha fazla yarar elde edilmesini sağlamaktadır (25,27).



Tedavi uygulaması sırasında kovan içerisindeki hava ritmik ve yavaş alınmalı, hızlı solumadan kaçınılmalı, havanın yenilenebilmesi için uygulamalar arasında on beş dakika ara verilmelidir. Aşırı hızlı soluma, hem hastada tansiyon dengesinin bozulmasına, hem de arı kolonisinin bulunduğu mikroklimanın hızlı değişmesine yol açabileceği için risk yaratabilmektedir. Hastalar, her seansta farklı kovanlardaki havayı soluyarak, mikroklimatik değişimlerden yararlanabilirler. Arı havası alan bireylerde; rahatlama, gevşeme, kesintisiz ve kaliteli uyku, akciğer kapasitesinin genişlemesi ve buna bağlı olarak rahat nefes alma bulguları saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde on gün süreyle, günde iki kez yarımşar saatlik kovan havası solumasının bağışıklık sistemini önemli düzeyde güçlendirdiği belirlenmiştir (28).

Tıpta, ilaçların respirasyon (soluma) ile alınmasının özellikle daha etkili olduğu bilinmektedir. Etkicil maddeler bu yolla doğrudan hedef alana ulaşmaktadırlar. Solunan moleküller hızlı ve doğrudan etkili olmaktadır. Bronşit, Astım, Alerji, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), Amfizem, Psödokrup, bağışıklık sistemi yetersizliği, migren, depresyon gibi hastalıklarda arı havasının son derece etkili olduğu görülmektedir. Bu hastalarda yapılan çeşitli tıbbi değerlendirmelerde (Atak gözlemi, akciğer kapasite ölçüm testleri, kan testleri, izotop ölçümleri gibi) hızlı ve etkili iyileşme seyri belirlenmiştir(28).

Apis totale (podmore), apilarnil ve arı havası gibi ülkemizde Apiterapötik seyrinde henüz yeni tanınmaya başlayan ve ancak umut verici sonuçları ile dikkati çeken uygulamalarla hastaların düşük maliyetli, yan etkisiz, güvenilir tedavi desteğiyle sağlıklarına kavuşmasının, sağlıklı kişilerin de daha zinde ve kaliteli bir şekilde yaşamlarını sürdürmesinin mümkün olabileceği öngörülmektedir. Bu uygulamaların modern tıbbi tedaviyi “destekleyici” veya “tamamlayıcı” nitelikte olduğuna dikkat çekmekte yarar görülmektedir. Çok disiplinli bilim dallarının ortaklığı ile rasyonel sonuç verebilecek olan bu çalışmaların, daha fazla sayıda hasta ve hastalık çeşidi üzerinde nesnel olarak ölçülebilen tıbbi parametrelerle gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1) **Kirilov, N.** 2007. Pçelnite produkti, hirana i leçebna sila. İzdatelstvo Enyoçe, 108-110.
- 2) **Anonim**, Erişim: <http://great-beemaster.blogspot.com.tr/p/podmore.html> Erişim Tarihi: 15.06.2017
- 3) **Anonim**, Erişim: <http://symptomms.com/en/pages/1579307> Erişim Tarihi: 15.06.2017
- 4) **Anonim**, Erişim: <http://menportals.com/en/pages/1471471> Erişim Tarihi: 15.06.2017
- 5) **Anonim**, Erişim: <http://mymedinform.com/others/application-bee-podmore.html> Erişim Tarihi: 15.06.2017
- 6) **Barnutiu, L.I.** 2013. Biological properties evaluation of the quality markers from royal jelly and apilarnil. University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, Faculty of Animal Husbandry and Biotechnologies (PhD Thesis), Cluj-Napoca/Romania; 55.
- 7) **Bărnăuțiu, L. I., Mărghițaș, L. A., Dezmișean, D., Bobiș, O., Mihai, C., Pavel, C.** 2013. Physicochemical composition of Apilarnil (bee drone larvae). *Lucrări Științifice-Seria Zootehnie*, 59: 199-202.
- 8) **Cornoiu, I.** 1995. Din produsele stupului Laptisorul de matca si Apilarnilul (Test de verificare a cunostintelor). *Apicultura in Romania*, 8: 30.
- 9) **Iliesiu, N.V.** 1975. A new biostimulating and energizing product on the basis of bee products, 25 th Apimondia Congress, Grenoble – France, 224-5.
- 10) **Iliesiu, N.V.** 1980. Apilarnil, The 8th biologically active bee product. *Apicultura in Romania*, 12: 4.
- 11) **Ioyrish, N., Derevici, A., Petrescu, A.** 1965. Virulicidal action in vitro of alcoholic extracts of drone larvae and propolis. *Lucr. Stiint. ale Statiunii de Cercetari Apicole si Sericicole*: 5 : 107-10.
- 12) **Kogalniceanu, S., Lancrajan, I., Ardelean, G.** 2010. Changes of the glucidic metabolism determined by the physical effort of the treatment with the Aslavital and Apilarnil. *Arad Medical Journal*, 3: 33-41.



- 13) **Drugeanu, C.** 1989. Rezultate obținute în tratamentul cu “Apilarnil-potent” a tulburărilor de dinamică sexuală. *Apicultura in Romania*, 10: 21.
- 14) **Iliesiu, N.V.** 1991. *Apilarnil, Health, Strength and Longevity*. Apimondia Publishing House.
- 15) **Iliesiu, N.V.** 1993. Preparation based on medicinal plants, bee products, apilarnil and pollen. *Apicultura in Romania*, 1: 8.
- 16) **Cosman, D., Iliesiu, N.V., Moldovan, O.** 1984. The efficacy of neurosis treatment with Apilarnil. *Apicultura in Romania*, 3: 21-4.
- 17) **Iliesiu, N.V.** 1993. Apilarnil lyophilised in honey. *Apicultura in Romania*, 3: 23.
- 18) **Iliesiu, N.V.** 1993. A bio-stimulative and dieto-therapeutic product” Apivitas-Forte”. *Apicultura in Romania*, 4: 8.
- 19) **Iliesiu, N.V.** 1987. Contribution of Apilarnil and Apitotal N.V.I. to the strengthening of natural defensive factors of the body with special reference to the immune system. *Apicultura in Romania*, 10: 17-20.
- 20) **Speteanu, R., Cismaru, S., Iliesiu, N.V.** 1984. Apilarnil, an active compound in cosmetic products. *Apicultura in Romania*, 4: 23-4.
- 21) **Matsuka, M., Watabe, N., Taceuchi, K.** 1973. Analysis of the food of larval drone honeybees. *Journal of Apicultural Research*, 12: 3-7.
- 22) **Okada, I., Matsuka, M.** 1973. Artificial rearing of *Harmonia axyridis* on pulverized drone honey bee brood. *Environ Entomol*, 2: 301-2.
- 23) **Stangaciu, S.** 2002. Bee products and their medicinal uses. *Honeybee Science*, 23 (3): 97-104.
- 24) **Yücel, B., Kösoğlu, M.** 2005. Apiterapi’de Apilarnil. *Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi)*. Sidas Yayınevi.
- 25) **Musch, H.** 2014. *ApiAir – Die Bienenlufttherapie*. Ochsenhausen, 15.
- 26) **Bengsch, E.** 2014. Studie über potenzial der biomedizinischen wirksamkeit von inhalierter bienenluft. *Max Planck-Institute*, 4.
- 27) **Uccusic, P.** 1985. *Bienenprodukte: Ihre Heilkraft und Anwendung*. Ariston Verlag.
- 28) **Yücel, B., Ceylan, H.** 2015. Arı (Kovan) Havası ve Sesi’nin Apiterapi’de Kullanımı. *Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi)*. Sidas Yayınevi.



YENİ KEŞFEDİLEN PROBİYOTİK BİR ÜRÜN: ARI EKMEĞİ (PERGA)

Prof. Dr. Sibel Silici

Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri

sibelsilici@gmail.com

Probiyotikler, belirli sınırlarda tüketildiğinde konakçı sağlığı üzerine olumlu etkiler sağlayan gıda katkıları olarak tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerinde oluşturduğu etkilerin en çok araştırıldığı mikroorganizma grubu laktik asit bakterileridir. Bilimsel araştırmalar probiyotiklerin kullanımının insan ve hayvanların sağlıklı beslenmesinde ve enfeksiyonlardan korunmasında ucuz ve güvenli bir yol olarak önermektedir (1). İnsan ve hayvanların bağırsak sisteminden izole edilen *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* ile *Bifidobacterium* türleri bu amaçlı yaygın kullanılan bakterilerdir. Bu bakteriler kullanılarak hazırlanan probiyotik preparatlarının endüstriyel gıda üretim süreçlerinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (2). Ancak bu konuda tüketicilerin tercihi koruyucu kullanmaksızın doğal katkıların kullanımına yönelik olmaktadır.

Bir bakteri suşunun etkin bir probiyotik olarak tanımlanabilmesi için gerekli özellikleri, gerek kullanılacağı gıda sistemindeki davranışı, gerekse hedef tüketici sağlığı üzerinde yaratacağı olumlu etkiler esas alınarak belirlenmektedir. Bu konuda suşun insan orijinli olması ve gastrointestinal sistemde canlılığını sürdürmesi, gastrik aside ve fizyolojik konsantrasyondaki safra tuzuna direnci yanında, ince bağırsak epitel hücrelerine tutunma özelliği göstermesi bilinmesi gereken mikroroganizma davranışlarından olmaktadır. Probiyotik mikroorganizmaların ince bağırsak mukozasına tutunma özellikleri gastrointestinal sistemde kolonize olmanın ilk aşamasını oluşturmaktadır. Bu kolonizasyon sayesinde probiyotik mikroorganizmanın etki süresi artmakta ve immun sistem modülasyonu sağlanabilmektedir (3,4).

Endüstriyel kullanımda giderek artan değerleri nedeniyle, üstün probiyotik özelliklere sahip suşların tanımlanması üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır.

Probiyotikler

İntestinal sistemin mikrobiyel dengesini düzenleyerek konakçının sağlığı üzerinde yararlı etkiler sağlayan, canlı mikrobiyel gıda destekleridir. Probiyotik tanımı, insan ve hayvan sağlığını destekleyen ve güçlendiren gıda, yem veya gıda katkı maddelerine ilave edilen mikrobiyel preparatların tümünü kapsamaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar içerisinde en önemli grubu laktik asit bakterileri oluşturmaktadır. Bunların içerisinde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri en yaygın olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmaları oluşturmaktadır. Bununla birlikte bazı bakteri cinsleriyle maya ve küf türlerinden de probiyotik ürün hazırlanırken faydalanılmaktadır (Tablo 1) (1, 5, 6).



Tablo 1. Probiyotik üretiminde kullanılan mikroorganizmalar

Lactobacillus türleri	<i>Lactobacillus cellobiosus</i> , <i>Lactobacillus delbrückii</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>
Bifidobacterium türleri	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>
Bacillus türleri	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus coagulans</i>
Pediococcus türleri	<i>Pediococcus cerevisiae</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i>
Streptococcus türleri	<i>Streptococcus salivarius ssp. thermophilus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i>
Bacteriodes türleri	<i>Bacteriodes capillus</i> , <i>Bacteriodes suis</i> , <i>Bacteriodes ruminicola</i> , <i>Bacteriodes amylophilus</i>
Propionibacterium türleri	<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Leuconostoc	<i>Leuconostoc mesenteroides ssp. mesenteroides</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

Probiyotik mikroorganizmanın tanımında zorunlu kriterler LABIP (Laktik asit Bakterileri Endüstriyel Platformu) tarafından belirlenmiştir (7, 8). Bu kriterlere göre probiyotik potansiyeli taşıyan mikroorganizmalar;

- İnsan orijinli olmalıdır
- Patojen özelliği olmamalıdır
- Safra tuzu ve gastrik aside dirençli olmalıdır
- Bağırsak epitel dokularına tutunmalıdır
- Gastrointestinal sistemde kısa süreler için de olsa sürekliliğini devam ettirebilmelidir
- Antimikrobiyel bileşikler üretebilmelidir
- İmmün cevabı stimüle edebilmelidir
- Metabolik etki kabiliyeti olmalıdır (kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi, vitamin üretimi)
- Teknolojik işlem ve süreçlere direnç göstermelidir

İnsan tüketimi için hazırlanan ürünlerde insan kaynaklı suşların kullanımı, konakçı ile spesifik interaksiyonlar ve türe bağlı sağlık etkileri açısından önem taşımaktadır. Normal bağırsak florası üyeleri olmalarından dolayı *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enerobacterium* gibi laktik asit bakteri suşları insan tüketimi için hazırlanan probiyotik ürünlerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bakteriler geleneksel fermente süt üretiminde de kullanılmakta ve GRAS (Generally Recognized as Safe) olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte *Saccharomyces boulardii* gibi gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan ama insan kökenli olmayan bakteriler de vardır (2).

Probiyotik olarak kullanılacak bir mikroorganizmanın sindirim sisteminden geçişi sırasında canlı kalabilmesi gerekir. Bu nedenle lizozim başta olmak üzere, ağız boşluğunda bulunan enzimlere dayanıklı olması ve midenin gastrik ortamından (pH= 1.5-3.9) büyük oranda etkilenmemesi gerekir. Safra tuzları, karaciğerde kolesterolden sentezlenip safra kesesinden duodenuma salgılanmaktadır (500-700 mL/gün) (9). Bu asitler daha sonra kolonda mikrobiyel aktiviteden dolayı kimyasal modifikasyonlara (dekonjugasyon, dehidroksilasyon, dehidrojenizasyon ve deglukoronidasyon) uğramaktadır (10, 11). Tüm konjuge olan ve



olmayan safra tuzları, *E. coli* suşları, *Klebsiella* ve *Enterococcus* türleri için antibakteriyel etkiye sahiptir (5, 9, 12). Konjuge olmayan safra tuzları daha yüksek antimikrobiyel etkiye sahiptir. Gram pozitif bakterilerin safra tuzlarına hassasiyeti, gram negative olanlardan daha yüksektir (14, 15). In vitro denemelerde bifidobakterilerin safra tuzlarının lakrobasillerden daha dirençli olduğu tespit edilmiştir (2, 4).

Probiyotik mikroorganizmaların intestinal epitel yüzeylere tutunabilme kapasiteleri, intestinal bölgede kolonize olabilmelerinde, patojen mikroorganizmaların tutunmasını engellemede, immune sistemin modülasyonunda, hasar görmüş mukozanın iyileştirilmesi ile daha fazla ve uzun süreli probiyotik etki sağlayabilmede kritik önem taşımaktadır (16). Probiyotik bakteriler, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmaların kolonizasyonunda etkili olan tutunma ve/veya koagregasyon faktörleri gibi farklı kolonizasyon mekanizmalarına sahiptir. Laktobasillerin insanda ince ve kalın bağırsağa tutunma ve kolonize olma mekanizmaları farklılık göstermektedir (17).

Probiyotik bakterilerin intestinal sistemdeki en önemli fonksiyonlarından biri konağın doğal florasının patojenler için bariyer oluşturmaya yardımcı olmaktır. Bu nedenle probiyotik mikroorganizma seçiminde, patojenleri ve bozulma etmeni olan mikroorganizmaları inhibe etme potansiyeli önemli bir kriterdir. Çoğu probiyotik suş, bu fonksiyonu hidrojen peroksit, organik asit, biyosüfaktan maddeler, bakteriyosin ve bakteriyosin benzeri moleküller içeren bir yada daha fazla antimikrobiyel maddeyi üretmek yada bağırsak epitel hücrelerine patojen bakterilerin tutunmasını engellemek suretiyle yerine getirmektedir (18).

Probiyotik potansiyeli olan mikroorganizmaların faj dirençlilik, genetik stabilite gibi özelliklerinin iyi araştırılmasıyla birlikte büyük ölçekte üretim için uygunluğu, ürün tadına olumsuz etkisinin olmaması ve üründe canlı kalabilme yeteneği gibi teknolojik süreçlerdeki durumunun da belirlenmesi de gerekmektedir. Probiyotik ürünler genellikle mikroorganizmaların canlılığını ve aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilecek santrifüj, liyofilizasyon gibi yöntemler uygulanarak toz veya granüler formda hazırlanabilmektedir. Probiyotik ürün, hedeflenen yararlı etkiyi gösterebilmesi için bağırsak florasında yarışa girebilecek düzeyde canlı mikroorganizma sayısına sahip olmalıdır. Probiyotik ürünün içerdiği canlı bakteri sayısı, depolama süresi, nem, sıcaklık gibi koşullardan etkilenmektedir. Bu nedenle probiyotik suşların canlılığı ve stabilitesi, teknolojik proses ve süreçlerin olası etkilerinin incelenmesi gereklidir (2).

Probiyotiklerin konağı intestinal sistem bozukluklarına karşı muhtemel koruma mekanizmaları;

- Besin maddeleri için rekabet
- Antimikrobiyel maddeler üreterek patojen bakterilerin inhibisyonu
- Tutunma bölgelerinin inhibisyonu
- Toksin reseptörlerinin yıkımı
- İmmün sistemin uyarılması olarak tanımlanmaktadır (19)

Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri sağlıklı bir yaşam sürmek, vücut direncini artırmak, intestinal düzensizlik ve hastalıklarla mücadelede probiyotik kullanımının faydaları klinik deneylerle ispatlanmıştır (20, 21). Probiyotiklerin etkileri;

- Laktoz intoleransında; laktoz intoleransı (laktozun sindirilememesi) ilerleyen yaş, sindirim sistemi hastalıkları ya da antibiyotik kullanımı gibi bazı tedavilerin neden olduğu bağırsak mukozasının bozulması sonucu, laktaz enziminin azalmasından kaynaklanmaktadır (22). Hastalarda sindirilmeden kalan laktozdan dolayı ozmotik denge bozularak bağırsak içinde sıvı ve elektrolit birikimi meydana gelmekte ve laktozun florada bulunan bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu hidrojen, metan



ve karbondioksit gazları açığa çıkmaktadır. Bu durum aşırı gaz, şişkinlik, bulantı ve ishal oluşturmaktadır. Probiyotik bakterilerin ince bağırsakta safra tuzlarının etkisiyle parçalanması neticesinde bakteriyel laktazın serbest kalarak laktozu metabolize ettiği, beta-glukoronidaz, nitroredüktaz ve azonitroredüktaz gibi fekal bakteri enzimlerinin aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (22, 23)

- b) Diyare; bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve/veya salgılamının artması sonucu olmaktadır. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* ve rotavirusların neden olduğu enfeksiyonlar sebep olmaktadır (24). *Lactobacillus* GG nin profilaktik kullanımının çocuk diyaresi üzerine olumlu etkilerini gösteren klinik çalışmalar vardır (25, 26). Antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülen en yaygın (hastaların %5-25'i) komplikasyon antibiyotiklerin sebep olduğu diyareler (AAD) dir. *Lactobacillus* GG'nin yetişkinlerde AAD'nin engellenmesi üzerine etkisinin incelendiği araştırmada asemptomatik *Helicobacter pylori* ile enfekte hastalar probiyotik içeren ve içermeyen antibiyotik tedavisi sonucu probiyotik ilavesinin diyare ve kusma şikayetlerinde azalma ile sonuçlanmıştır (27). Radyoterapi gören kanser hastalarında görülen başlıca komplikasyon diyaredir. Radyoterapi alan 190 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada probiyotik ürün plasebo grubuna göre akut diyarenin şiddetini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Delia vd 2002; Sullivan ve Nord 205).
- c) *Helicobacter pylori* enfeksiyonları
H. pylori; kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser nedenidir. Probiyotiklerin *H. pylori* enfeksiyonları üzerine etkisi ile ilgili araştırmalarda *Lb. salivarius*'un *H. pylori* kolonizasyonunu engellediği ve azalttığı, IL-8 salgılanmasını stimüle ettiği tespit edilmiştir (30). Üçlü antibiyotik tedavisi alan *H. pylori* görülen hastalara probiyotik *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları içeren yoğurt yedirilerek yapılan çalışmada probiyotik alan grubun enfeksiyonun tedavisinde daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (31).
- d) Crohn hastalığı; gastrointestinal sistemi etkileyen transmural inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Ameliyat sonrası crohn hastalığı lezyonlarının tekrarlanmasını engelleme etkisinin araştırıldığı bir araştırmada antibiyotik-probiyotik kombinasyonlu ile tedavi edilen hastalarda lezyonların tekrarlanma oranında plasebo grubuna göre belirgin bir azalma belirlenmiştir (32).
- e) Ülseratif kolitler (inflamatuvar bağırsak hastalığı) Bu konuda yapılan bir araştırmada probiyotik verilen hasta grubunda 11 hastanın sadece üçünde, plasebo grubunda ise 10 hastanın dokümanında septomların arttığı gözlenmiştir (33)
- f) Poşitis; intestinal floradaki düzensizlikleri tetikleyen bir faktör olan ileal-anal anastomosis sonrası, ileal bölgede meydana gelen inflamasyon ile tanımlanan bir hastalıktır. Yapılan bir araştırmada probiyotik kullanımının kese ikroflorasındaki değişimleri indüklediği tespit edilmiştir (34).
- g) Irritable (rahatsız) bağırsak sendromu; karın ağrısı veya düzensiz dışkılamaya bağlı şikayetler ile karakterize edilen fonksiyonel bir hastalıktır. Bu hastalarda intestinal mikrofloranın sağlıklı bireylerden farklı olduğu ve bu hastalarda gıdaların yüksek düzeyde fermentasyona uğradığı saptanmıştır (35). Yapılan araştırmada probiyotik ürünün hastaların % 50'sinde tedavi edici etki gösterdiği belirlenmiştir (36).
- h) Kanser; intestinal sistemde bulunan bakteriler, kanserojenlerin inaktivasyonunda, yayılımı ve kanser etmeni maddelere dönüşümünün engellenmesinde önemlidir. In vitro yapılan bazı araştırmalarda probiyotik bakterilerin muhtemel mutajenik ve genotoksik etkilerinin önlenmesi suretiyle kanser riskini azalttığı tespit edilmiştir (37, 38). Probiyotiklerin kanser üzerine etkileri ile ilgili çalışmaların çoğu kolorektal kanser üzerinedir. Laktik asit bakterilerinin kolon kanserini inhibe etme mekanizmaları olarak; konağın immune yanıtının güçlendirilmesi, potansiyel kanserojen bileşiklerin



yapılarının bozulması, intestinal floradaki nitel ve/veya nicel değişimler, kolonda antimutajenik ve antitümörojenik bileşiklerin üretimi, intestinal mikrofloradaki metabolik aktivitelerin değişimi (prekanserojenlerin kansere dönüşümünün engellenmesi), kolondaki fizyokimyasal değişimi (düzelmiş intestinal geçirgenlik, toksin emiliminin önlenmesi yada gecikmesi, güçlendirilmiş intestinal bariyer mekanizmalar, konak fizyolojisi üzerindeki olumlu etkileri sayılabilir (38).

- i) Diğer etkiler; probiyotiklerin kolesterol düşürücü (laktik asit bakterilerinin asit üretimi nedeniyle pH'yı düşürerek dekonjuge safra tuzları ile kolesterolün presipitasyonuna neden olarak), kalsiyum emilimini artırıcı özelliği (39, 40), atopik dermatit ve gıda alerjisi olan hastalarda (doğal bariyer mekanizmaları uyararak) olumlu etkileri, ürogenital *Candida albicans* enfeksiyonlarını önlediği yada tekrarlama oranını azalttığı ve bakteriyel vajinozis üzerine etkisi (anaerobik patojenlerin gelişmesine, vajinada bulunan laktobasillerin azalması yada yokluğu neden olmaktadır), çocuklarda diyare, solunum ve diş çürümesi enfeksiyonlarını, bebeklerde atopik dermatit ve yeni doğanlarda nekrotizan enterekolit oranını düşürdüğü (2, 19) de rapor edilmiştir.

Perga (Arı ekmeği)

Bal arısı (*Apis mellifera* L.) nın temel besin ihtiyaçları nektar, polen, ve sudur. Nektar bal arıları için karbonhidrat kaynağı iken polen protein lipid ve vitamin kaynağıdır. Bir işçi arının larvadan ergin döneme kadar yetişmesi için yaklaşık 120-145 mg polene ihtiyaç vardır ve bir koloni ortalama yılda 20-57 kg polen toplamaktadır (41). Besin toplayıcı işçi arılar tarafından toplanan polene bal arısı salgıları katılıp arka bacaklarında bulunan polen sepetçisine basılarak kovana getirilmektedir. Kovadaki diğer genç arıların yardımıyla arı ekmeği petek gözüne boşaltılıp bozulmayı önlemek için arılarca az miktarda bal ve balmumu karışımıyla kaplanmaktadır. Bu karışım farklı enzim, mikroorganizma, nem ve sıcaklığın (35-36 C) etkisiyle kimyasal değişikliğe maruz kalmaktadır. Kimyasal değişikliğe uğrayan bu depolanmış polen arı ekmeği olarak adlandırılmaktadır (42). Arı ekmeği ergin arılar tarafından tüketilmekte ve larvaları beslenmektedir (43-45).

Arı ekmeği yaklaşık % 20 protein, % 3 lipid, % 24-35 karbonhidrat, % 3 vitamin ve mineral içermektedir. İnsan vücudunun biyosentezleyemediği esansiyel aminoasitlerin tümü ile protein, C, B, B2, E, H,P, nikotinik asit, folik asit, pantotenik asit gibi vitaminler, pigmentler, sakkaroz, amilaz, fosfataz gibi enzimler, flavonoidler, karatenoidler ve hormonlar içermektedir (46). Arı ekmeğinin kompozisyonu polenden farklıdır (47). Arı ekmeğinin sahip olduğu yüksek biyolojik aktivite küf ve mantar gelişimini inhibe ederek arı ekmeğinin daha iyi korunmasını sağlamaktadır (48). Arı ekmeği aynı bitkinin poleninden daha fazla indirgenmiş şeker, K vitamini ile mikroorganizma sindirici enzim içermektedir. Polenin arı ekmeğine dönüşmesi ve biyokimyasal değişiklikler bakteri ve mayalar tarafından sebep olunan temelde laktik asit fermentasyonu ile mikrobiyel faaliyetin bir sonucudur (49). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada farklı coğrafik ve botanik orijine (*Citrus* spp., *Castanea sativa*, *Gossypium arvense*, *Trifolium* spp., *Helianthus annuus* L.) sahip 8 arı ekmeğinin kimyasal yapısı (nem, kül, protein ve yağ) ile yağ asidi kompozisyonu GC-FID ile tespit edilmiştir. Arı ekmeği örneklerinde 20 doymuş 17 doymamış olmak üzere 37 yağ asidi tespit edilmiştir. Doymuş yağ asitlerinden palmitik ve stearik asit ile doymamış yağ asitlerinde oleik asit örneklerde en çok rastlanan yağ asitleri olmuştur (50).

Laktik asit bakterileri (LAB) normal floralarında simbiyontlar olarak sağlıklı organizmalarda yaygın olarak bulunan fenotipik olarak bakterilerle ilişkili bir gruptur (51). Vasquez vd. bal arısı florasında 12 farklı LAB türü tanımlamıştır ve bal arılarının zararlı mikroroganizmalardan LAB sayesinde korunduğu ifade edilmiştir (52). Bal arısı poleni vitamin, protein, yağ asitleri, lipidler, steroller, vitaminler e karbonhidrat kaynağı olarak kullanılmaktadır (53). Bal arılarınca poleni toplanmakta ve kolonide larvaları beslemek ve



erişkin arılar tarafından tüketilmek üzere arı ekmeği olarak depo edilmektedir. Arı ekmeği muhtemelen bakteri veya mayalar yada her iki mikroorganizma tarafından üretilen laktik asit fermantasyonu ile üretilmektedir (54). Diğer fermente ürünlerde olduğu gibi proses tamamlandığında yüksek laktik asit içeriği ve diğer metabolitler arı ekmeğini mikroorganizmalar tarafından bozulmasını önlemektedir. Arı ekmeğinin kimyasal kompozisyonu polenden farklıdır, örneğin arı ekmeği laktik asit nedeniyle daha yüksek asiditeye sahiptir ve daha yüksek oranda K vitamini içermektedir (49). Bal arısı midasının florası bal arılarının, larvalarının ve tüm koloninin sağlığı için önemlidir. Yapılan bir çalışmada bal arısı midasında bulunan LAB florası (55) hem polende hem de iki haftalık arı ekmeğinden izole edilmiştir. Bal arısı midasındaki toplam 12 LAB fenotipinden Arı poleni 8 arı ekmeği ise 9 unu içermiştir, her ikisi ise 12 sinin 11'ini içermiştir.

Türkiye ekolojik farklılıkları ve biyolojik çeşitliliği sayesinde bal üretimi için en elverişli ülkelerden biri olarak görülmektedir. Bu elverişli şartlar sadece bal üretimi için değil diğer arı ürünleri için de önemli bir zemin oluşturmaktadır. Nitekim arı poleni üretiminde farklı bitkisel kaynaklardan ve sarı, kırmızı, mor, yeşil, portakal rengi gibi farklı renklerde üretim söz konusudur. Ancak monofloral arı poleni hasat etmek hem polenlerin standart kompozisyonunu belirlemek hem de beslenme ve destek tedavi amaçlı kullanmak açısından oldukça önemlidir (56). Örneğin yapılan bir çalışmada *Cistus* poleninin kestane polenine göre 20 kat daha fazla karotenoid içerdiği (57) diğer bir çalışmada ise kestane ve *Cistus* polenin sterol içeriklerinin farklı olduğu *Cistus* polenin yoğunlukla delta-5-avenasterol, kestane poleninin ise betasitosterol içerdiği bildirilmiştir (58). Ayrıca arı poleni tüketimine bağlı oluşabilecek alerji vakaları açısından da polenin orijinin karakterize edilmesi önem arz etmektedir.

Polenin kimyasal kompozisyonu da üretildiği bölgeye ve bitkisel kaynağa bağlı olarak değişim göstermekle birlikte genel olarak % 25-30 protein, % 30-55 karbonhidrat, %1-20 yağ asitleri ve steroller gibi lipitler, vitamin (Vitamin A, K ve B12 hariç) ve minerallerden oluşmaktadır (44). Bunun yanında polen numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda fenolik içeriği ve antioksidatif etkisi üzerinde durulmuştur. Polen ekstraktlarının yapısında bulunan fenolik asitler ve flavonoidlerin, potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve lipid peroksit radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (58).

Bal arıları topladıkları polenleri kovan içinde petek gözlerinde arı ekmeği şeklinde depolarlar. Arı ekmeği kovanda üretilirken polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılır ve laktik asit fermantasyonuna bırakılır. Karışım yaklaşık iki hafta içerisinde arı ekmeğine dönüşür. Fermente bir ürün olan arı ekmeği böylece kovanda uzun süre muhafaza edilebilir (56). Arı ekmeği arılar için protein, yağ ve vitamin kaynağı olmakla birlikte arı sütü üretiminin de ham maddesini oluşturmaktadır. Arı poleni ile arı ekmeğinin içerikleri benzer olsa da bazı farklılıklar da görülmektedir. Arı ekmeği, arı polenine kıyasla daha az protein içermektedir ancak arı ekmeği proteinlerinin sindirimi daha kolaydır. Nem içeriği hasattan sonra kurutma sonucunda %13-14 oranına düşmektedir. Arı ekmeğinin genel içeriği esansiyel aminoasitlerden, C, B1, B2, E, H vitaminlerinden, karotenoid ve antosiyaninlerden, sakkaraz, amilaz ve fosfataz enzimlerinden ve 25 farklı minerallerden oluşmaktadır. Arı polenine nazaran arı ekmeği 6 kat daha fazla laktik asit içermekte ve bu özelliği kendini korumasını, polen kadar maya gelişimine açık olmamasını sağlamaktadır. Ayrıca arı ekmeğinin tat özellikleri arı polenine göre daha iyidir ve vücutta emilimi daha kolaydır. (59).

İnsanlar günümüzde beslenme faaliyetini artık çok yönlü olarak dikkate almakta bazı hastalıklardan korunmak ve/veya tedavi amaçla yerine getirmektedir. Günümüzde doğal yaşam ve doğal beslenmenin ön planda olduğu düşünülürse arı ürünlerinin de bu alandaki yerinin büyüklüğü anlaşılabacaktır. Ancak ülkemizde arı ürünlerinin faydaları kulaktan dolma bilgiler ile anılmaktadır ve konu ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça kısıtlıdır. Arı poleni ve arı ekmeği



içerdikleri besin öğeleri ile önemli gıda maddeleridir. Bu ürünler hakkında yapılacak çalışmalar ürünlerin hem tanınırlığını sağlayacak hem de tüketim oranlarını artıracaktır.

Tıpta, bal, polen, propolis ve diğer arı ürünlerinin kullanıldığı tedavi branşı “apiterapi” dir. Bu arı ürünlerinden üzerinde en fazla çalışılan doğal ürün bal ve propolis olup, polenin de yüksek biyolojik potansiyele sahip doğal bir ürün olduğu bildirilmektedir (60-62). Polen veya çiçek tozu, çiçekli bitkilerin üremesi için gereklidir. Bal arıları, doğadaki tozlaşmayı (polinasyon) sağlayan canlılar olup, vücut kıllarına yapışan polenleri larva sonrası yavru beslenmesinde ve gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesinde kullanmak üzere kovanlarına taşımaktadırlar. Kovanlara taşınan polenler petek gözlerinde depolandıkları gibi balın içerisine de katılır ve balın oksidasyonu gibi pek çok zararlı etkiden korunmasında rol alırlar. Değerli bir ürün olması nedeniyle son yıllarda arı kovanlarından polen tuzakları vasıtasıyla toplanan polenler, halk arasında destekleyici bir besin olarak özellikle sporcuların, gelişme geriliği bulunan çocukların, anemik hastaların, karaciğer rahatsızlıkları olan kimselerin diyetlerine takviye edici olarak kullanılmaktadır. Polenin yüksek antioksidan kapasiteye sahip bir ürün olduğu ve bu oksidasyonu önleme kapasitesinin bitki florasına göre değişim gösterdiği pek çok bilimsel çalışmada bildirilmektedir (63, 64).

Bugüne kadar polen konusunda gerek dünyada gerekse ülkemizde daha çok balda polen analizi (melissopalinoji) ve aeropalinoji konularına yoğunlaşmış, balın botanik orijinini belirlemek ve alerji riski olan hastalar için hava polenlerini tanımlamak için bu alanlardan faydalanılmıştır. Ancak arı poleni konusunda, özellikle monofloral arı polenleri konusunda araştırmalar sınırlı kalmıştır. Polenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin toplandığı bitkiye, toplandığı bölgenin coğrafik konumuna, iklim özelliklerine, toplanma şekline ve ambalaj şekline bağlı olarak değişim gösterdiği bildirilmektedir (63). Krell yaptığı çalışmada arıların topladıkları polenlerin ortalama %7.5-40 protein, %15-50 karbonhidrat ve %15 -50 arasında değişen ve oldukça yüksek miktarda nişasta ihtiva ettiğini ifade etmiştir (43). Basim vd. de yaptıkları *in vitro* çalışmada polen ve propolis metanolik ekstraktlarının pek çok patojenik bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiklerini rapor etmiştir (61). Yine Medeiros vd de sıçanlarda fenolik polen ekstraktlarının anti alerjenik etkisinden bahsetmişlerdir (65). Almaraz-Abarca et vd ise yaptıkları çalışmada Meksika florasına ait etanolik polen ekstraktlarının lipid peroksidasyonu inhibe edici ve polen ekstraktlarının HPLC analizinde bir flavonoid türevi olan kalkonlarca zengin olduğunu göstermiştir (60). Polenin *in vitro* olarak lipid peroksidasyonunu engellediği, oksidan özelliğe sahip ve kanserojen olduğu bilinen pek çok serbest oksijen radikalini temizlediği (66, 67), yine *in vitro* bakteri çalışmalarında bakterileri öldürdüğü veya gelişimini engellediği (61) yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Bunların dışında literatürde polenlerle ilgili olarak antioksidan aktivitelerini ortaya çıkaran araştırmalara ek olarak, balların orijinlerini belirlemek üzere yapılan polen araştırmaları (68-71) ve polenlerin aminoasit analizlerinin tespitine yönelik (72) çalışmalar mevcuttur. Ticari arı polenlerinin B grubu vitaminleri içeriğini tespit etmeye yönelik yapılan bir araştırmada (73) tiamin klorür (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit (B3), pridoksin klorür (B6), folik asit ve siyanokobalamin (B12) vitaminlerinin miktarları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tespit edilmiştir. Polenin insan ve hayvanları X ışınlarının zararlı etkilerinden koruduğuna dair verilere bilimsel çalışmalarda rastlanmaktadır (74).

Polenin atletlerin kondisyonu için gerekli gıdalar arasında önemli bir potansiyele sahip olduğuna dair yapılan çalışmalar (75, 76) polenlerin organizmada metabolik etkilere sahip hormonları da bünyesinde bulundurduğunu göstermiştir. Yine Karataş ve Şerbetçi çalışmalarında arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarını HPLC ile tespit etmiş; insan ve hayvanların metabolizmalarında sentezlenen adrenalin ve noradrenalinin birçok bitki hormonuna ek olarak arı poleninde de bulunduğunu göstermişlerdir (77).



Polenler antimikrobiyal (antibakteriyel, antifungal, antiviral) özellikleri nedeniyle de ön plana çıkmaktadır. Polenlerin *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* ve diğer koliform türlerine karşı etkili oldukları tespit edilmiştir. Polenlerin bu antimikrobiyal özelliği yapısında bulunan Quercetin, Mirisetin, Kaempferol gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır (78-80). Özcan vd, *Alternaria alternata* ve *Fusarium oxysporium f. sp. Melonis*'in misel gelişimi üzerine arı poleninin % 2 ve % 5 konsantrasyonlarındaki metanol ekstraktlarının inhibitör etkilerini araştırmış ve %2'lik konsantrasyonun fungus gelişimine az, % 5'lik konsantrasyonunun ise daha çok etkili olduğunu rapor etmiştir (81).

Arı ekmeği hakkındaki literatür bilgileri oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada Fas bölgesinden toplanan arı ekmeği ve arı poleni örneklerinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada polen numuneleri hem kurutulmuş halde hem de taze olarak kullanılmış ve *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* bakterilerinin arasında bulunduğu bakterilere karşı antibakteriyel aktivite testi yapılmıştır. Sonuç olarak taze arı poleni ve arı ekmeğinin kurutulmuş polen örneklerine nazaran daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (82). Diğer bir çalışmada ise arı ekmeği örneklerinin sıcak su, su ve etanol ekstraktları çıkarılmış ve bu ekstraktların fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. Suyun çözgen olarak kullanıldığı örneklerde antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu bildiren yazarlar arı ekmeğinin bu antioksidatif etkisinden faydalanılabileceğini belirtmişlerdir (48).

Sonuç olarak arı ekmeği (perga) günümüzde önemli bir probiyotik olarak insan sağlığına hizmet edecek önemli bir üründür. Bu konuda yapılacak bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1) Kim, H.S., Park, H., Cho, I.Y., Paik, H.D., Park, E. 2006. Dietary supplementation of probiotic *Bacillus polyfermenticus*, Bispian strain, modulates natural killer cell and Tcell subset populations and immunoglobulin g levels in human subjects. *J Med Food*, (9): 321-327.
- 2) Dunne, C. 2001. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis*, (7): 136-145.
- 3) Billoo, A.G., Memon, M.A., Khaskheli, S.A. et al. 2006. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol*, (12): 4557-4560.
- 4) Maragkoudakis, P.A., Zoumpopoulou, G., Miaris, C. et al. 2006. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *Int Dairy J*, (16): 189-199.
- 5) Lee, Y.K., Salminen, S. 1995. The coming age of probiotics. *Trends Food Sci Technol*, (6): 241-245.
- 6) Salminen, S., Gibson, G.R., McCartney, A.L., Isolauri, E. 2004. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, (53): 1388-1389.
- 7) Guarner, F., Schaafsma, G.J. 1998. Probiotics. *Int J Food Microbiol*, (39): 237-238.
- 8) Ewaschuk, J.B., Dieleman, L.A. 2006. Probiotics and prebiotics in choronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, (12): 5941-5950.
- 9) Hoffman, A.F., Molino, G., Milanese, M., Belforte, G. 1983. Description and stimulation of a physiological pharmacokinetic model for the metabolism and enterohepatic circulation of bile acids in man. *J Clin Invest*, (71): 1003-1022.
- 10) Hill, M.J., Draser, B.S. 1968. Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. *Gut*, (9): 22-27.
- 11) Hylemon, P.B., Glass, T.L. 1983. Biotransformation of bile acids and cholesterol by the intestinal microflora. In: Hentes D. J. (Ed) *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*, Academic Press, New York, 189-213.
- 12) Lewis, R., Gorbach, S. 1972. Modification of bile acids by intestinal bacteria. *Arch Intern Med*, (130): 545-549.
- 13) Heyman, M., Menard, S. 2002. Probiotic microorganisms how they affect intestinal patophysiology. *Cell Mol Life Sci*, (59): 1151.



- 14) **Floch, M.H., Binder, H.J., Filburn, B., Gershengoren, W.** 1972. The effect of bile acids on intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*, (25): 1418-1426.
- 15) **Tahri, K., Grill, J.P., Schneider, F.** 1996. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: Coprecipitation with salts and assimilation. *Curr Microbiol*, (33): 187-193.
- 16) **Ross, S., Aleljung, P., Robert, N. et al.** 1996. A collagen binding protein from *Lactobacillus reuteri* is part of an ABC transporter system. *FEMS Microbiol Letts*, (144): 33-38.
- 17) **Boot, H.J., Kolen, C.P.A.M., Andreadaki, F.J., Pouwels, P.H.** 1996. The *Lactobacillus acidophilus* gene expression site comprises two consensus promoter sequence one of which directs transcription of stable mRNA. *J Bacteriol*, 178: 5388-5394.
- 18) **Gibson, G.R.** 1998. Dietary modulation of the human gut microflora using probiotics. *British J Nutr*, 80:S209-S212.
- 19) **Rastall, R., Gibson, G.R., Gill, H.S. et al.** 2005. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and symbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol*, (52): 145-152.
- 20) **Laurens-Hattinh, A., Viljoen, B.C.** 2001. Yogurt as probiotic carrier food. *Int Dairy J*, (11): 1-17.
- 21) **Sullivan, A., Nord, C.E.** 2005. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Int Med*, (257): 78-92.
- 22) **Zubillaga, M., Weill, R., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R., Boccio, J.** 2001. Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutr Res*, (21): 569-578.
- 23) **Noble, S., Rawlinson, F., Byrne, A.** 2002. Acquired Lactose Intolerance: A Seldom Considered Cause of Diarrhea in the Palliative Care Setting. *J Pain Sympt Manag*, (23): 449-508.
- 24) **Ciarlet, M., Estes, M.K.** 2001. Interactions between rotavirus and gastrointestinal cells. *Curr Opin Microbiol*, (4): 435-441.
- 25) **Oberhelman, R.A., Gilman, R.H., Sheen, P.** 1999. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in under nourished Peruvian children. *J Pediatr*, (134): 15-20.
- 26) **Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M.A. et al.** 2000. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoeas: a multicenter European trial. *Gastroenterol Nutr*, (30): 54-61.
- 27) **Armuzzi, A., Cremonini, F., Bartolozzi, F.** 2001. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, (15): 163-167.
- 28) **Delia, P., Sansotta, G., Donato, V.** 2002. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL 3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol*, (97): 2150.
- 29) **Sullivan, A., Nord, C.E.** 2005. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Int Med*, (257): 78-92.
- 30) **Kabir, A.M., Aiba, Y., Takagi, A.** 1997. Prevention of *H. pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut*, (41): 49-55.
- 31) **Cats, A., Kuipers, E.J., Bosschaert, M.A. et al.** 2003. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei* containing milk drink in *Helicobacter pylori* colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, (17): 429-435.
- 32) **Gionchetti, P., Amandi, C., Rizzello, F., Venturi, A., Poggioli, G., Campieri, M.** 2003. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, (17): 821-831.
- 33) **Ishikawa, H., Akedo, I., Umesaki, Y., Tanaka, R., Imaoka, A., Otani, T.** 2003. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacterial fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*, (22): 56-63.
- 34) **Kuisma, J., Mentula, S., Jarvinen, H., Kahri, A., Saxelin, M., Farkkila, M.** 2003. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*, (17): 509-515.
- 35) **Halpern, G.M., Prindiville, T., Blankenburg, M., Hsia, T., Gerhwin, M.E.** 1996. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol*, (91): 1579-1585.
- 36) **Mertz, H.R.** 2003. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*, (349): 2136-2146.



- 37) **Brady, L.J., Gallaher, D.D., Busta, F.F.** 2000. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr*, (130): 10-414.
- 38) **Rafter, J.** 2002. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Brit J Nutr*, 88 (Suppl. 1): 89.
- 39) **Griffin, I.J., Davila, P.M., Abrams, S.A.** 2002. Nondigestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Brit J Nutr*, 87 (Suppl. (2): 187-191.
- 40) **Rolfe, R.D.** 2000. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*, 130: 396-402.
- 41) **Reiter, R.** 1947. The coloration of anther and corbicular pollen. *Ohio J Sci*, XLXII.
- 42) **Vasquez, A., Olofsson, T.C.** 2009. The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and beebread. *J Apic Res*, (48): 189-195.
- 43) **Krell, R.** 1996. Value-Added Products From Beekeeping. *FAO Agricultural Services Bulletin* No. 124 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome.
- 44) **Campos, M.G., Markham, K., Cunha, A.** 1997. Bee pollen: composition properties and applications. In Mizrahi, A (Ed) *Bee Products*. Plenum Publishing Company; London, UK, 93–100.
- 45) **Almedia-Muradian, L.B., Bera, A., Flesner, M.L., Cano, C.B.** 2007. Produtos Apícolas. In: Almeida-Muradian, L B; Penteado, MDVC *Vigilância sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos*. Ed. Guanabara, 183–198.
- 46) **Haydak, M.H., Vivino, A.E.** 1950. The changes in thiamine, riboflavin, niacin and pantothenic acid content in the food of female honeybees during growth with a note on the vitamin K activity of royal jelly and beebread. *Ann Entomol Soc Amer*, 43: 361-367.
- 47) **Haydak, M.H., Palmer, L.S.** 1941. Vitamin content of bee foods. III. Vitamin A and riboflavin content of beebread. *J Econ Entomol*, 34: 37-38.
- 48) **Nagashima, T., Myoda, T., Inoue, R.** 2004. Preparation and functional properties of extracts from beebread. *Nahrung/Food*, 48 (3): 226– 229
- 49) Haydak, M.H. 1958. Pollen substitutes. *Proc. X International Congres Entomol*, Montreal, 4:1053-1056
- 50) **Kaplan, M., Karaoglu, Ö., Eroğlu, N., Silici, S.** 2016. Fatty acid and proximate composition of bee bread. *Food Technol Biotechnol*, 54(4): 497-504.
- 51) **Gasbarrini, G., Montalto, M., Santoro, L., Curigliano, V., D'onofrio, F., Gallo, A., Visca, D., Gasbarrini, A.** 2008. Intestine: organ or apparatus? *Digest Dis*, 26(2): 92-95.
- 52) **Vásquez, A., Olofsson, T.C.** 2009. The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and beebread. *J Apicult Res*, 48:189-95.
- 53) **Loper, G., Davis, D.D.** 1985. Disparity of cotton pollen dispersal by honeybees visiting upland and pima pollen parents. *Crop Sci*, 25:585-89.
- 54) **Gilliam, M., McCaughey, W.F., Wintermute, B.** 1980. Amino acids in pollens and nectars of citrus cultivars and in stored pollen and honey from honeybee colonies in citrus groves. *J Apic Res*, 19: 64-72.
- 55) **Olofsson, T.C., Vasquez, A.** 2008. Detection and identification of a novel lactic acid bacteria l flora within the honey stomach of the honeybee *Apis mellifera*. *Current Microbiol*, 57(4): 356-363.
- 56) **Bogdanov, S.** 2011. Pollen: Nutrition, Functional Properties, Health: A Review. *Bee Product Science*, 1-34.
- 57) **Percie Du Sert, P.** 2009a. Les pollens apicoles. *Phytotherapie*, 7: 75-82.
- 58) **Percie Du Sert, P.** 2009b. Probiotic effect of lactic acid bacteria in fresh pollen, 41st Apimondia Congress, Montpellier.
- 59) **Silva, T.M.S., Camara, C.A., Silva Lins, A.C. et al.** 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. *J Food Compos Anal*, 19: 507-511.
- 60) **Almaraz-Abarca, N., Campos, M.G., Ávila-Reyes, J.A., Naranjo-Jiménez, N., Corral, J.H., González-Valdez, L.S.** 2007. Antioxidant Activity of Polyphenolic Extract of Monofloral Honeybee-collected Pollen from mesquite (*Prosopis juliflora*, *Leguminosae*). *J Food Compos Anal*, 20: 119-124.



- 61) **Basim, E., Basim, H., Özcan, M.** 2006. Antibacterial Activities of Turkish Pollen and Propolis Extracts Against Plant Bacterial Pathogens. *J Food Eng*, 77: 992–996.
- 62) **Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S.** 2008. Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: The ameliorative effect of bee pollen. *Food Chem Toxicol*, 47: 86- 91.
- 63) **Karataş, F., Munzuroğlu, Ö., Gür, N.** 2000. Arı polenlerindeki A, E ve C vitaminleri ile selenyum düzeylerinin araştırılması. *F.Ü. Fen ve Müh. Bil Derg*, 12: 219- 224.
- 64) **Ferreira, I.C.F.R., Aires, E., Barreira, J.C.M., Estevinho, L.M.** 2009. Antioxidant activity of Portuguese honey samples: different contributions of the entire honey and phenolic extract. *Food Chem*, 114: 1438–1443.
- 65) **Medeiros, K.C., Figueiredo, C.A., Freire, K.R. et al.** 2008. Anti allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol*, 2: 119 (1), 41-46.
- 66) **LeBlanc, B.W., Davis, O.K., Boue, S., DeLucca, A., Deeby, T.** 2009. Antioxidant activity of Sonoran Desert bee pollen. *Food Chem*, 115: 1299–1305.
- 67) **Šarić, A., Balog, T., Soboc'aneć, S. et al.** 2009. Antioxidant effects of flavonoid from Croatian *Cystus incanus* L. rich bee pollen. *Food Chem Toxicol*, 47: 547–554.
- 68) **Valencia-Barrera, R.M., Herrero, B., Molnar, T.** 2000. Pollen and organoleptic analysis of honeys in Leon province (Spain). *Grana*, 39: 133- 140.
- 69) **Arvanitoyannis, S., Chalhoub, C., Gotsiou, P., Lydakis-Simantiris, N., Kefalas, P.** 2005. Novel Quality Control Methods in Conjunction with Chemometrics (Multivariate Analysis) for Detecting Honey Authenticity. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45: 3, 193–203.
- 70) **Cuevas-Glory, L.F., Pino, J.A., Santiago, L.S., Sauri-Duch, E.** 2007. A review of volatile analytical methods for determining the botanical origin of honey. *Food Chem*, 103: 1032–1043.
- 71) **Ouchemoukh, S., Louaileche, H., Schweitzer, P.** 2007. Physicochemical characteristics and pollen spectrum of some Algerian honeys. *Food Control*, 18: 52–58.
- 72) **González Parama's, A.M., Ba'rez, J.A.G., Marcos, C.C., Garcí'a-Villanova, R.J., Sa'nchez, J.S.** 2006. HPLC-fluorimetric method for analysis of amino acids in products of the hive (honey and bee-pollen). *Food Chem*, 95: 148–156.
- 73) **Konar, V., Özdemir, F.A., Karataş, F.** 2010. Ticari arı polenlerinde B vitamini miktarlarının araştırılması. *Fırat Univ. J Sci*, 22: 61-64.
- 74) **Schmidt, J.O.** 1997. Bee product: Chemical composition and application. *International Conference on Bee product Properties, Applications and Apitheraphy*, Israel, 15-26.
- 75) **Mahan, L.K.** 1990. Nutrition and the allergic athlete. *Jpn J Pharmacol*, 53, 157-64.
- 76) **Linskens, H.F., Jorde, W.** 1997. Pollen as food and medicine – A review. *Econ Bot*, 51: 78-86.
- 77) **Karataş, F., Şerbetçi, Z.** 2008. Arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarının HPLC ile belirlenmesi. *Science and Eng J of Fırat Univ*, 20(3): 419-422.
- 78) **Liebelt, R.A., Lyle, D., Walker, J.** 1994. Effects of a bee pollen diet on Su and Growth of Inbred Strains of Mice, *Amer Bee J*, 134: 615-620.
- 79) **Snowdon, J.A., Clier, D.O.** 1996. Microorganisms in honey. *Int J Food Microbiol*, 31: 1-26.
- 80) **Cuevas-Glory, L.F., Pino, J.A., Santiago, L.S., Sauri-Duch, E.** 2007. A review of volatile analytical methods for determining the botanical origin of honey. *Food Chem*, 103: 1032–1043.
- 81) **Özcan, M., Ceylan, A., Ünver, A., Yetişir, R.** 2003. Antifungal Effect of Pollen and Propolis Extracts Collected from Different Regions of Turkey. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 3: 33-36.
- 82) **Abouda, Z., Zerdani, I., Kalalou, I., Faid, M., Ahami, M.T.** 2011. The Antibacterial Activity of Moroccan Bee Bread and Bee-Pollen (Fresh and Dried) against Pathogenic Bacteria. *Res J Microbiol*, 6: 376-384.

POLEN ve ARI EKMEĞİ

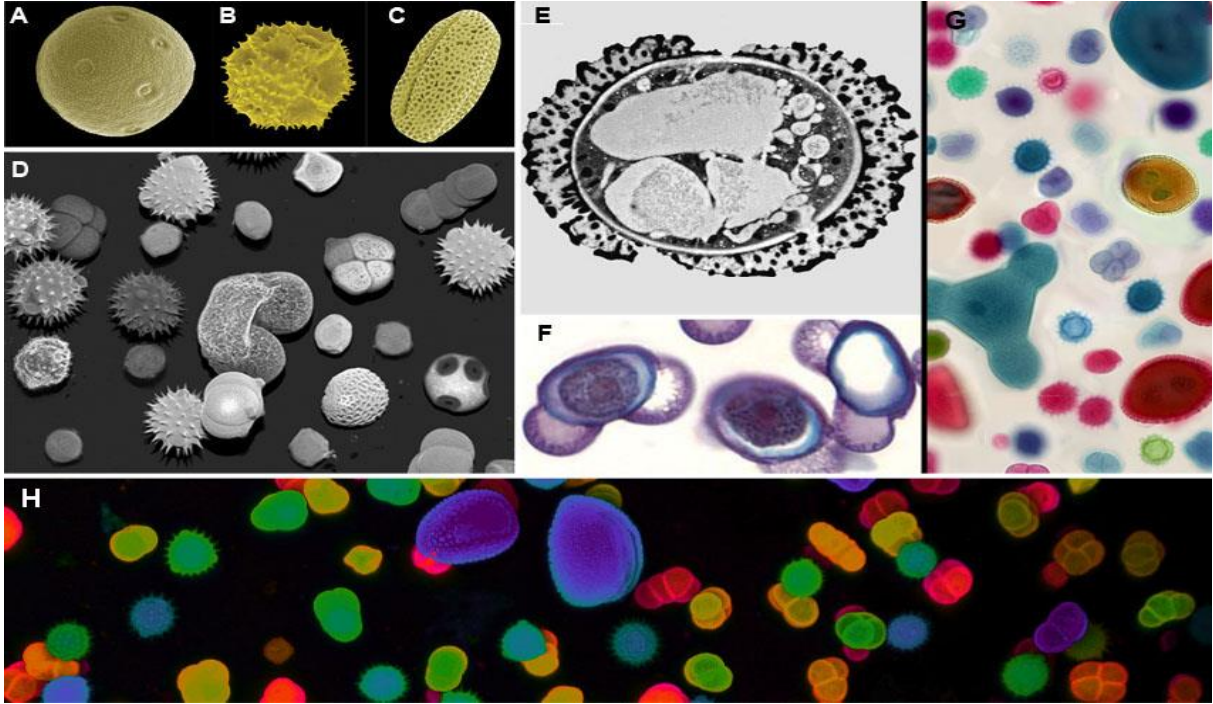
Doç. Dr. Oktay YILDIZ
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya ABD, Trabzon



Öğr. Gör. Atiye DEĞİRMENÇİ
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Maçka Meslek Yüksekokulu,
Gıda Teknolojisi ABD, Trabzon

Polen etimolojik olarak Latince'den gelmekte olup "bitkilerin döllenme aracı olan toz" anlamını taşır (1). Tohumlu bitkilerin çiçekli kısımlarında yer alan erkek üreme organlarının başçık (anter) kısımlarında, bitkiye ait genetik özellikleri muhafaza eden toz haldeki hücreler topluluğu polen olarak bilinir. Olgunlaşma tamamlandıktan sonra anter zarının yırtılmasıyla serbest hale geçen polenler rüzgar, su, arı, sinek, böcek vb.. vasıtasıyla bitkilerin dişi organlarına taşınırlar ve bitkilerin soylarının devam edebilmesi için gerekli olan tozlaşmayı sağlarlar (2).

Gelen polen taneleri çiçeğin dişi organ tepesiğine ulaştığında birkaç hücreye bölünür ve burada çimlenip polen tüpünü oluştururlar. Bu çiçeğin dişi borusuna geçerek yumurtalıktaki tohum taslağına ulaşır. Hortum üzerinden spermli embriyo kesesine ulaşır ve döllenme tamamlanır. Bu olay meyve/sebze gelişiminde esas rol oynar (3). Her bitki türünün kendine has özelliklere sahip polenlerinin renkleri, şekilleri, kokuları, büyüklükleri ve / veya kimyasal bileşimi, besin maddesi içeriği birbirinden oldukça farklıdır (Resim 1). Bu farklılık paleontolojik bulguların belirlenmesi (paleopalinojoloji) ile balların coğrafik ve botanik kökeninin tanımlanmasında (melissopalinojoloji) kullanılır. Botanik açıdan bir genetik miras olarak bitkilerde döllenme evrelerinde bulunan polenler diğer birçok canlı için mükemmel bir gıda maddesinin de kaynağını oluştururlar (2, 4).

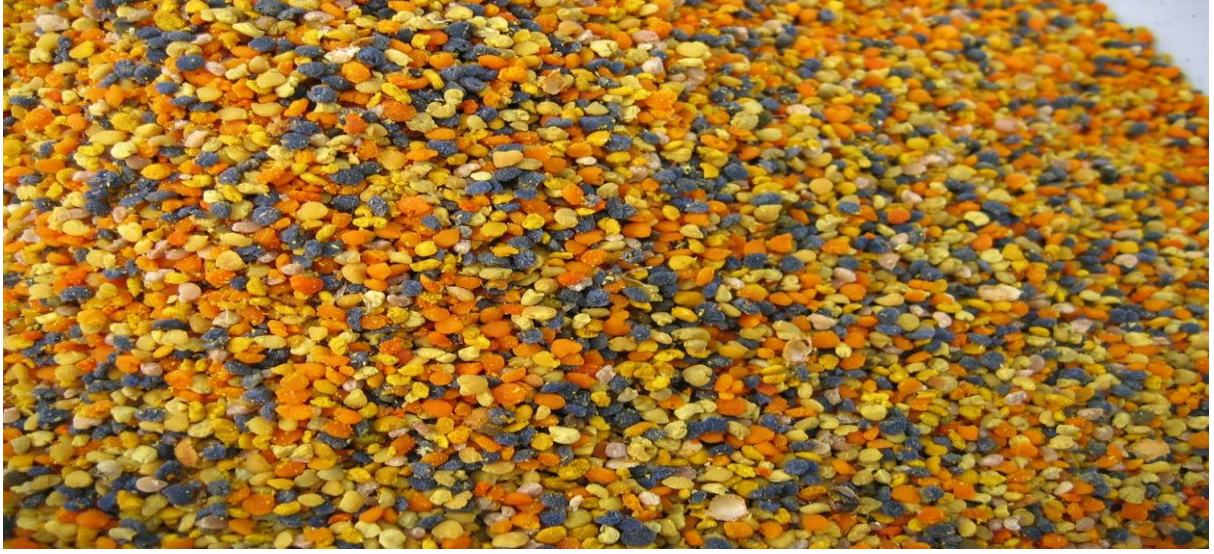


Resim 1. Çeşitli tip polenlerin mikroskopik görünümü (5)

Arı bilimi açısından bakıldığında polen, arıların bitkilerden kendi ihtiyaçlarını karşılamak üzere kolları yardımıyla topladıkları ortalama 15-100 mikron büyüklüğündeki toz haldeki hücreler topluluğunun bir miktar kendi salgıları ile nektar ve/veya bal ile karıştırarak arka bacaklarında topaklar haline getirmesiyle oluşan pelet halindeki üründür (Resim 2). Tüketildiğinde kısmi bir tatlılık vermesi de bu karışımdan kaynaklanır. Buna karşın bazı



bitkilerden toplanan polenlerde bu tatlılık kaynakları bulunmazken yüksek oranda lipit içerdiği görülür (6-10).



Resim 2. Kestane ağırlıklı karışık polenler (Foto: O.Yıldız)

Bir arı, polen peletlerini oluştururken nadir olarak başka bitkilerin polenlerini karıştırır. Peletlerin çoğunlukla tek renk olmasının arkasında yatan sebep de budur. Polenler tayf renklerinin tümünü içerir ve sarıdan - siyaha, kırmızıdan - mora ve turuncudan - eflatuna kadar çok değişik renk dağılımı gösterir (Resim 3) (2).



Resim 3. Arılar tarafından toplanan çeşitli renkteki polenler (Foto: F. Intoppa; Krell, 1996)

Arılar tarafından toplanan ve kovana taşınan polenler mükemmel bir besin olarak kabul edilmekte olup insan beslenmesinde yıllardır kullanılırlar. Arılar için bal dışında tek besin kaynağı olan polenler yavruların yetiştirilmesinde ve gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesi için gerekli olan protein, lipit, sterol, vitamin ve mineralleri sağlarlar. Bütün arı larvaları ilk 3 gün arı sütüyle, 4 günden büyük işçi ve erkek arı larvaları sulandırılmış bal, nektar ve polenle, ana arı ise larva dönemi dâhil tüm yaşamları boyunca arı sütü ile beslenirler (2,11-15).



Arılar kovana taşıdıkları polenlerin bir kısmını petek gözleri içerisinde depolarlar. Bu depolama esnasında polenler laktik asit fermantasyonuna maruz kalır ve oldukça değerli fermente bir ürün ortaya çıkar. Glikoz oksidaz enziminin de zengin olan bu ürün arı ekmeği (perga) olarak bilinir ve arı larvalarına veya arı sütü üretecek olan genç işçi arılara yedirilir. Buradan da anlaşılacağı üzere oldukça değerli olan arı sütünün arka planında fermente olmuş polenler yatmaktadır (13,14).

Arıcılar polen akışının yoğun olduğu dönemlerde kovan girişlerine kurdukları özel tuzaklarla polenlerin bir kısmını alırlar ve bir arı ürünü olarak değerlendirirler. Fazla miktarda polenin tuzaklarla alınması kovanda düzeni bozar ve bal verimi de düşer. Polen çekmecelerinde biriken polenler iklim koşullarına ve nem içeriğine bağlı olarak kısa sürede boşaltılır, 42° C'nin altındaki sıcaklıklarda, gölge bir ortamda nemi uzaklaştırılır ve %8'in altına düşürülür. Elenir, temizlenir, ambalajlanır ve soğuk ortamda muhafaza edilir. Eğer polenler kurutulmadan saklanacaksa elenerek temizliği yapılan polenler buzdolabı sıcaklığında veya dondurularak saklanır, insan gıdası olarak ya da arı beslenmesinde kullanılmak üzere değerlendirilir. Son yıllarda polen ambalajlanmasında modern ambalajlama yöntemleri (ışınlama, modifiye atmosfer vb...) de kullanılmaktadır (2,14,15).

Polenin içeriği

Polen oldukça küçük hücrelerden oluşmasına rağmen pelet halinde birkaç mm boyuta kadar ulaşabilmektedir. Polen tanelerinin çoğunluğu sert ve dayanıklı dış katmanlara (ekzin ve intin) sahiptir. Bu katmanlar sebebiyle polen zor sindirilme ya da sindirilememe özelliği gösterir. Polenlerin biyoyararlılığının arı ekmeğine göre düşük olmasının bir sebebi de bu tabakalardır. Ancak polenlerde var olan ince gözenekler polen içerisindeki bileşenlerin ekstrakte olabilmesine ve içindeki çözünür bileşiklerin sindirimine olanak sağlar ve biyolojik açıdan faydalı bileşenlerin alımını kolaylaştırır (2, 14, 16, 17,18).

Bilimsel yazınlarda polenin içeriğine dair birçok çalışma yapılmış ve ortalama değerlerle içerik verilmiş olmasına rağmen polenlerin kompozisyonu orjinine göre değişim göstermektedir. Hatta arıcının kovandan topladığı bir karışımda bile yüzlerce çeşit polenin olduğu düşünüldüğünde verilen değerlerin sapacağı oldukça açıktır. Bununla birlikte kovandan tuzaklanan polenlerde pelet halinde polen türlerinin ayrılması ve türe göre içerik belirlemesi yapılan çalışma sayısı da azdır. Bu bilgiler göz önüne alınarak yapılan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde polenlerin önemli miktarda su, indirgen şeker (25-40%), protein (5-12%), lipitler (4-6%), mineral madde (2-3%), nişasta (0-3%) ve biyoaktif maddeler içerdiği görülmektedir. Bu kaba içeriğe ilaveten polende esansiyel amino asitler (fenilalanin, lösin, valin, izolösin, arginin, histidin, lizin, metiyonin, treonin ve triptofan), B grubu vitaminlerinin tümüne ek olarak C, D, E vitaminleri, hormonlar, enzimler, koenzimler, pigmentler (α -karoten, β -karoten, likopen ve ksantofil vb...) ve nükleik asitler bulunduğu bildirilmiştir. Lipitlerden yağ asitleri (başta palmitik asit, miristik, linoleik, oleik, linolenik, stearik asitler vb.), steroller, mono-, di- ve trigliseridler boldur Polenin mineral madde içeriği ortalama %0,1-6 P, %0,15-1,1 K, %0,1-0,5 Ca, %0,1-0,35 Mg, %0,15-0,8 Na 'un yanı sıra Mn, Zn, Cu gibi minerallerdir (2,15,16,19-24).

Polenin değeri içeriğinde oldukça az miktarda bulunan biyoaktif bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bu bileşenler içerisinde en önemlileri fenolik bileşenlerdir. Fenolik bileşenler; fenolik asitler, flavanoller, flavanoidler, antosyaninler, kalkonlar gibi maddeleri içeren, yapıda fenol bulunduran sekonder metabolitler olup çoğunlukla bitkilerin stres koşullarında kendilerini her türlü zararlı etkiye ve saldırılara karşı savunmak için ürettikleri bileşiklerdir. Bu maddelerin şimdiye kadar tespit edilmiş birçok biyoaktif fonksiyonu (antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, antiradikal, antihipertansif, antialerjik, vb.) mevcuttur. Yapılan çalışmalarda polenlerde tespit edilen fenolikler ağırlıkla flavonoidler olup türe göre



değişim göstermekle birlikte başlıcaları kafeik asit, gallik asit, protokatekuik asit, *p*-OH benzoik asit, klorojenik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, kuersetin, kaemferol, galangin, izorhamnetin, krisin, kafeik asittir. Bu bulgular farklı ülke polenlerinde ve farklı orijinlerde oldukça geniş bir aralıkta salınım göstermektedir (25-32).

Piyasadan toplanan polenler üzerinde yapılan bir çalışmada örneklerin B grubu vitaminlerinden tiamin (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit (B3), pridoksin klorür (B6), folik asit ve siyanokobalamin (B12) vitaminlerini içerdiği yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tespit edilmiş ve arı polenlerindeki B1, B2, B3, B6, folik asit ve B12 vitaminlerinin miktarları sırasıyla 36-72,24 µg/g, 77-110 µg/g, 85- 158 µg/g, 27- 87 µg/g, 107-225 µg/g ve 0,22-0,5 µg/g arasında bulunmuştur. Polene dair yapılan aromadan sorumlu uçucu bileşenlerin tespitine yönelik bir çok çalışmada polenler değişikçe aroma profilinin değiştiği ve oldukça zengin bir içeriğe sahip olduğu bulunmuştur (6).

Polenin diğer gıda maddelerine kıyasla beslenmedeki önemini tespitiye yönelik yapılan bazı araştırmalarda sığır eti, kızarmış tavuk, pişmiş fasulye, kepekli ekmek, elma, çiğ lahana ve domates gibi gıdalara göre kalori içeriği temelinde karşılaştırıldığında polenin daha zengin olduğu tespit edilmiştir. Protein ve mineral içeriği bakımında sığır eti ve fasulye ile kıyaslanabilecek miktarlarda iken, tiamin ve riboflavince bu ürünlerin on katından fazla ve niasin içeriği bakımından da birkaç katı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bireyler poleni sınırlı miktarlarda, oldukça az tükettiği için polenle diyetle almamız gereken makro besin element miktarlarına erişmemiz mümkün değildir. Buna karşın az miktarda alınan polenlerin beslenmeye yararlı olduğu, bunun sinerjik etkilerden kaynaklanacağı, diğer besinlerin emilimini artırdığı belirtilmektedir.

Bilimsel literatürde karşılaşılan ve polenlerin kompozisyonuna dair yapılmış çalışmalarda polenlerin gerek makro bileşen içerikleri gerekse minör madde içeriklerinin polenin toplandığı bitkinin türü, yetiştirme ortamı, toplanma mevsimi ile polenin toplanma ve muhafazasındaki yöntemlere göre değişim gösterdiği tespit edilmiştir.

Polenin apiterapötik değeri

Polen nisbeten az bulunan, ekonomik değeri yüksek olan ve doyumluk tüketilemeyen, öğünel tüketimde az miktarlarda tüketilen bir gıda maddesi/gıda takviyesi olarak kabul edilmesine rağmen gerek alternatif tıpta gerekse son yıllarda modern apiterapide ön plana çıkan özellikleri poleni takviye edici bir gıda maddesinin çok daha ötesine taşımıştır.

Polenin kompozisyonunda da kısmen ifade edildiği gibi yapısında bulunan makro besin öğeleri (karbohidrat, protein, lipit vb...) dışında az miktarda bulunan biyoaktif bileşikler polenin apiterapötik değerini ortaya koymaktadır. Yapılan bilimsel araştırmalar incelendiğinde *in vitro* çalışmalarda polen ekstraktlarının oldukça yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri, pek çok patojen mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri, lipid peroksidasyonu inhibe ettikleri, oksidan özelliğe sahip ve kanserojen olduğu bilinen pek çok serbest oksijen radikalini temizledikleri, antioksidan enzimlerin aktivitelerini stimule ederek, intraselluler oksidatif stresi azaltarak, nitrik oksit ve peroksit radikalleri de direkt olarak temizleyerek etkili oldukları rapor edilmiştir. Bunlara ilaveten insan ve hayvanları X ışınlarının zararlı etkilerinden koruduğuna, prostat sorunlarının tedavisinde etkili olduğuna, alerjik durumların duyarsızlaştırmasında etkili olduğuna dair verilere bilimsel çalışmalarda rastlanmaktadır (21-23,25, 27-34).

Yine *in vivo* hayvan deneylerinde polen ekstraktlarının karaciğer hasarını önlediği, karaciğeri toksik etkilere karşı koruduğu, oksidatif stresi azalttığı, pestisitlerin toksik etkisini azalttığı, anti alerjenik etki gösterdiği ve deney hayvanlarında kilo artışı sağladığı belirtilmektedir (14,35).



Polenlerin bilhassa *Staphylacoccus*, *Salmonella*, *E.coli*, *Bacillus antracis* gibi patojen mikroorganizmalara ve koliform grubu mikroorganizmalara karşı etkisinin yapıda bulunan kuersetin, mirisetin, kaemferol gibi fenoliklerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (36-40).

Apiterapide yoğun bir şekilde kullanılmasına rağmen polen tüketiminde bazen alerji, iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kaşıntı gibi reaksiyonlar görüldüğü ve bazen anafilaktik şokun da görülebildiği bildirilmiştir (14).

Geleneksel tüketim alışkanlıkları içerisinde ise polenin atletlerin kondüsyonu için gerekli gıdalar arasında önemli bir potansiyele sahip olduğu, soğuk algınlığı tedavisi, derinin canlılığını artırması, ülseri önlemesi, cinsel gücün artırılması gibi etkilere sahip olduğu da rapor edilmiştir. Yine yapılan araştırmalar polenin Hepatit B'li çocuklarda hepatik ensefalopati tehlikesini azalttığı, solunum patlamasını inhibe ettiğini tespit etmiştir (41,42) .

Polenin tamamlayıcı/destekleyici bir gıda maddesi olarak ya da geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmasında milyonlarca çeşit polenin her birinin farklı besinsel içerik ve biyoaktif potansiye sahip olduğunu unutmamak gerekir.

Diyetlerine polen eklenmiş hayvanlarda beslenme sürecinde gıda dönüşüm etkinliğinin arttığı tespit edilmesine karşın polenin bir gıda maddesi olarak kabulü esasında tüketim miktarı dikkate alındığında abartılı bir yaklaşımdır. Bunun yerine polenin biyoaktif özellikleri ön plana alınarak apiterapötik etkisi poleni oldukça değerli kılmaktadır. Polen ve diğer arı ürünlerinin tüketimine dair efsane ve mitlere konu olan şifa kaynağı olduğu yönündeki ifadelerin bilimsel içerikleri mutlaka sorgulanmalı ve bilimsel çalışmalarla desteklenen/doğrulan terapötik özellikleri dikkate alınmalıdır.

Arı ekmeğinin içeriği

Arı ekmeği kovana taşınan polenlerin petek gözlerinde sıkıştırılması ve laktik asit fermentasyonuna tabi tutulması ile üretilen kovan içi fermente bir arı ürünüdür (Resim 4). Bazı araştırmacılar polenlerin gözlere doldurulmadan evvel bal ve diğer bazı arı sekresyonları ile karıştırıldığını bu yüzden glukozoksidaz gibi enzimlerin arı ekmeğinde bol bulunduğunu bildirmiştir. Petek gözlerine taşınan polenler gerek doğal floraları, gerek kovan içi flora gerekse kovan içine gönderilen havadan gelen mikroorganizmalar ile biyoteknolojik bir sürece dahil olurlar. Bu olayda arıların salgıları da çok önemli rol oynar. Bu süreç laktik asit fermentasyonunun baskın olduğu, polen içerisindeki biyomoleküllerin değişime uğradığı bir süreçtir. İki hafta içerisinde bu karışım farklı enzimler, mikroorganizmalar, nem ve sıcaklığın (35-36 °) etkisiyle bir takım biyokimyasal değişikliklere uğrayarak arı ekmeğini oluşturur. Bu süreçte rol alan mikroorganizma grupları *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Saccharomyces* 'lerdir (2,4,14,43-45).



Resim 4. Arı ekmeği (Foto: O.Yıldız)

Arı ekmeğinin petek gözlerinde üretiminde mükemmel bir tasarım söz konusudur. Bir arı ekmeği paketi petek gözünden çıkarıldığında etrafının balmumu ile kaplandığı ve havaya



temas eden yüzünün ise bal ile doldurulduğu görülür. Bu işlem fermantasyonda mikroorganizmaların oksijen kullanıp/kullanmamalarını sınırlandırdığı gibi arı ekmeğinin nem içeriğini de muhafaza ederek polenden farklı bir ürüne dönüşme sürecini kontrol altına alır. Arı ekmeğinin petek gözünde hava ile temas eden yüzeyi bal mumu ile örtülüdür, bu nedenle arı ekmeğinin kuruması da gecikir (2,13,45,46).

Taze polenin pH değeri yaklaşık 7,2 iken arı ekmeğinde pH laktik asit oluşumu sebebiyle fermantasyon sonrası 3,5-4,2'ye kadar düşer. Bu pH arı ekmeğine hem dayanma kabiliyeti hem de tat avantajı sağlar. Arı ekmeğinin bileşimi tamamen karışımı oluşturan polenlerden kaynaklanır ve polenin içeriğini kısmen yansıtır. İçerik esansiyel aminoasitler, uzun zincirli yağ asitleri, vitaminler (B grubu, C, E,K), renk maddeleri, şekerler, enzimler, flavonoidler, hormonlar ve mineral maddelerden oluşur. Şekerler bazında bakıldığında arı ekmeğinde indirgen şeker miktarının daha fazla olduğu görülür. Arı ekmeğinin içeriği ortalama olarak nem (18-28%), protein (19-27%), indirgen şekerler (14-38%), indirgen olmayan şekerler (1-6%), nişasta (0%), lipitler (3-7%), ham lif (6-18%), pektin (0,2-0,7%) şeklindedir. Arı ekmeği dekanolik asit, gamma globulin, nükleik asitler, biyopterin, neopterin, asetilkolin ve üreme hormonlarınca da zengindir (2,4,13, 47-50).

Kovana taşınan taze polenler tuzaklanarak alındığında sahip oldukları su aktivitesi ile soğuk zincir olmaksızın muhafaza edilemezler. Ancak arı ekmeklerinin soğuk zincire ihtiyaçları yoktur çünkü yapıdaki flora ve bileşenler ürünü korurlar (2,51).

Polenin gıda olarak biyoyararlılığı düşük olmasına karşın fermantasyon sonucu oluşan arı ekmeğinin biyoyararlılığı daha yüksektir. Tadı polene nazaran daha ekşi ve albenisi daha yüksektir. Araştırmalar aynı bitki kaynağından gelen polen ve arı ekmeğinin içeriğinin bilhassa biyoaktif bileşenlerce farklı olduğunu ortaya koymuştur. Burada önemli olan biyoteknolojik süreçte mikroorganizmalara karbon kaynağı sağlayan biyomoleküllerin miktarındaki azalış ve oluşan metabolitlerdir. Bu anlamda literatür arı ekmeğinde protein miktarının azaldığını, kurumaya bağlı su miktarının azaldığını, laktik asit miktarının ise arttığını belirtmektedir. B1,B2,B6,E nikotinik asit ve pantotenik asitin iyi bir kaynağı olduğu bildirilen arı ekmeğinin bu vitaminlere ek olarak mikroorganizmalarca da sentezlenebilen K vitamini içerdiği bilinmektedir. Arı ekmeğinde polenden çok daha fazla olan enzimler ise bal/nektar/salgılar ve mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır. Bilinen şekliyle arı ürünlerindeki invertaz, glukoz oksidaz ve amilaz (diastaz) enzimlerinin kaynağı işçi arıların salgılarıdır. Bir miktar amilaz enzimin bitki kaynaklı olduğu bilinmektedir. Ayrıca arı ekmeğinin demir, kalsiyumi fosfor, bakır, çinko, selenyum ve magnezyum gibi 25'den fazla mikro ve makro elementi yapısında barındırdığı tespit edilmiştir (4, 51- 54).

Arı ekmeğinin apiterapötik değeri

Arı ekmeğinin tüketimi oldukça geleneksel bir alışkanlık olmasına rağmen arı ekmeği ile ilgili yapılan çalışmalar bal ve polene nisbeten daha azdır. Son yıllarda araştırmacılar bu ürünün kompozisyonuna ve apiterapötik özellikleri üzerine yoğunlaşmış, bu ürünün fonksiyonel bir gıda olduğunu ifade etmiştir. Arı ekmeği üzerine yapılan araştırmalar fenoliklerce zengin olduğu tespit edilen arı ekmeğinin biyolojik aktif özelliklerinin (antioksidan aktivitesinin, radikal süpürme etkisinin, antimikrobiyal etkinliğinin, vb....) oldukça iyi olduğunu ancak floral orijine bağlı olarak geniş bir aralıkta değişim gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (2, 4, 53, 54) .

Fermantasyon organik bileşiklerin hem elektron alıcısı hem de vericisi olarak görev yaptığı bir anaerobik katabolizma şeklidir. Bu olayda organik bileşikler oksijen kullanılmadan enzimler yardımıyla küçük moleküllere parçalanırlar. Arı ekmeği araştırmacılar tarafından kısmen sindirilmiş bir ürün olarak işaret edilmiştir. Sükrozun glukoz ve fruktoza sindirilmiş olması, suda çözünür proteinlerin artmış olması bu ön sindirimde gerçekleşir. Arı ekmeğinin içerisinde süt sindirim enzimlerine de rastlanmış olması ilgi çekicidir. Arı ekmeğinin



sindirilebilirliğinin polenden daha fazla olmasının genel sebeplerinin bunlar olduğu düşünülmektedir (48,56).

Arı ekmeğinin antimikrobiyal etkinliğinin polenlerden daha yüksek olduğu bilhassa koliform grubu mikroorganizmalar, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *S. Epidermidis* üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (2,45,48,51).

Antioksidan aktivitesinin baldan oldukça yüksek olduğu, arı ekmeği örneklerinde aminoasitler ve şekerler arasında gerçekleşen Maillard reaksiyonlarının bazı ürünlerine de rastlandığı, *p*-kumarik asit, kaemferol, isorhamnetin, krisin, apigenin fenoliklerinin bulunduğu, büyük miktarlarda doymamış alifatik asitleri (α -linolenik ve linoleik asitler) ve sindirilebilir karbonhidratları (fruktoz ve glukoz) içerdiği farklı ülke araştırmacıları tarafından rapor edilmiş bu bileşenlerin ürünün apiterapötik değerini artırdığını ifade etmişlerdir (2,34,48,50,51,54,57).

Apiterapinin iki önemli değeri polen ve arı ekmeği oldukça değerli birer gıda maddesidir. Son yıllardaki bilimsel yazın bize bu ürünler hakkında oldukça yeni ve değerli bilgiler sunmuş ve apiterapideki değerini anlamamıza yardımcı olmuştur. Bilhassa polen ve arı ekmeğinin biyolojik aktif özelliklerinin belirlenmesi, biyoyararlıklarının ortaya çıkarılması ve arılar aracılığı ile bizlere sunulan bu ürünlerin kullanımının artması apiterapi açısından son derece önemlidir. Bununla birlikte beklentimiz yeni ve disiplinlerarası çalışmalarla bu ürünlerin faydalarının bilimsel olarak açığa çıkarılmasının sağlanarak hem bilgi kirliliğinin önüne geçilmesi hem de ehil olmayan kişilerce her derde deva olarak sunulmasının, ticari istismar aracı olarak kullanılmasının engellenmesidir.

Kaynaklar

- 1) **Anonim**, Erişim: <https://www.etimolojiturkce.com/kelime/polen>; Erişim Tarihi 13.07.17.
- 2) **Krell, R. 1996**. Value-added products from beekeeping. Food & Agriculture Org, 3(12): 2.
- 3) **Özdemir, T. 2003**. "Sistemik Botanik", Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret Ltd. Şti.
- 4) **Silici, S. 2014**. Arı Polen ve Arı Ekmeği. Uludag Bee Journal, 14(2).
- 5) **Anonim**, Erişim: <http://www.vcbio.science.ru.nl/en/virtuallessons/pollenmorphology/>; Erişim Tarihi 13.07.17.
- 6) **Konar, V., Özdemir, F.A., Karataş, F. 2010**. Ticari Arı Polenlerinde B Vitamini Miktarlarının Araştırılması. Fırat Univ. Journal of Science, 22: 61-4.
- 7) **Erdoğan, Y., Dodoloğlu, A. 2005**. Bal Arısı (*Apis Mellifera* L.) Kolonilerinin Yasamında Polenin önemi. Uludag Bee Journal, 5-2.
- 8) **Schmidt, J.O., Buchmann, S.L. 1992**. Other products of the hive. In: The hive and the honeybee J.M. Graham, ed. Dadant & Sons, Hamilton.
- 9) **Calderone, N. W., Johnson, B.R. 2002**. The withinnest behaviour of honeybee pollen foragers in colonies with a high or low need for pollen. Anim Behav, 63: 749-58.
- 10) **Dobson, H. E. M., Peng, Y. S. 1997**. Digestion of pollen components by larvae of the flower-specialist bee *helostoma florissomne* (Hymenoptera: Megachilidae), J. Insect physio, 43: 89-100.
- 11) **Elkins, R. 1996**. Bee pollen, royal jelly propolis and honey, Woodland Publishing.
- 12) **Cakmak, I., Aydin, L., Camazine, S., Wells, H. 2002**. Pollen traps and walnut-leaf smoke for Varroa control. American Bee Journal, 142(5): 367-370..
- 13) **Herbert, E.W., Shimanuki, H. 1978**. Chemical composition and nutritive value of bee-collected and bee-stored pollen. Apidologie, 9(1): 33-40.
- 14) **Yıldız, O. 2011**. Bir Gıda Maddesi Olarak Kestane Poleninin Kimyasal Bileşimi, Biyoaktif Özellikleri Ve Karaciğer Hasarını Önlemedeki Rolü, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- 15) **Talpay, B. 1985**. Spezifikationen für Trachthonige, Dtsch. Lebensmittel Rundschau, 81: 148-52.
- 16) **Bogdanov, S., Rieder, K., Rüegg, M. 1987**. Neue Qualitätskriterien bei Honiguntersuchungen. Apidologie, 18: 267-78.



- 17) Baydar, H., Gürel, F. 1998. Antalya doğal florasında bal arısı (*Apis mellifera*)'nın polen toplama aktivitesi, polen tercihi ve farklı polen tiplerinin morfolojik ve kalite özellikleri. *Tr. J. of Agriculture and Forestry*, 22: 475-82.
- 18) Yesiltas, B., Capanoglu, E., Firatligil-Durmus, E., Sunay, A. E., Samanci, T., Boyacioglu, D. 2014. Investigating the in-vitro bioaccessibility of propolis and pollen using a simulated gastrointestinal digestion System. *Journal of Apicultural Research*, 53(1): 101-108.
- 19) Ötles, S. 1995. Bal ve bal teknolojisi (Kimyası ve Analizleri). Alaşehir Meslek Yüksek Okulu Yayınları No:2.
- 20) Stanley, R.G., Linskens, H.F. 1985. *Pollen Biologie, Biochemie Gewinnung und Verwendung*, Urs Freund Verlag Greifenberg-Ammersee.
- 21) Karataş, F., Şerbetçi, Z. 2008. Arı Polenlerindeki Adrenalin ve Noradrenalin Miktarlarının HPLC İle Belirlenmesi. *Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi*, 3: 419-22.
- 22) Villanueva, M. O., Marquina, A. D., Serrano, R. B., Abellán, G. B. 2002. The importance of bee-collected pollen in the diet: a study of its composition. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 53(3): 217-224.
- 23) Persano Oddo, L., Piro, R. 2004. Main European unifloral honeys: descriptive sheets, *Apidologie*, 35: 38-81.
- 24) LeBlanc, B. W., Davis, O. K., Boue, S., DeLucca, A., Deeby, T. 2009. Antioxidant activity of Sonoran Desert bee pollen. *Food Chemistry*, 115(4): 1299-1305.
- 25) Medeiros, K.C.P., Figueiredo, C.A.V., Figueredo, T.B. 2008. Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 41-6.
- 26) Silva, T. M. S., Camara, C. A., da Silva Lins, A. C., Barbosa-Filho, J. M., da Silva, E. M. S., Freitas, B. M., dos Santos, F. D. A. R. 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. *Journal of food composition and analysis*, 19(6-7): 507-511.
- 27) Šarić, A., Balog, T., Sobočanec, S., Kušić, B., Šverko, V., Rusak, G., Marotti, T. 2009. Antioxidant effects of flavonoid from Croatian *Cystus incanus* L. rich bee pollen. *Food and Chemical Toxicology*, 47(3): 547-554.
- 28) Moreira, L., Dias, L. G., Pereira, J. A., Estevinho, L. 2008. Antioxidant properties, total phenols and pollen analysis of propolis samples from Portugal. *Food and Chemical toxicology*, 46(11): 3482-3485.
- 29) Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S. 2008. Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: The ameliorative effect of bee pollen, *Food Chem Toxicol*, 47: 86-91.
- 30) Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Karabacak, M. 2010. Beneficial effect of pine honey on trichlorfon induced some biochemical alterations in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(5): 1084-1091.
- 31) Jo Bright Simon, J., Hiscock Philip, E., James John, T. 2009. Hancock Pollen generates nitric oxide and nitrite: a possible link to pollen-induced allergic responses. *Plant Physiol Biochem*, 47(1): 49.
- 32) Almaraz-Abarca, N., da Graça Campos, M., Avila-Reyes, J. A., Naranjo-Jimenez, N., Corral, J. H., Gonzalez-Valdez, L. S. 2007. Antioxidant activity of polyphenolic extract of monofloral honeybee-collected pollen from mesquite (*Prosopis juliflora*, Leguminosae). *Journal of Food Composition and Analysis*, 20(2): 119-124.
- 33) Aliyazicioglu, Y., Deger, O., Ovali, E., Barlak, Y., Hosver, I., Tekelioglu, Y., Karahan, S. C. 2005. Effects of Turkish pollen and propolis extracts on respiratory burst for K-562 cell lines. *International immunopharmacology*, 5(11): 1652-1657.
- 34) Baltrušaitytė, V., Venskutonis, P.R., Čeksterytė, V. 2007. Radical scavenging activity of different floral origin honey and beebread phenolic extracts. *Food Chemistry*, 101(2): 502-14.
- 35) Yıldız, O., Can, Z., Saral, Ö., Yuluğ, E., Öztürk, F., Aliyazıcıoğlu, R., Kolaylı, S. 2013. Hepatoprotective potential of chestnut bee pollen on carbon tetrachloride-induced hepatic damages in rats. Evidence-based complementary and alternative medicine.
- 36) Bayrak, N. 2005. Arı Ürünlerinin (Bal, arı sütü, polen ve propolis) Mikrofloralarının ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, Fırat Üniv. FBE, Elazığ.



- 37) **Liebelt, R.A., Lyle, D., Walker, J.** 1994. Effects of a bee pollen diet on Su and Growth of Inbred Strains of Mice. *Amer Bee J.* 134: 615-20.
- 38) **Snowdon, J.A., Clier, D.O.** 1996. Microorganisms in honey. *Int. J Food Microbiology*, 31: 1-26.
- 39) **Özcan, M., Ceylan, A., Ünver, A., Yetisir, R.** 2003. Antifungal effect of pollen and propolis extracts collected from different regions of Turkey. *Uludag Bee J.*, 3: 27-34.
- 40) **Basim, E., Basim, H., Özcan, M.** 2006. Antibacterial Activities of Turkish Pollen and Propolis Extracts Against Plant Bacterial Pathogens. *J Food Eng.*, 77: 992-6.
- 41) **Uzbekova, D., Makarova, V. G., Chugunova, L. G., Chernobavskaya, N. A., Mirgorodskaya, L. N.** 2001. Bee-collected pollen and lactulose in treatment of chronic hepatitis B in children. *Journal of Hepatology*, 34, 194.
- 42) **Linskens, H.F., Jorde, W.** 1997. Pollen as food and medicine – A review. *Econ Bot*, 51: 78-86.
- 43) **Akhmetova, R., Sibgatullin, J., Garmonov, S., Akhmetova, L.** 2012. Technology for extraction of bee-bread from the honeycomb. *Procedia Engineering*, 42, 1822-1825.
- 44) **Nekrashevich, V.F.** 2008. Mechanized bee bread extraction. *Bee Keeping*, 8:50-1.
- 45) **Gilliam, M.** 1979. Microbiology of pollen and bee bread: the genus *Bacillus*. *Apidologie*, 10(3): 269-74.
- 46) **Lebedev, V.I.** 2005. Bee bread harvesting at the bee farm. *Bee Keeping*, 6:27-28.
- 47) **Haydak, M.H., Vivino, A.E.** 1950. The changes in the thiamine, riboflavin, niacin and pantothenic acid content in the food of female honeybees during growth with a note on the vitamin K activity of royal jelly and beebread. *Annals of the Entomological Society of America*, 43(3): 361-7.
- 48) **Loper, G. M., Standifer, L. N., Thompson, M. J., Gilliam, M.** 1980. Biochemistry and microbiology of bee-collected almond (*Prunus dulcis*) pollen and bee bread. I-Fatty Acids, Sterols, Vitamins and Minerals. *Apidologie*, 11(1): 63-73.
- 49) **Kaškonienė, V., Venskutonis, P.R., Čeksterytė, V.** 2008. Composition of volatile compounds of honey of various floral origin and beebread collected in Lithuania. *Food Chemistry*, 111(4): 988-97.
- 50) **Isidorov, V. A., Isidorova, A. G., Szczepaniak, L., Czyżewska, U.** 2009. Gas chromatographic-mass spectrometric investigation of the chemical composition of beebread. *Food Chemistry*, 115(3): 1056-1063.
- 51) **Baltrušaitė, V., Venskutonis, P.R., Čeksterytė, V.** 2007. Antibacterial activity of honey and beebread of different origin against *S. aureus* and *S. Epidermidis*. *Food Technology and Biotechnology*, 45(2): 201-208.
- 52) **Haydak, M.H.** 1958. Pollen substitutes. *Proc. X International Congres Entomol Montreal*, 4: 1053-1056.
- 53) **Haydak, M.H., Palmer, L.S.** 1942. Royal jelly and bee bread as sources of vitamins B1 B2, B6, C and nicotinic and pantothenic acids. *Journal of Economic Entomology*, 35:319-20.
- 54) **Nagai, T., Nagashima, T., Suzuki, N., Inoue, R.** 2005. Antioxidant activity and angiotensin I-converting enzyme inhibition by enzymatic hydrolysates from bee bread. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 60(1-2): 133-138.
- 55) **Langer, J.** 1931. New experiments with pollen and bee bread investigations. *Markische Bienen – Zeitung*, 21: 317-320.
- 56) **Hitchcock, J.D.** 1956. A milk-digesting enzyme in pollen stored by honey bees. *Amer. Bee J.*, 96(12): 487-89.
- 57) **Fuenmayor, B., Zuluaga, D., Díaz, M., Quicazán de C, M., Cosio, M., Mannino, S.** 2014. Evaluation of the physicochemical and functional properties of Colombian bee pollen. *Revista MVZ Córdoba*, 19(1): 4003-4014.



ARI ZEHİRİNİN APİTERAPİDE KULLANIMI

Uzm. Dr. Necdet ATALIK
İç Hastalıkları Uzmanı, Serbest Hekim

Arı Zehiri

Arı zehiri, işçi arılarda zehir bezi tarafından üretilip zehir torbasında depolanan bir maddedir. Bir arıdaki zehir miktarı mevsime ve arının yapısına göre 0,05-0,30 mL/arı konsantrasyonlarında değişkenlik göstermektedir. Yetişkin bir insan için öldürücü zehir dozu (LD₅₀) 2,8 mg/kg'dır (1-3).

Genel olarak alerjik hastalıklar, romatizmal hastalıklar, multiple skleroz (MS), artrit çeşitleri, migren, doku sertleşmesi, deri veremi, yaşlılarda görülen deri sertleşmesi, kronik yorgunluk, yara iyileştirici, astım, epilepsi, bazı kanser türleri, boğaz enfeksiyonları, kolesterol, sinüzit ve egzama türü hastalıklarda da tedavi amaçlı kullanımı mevcuttur. İltihabi durumlarda ise arı zehirinin kurutucu ve ağrı kesici etkisinden yararlanılmaktadır (1, 4-6).

Arı zehirinin ayrıca nörolojik lumbago ve siyatik rahatsızlıklarına karşı apiterapötik akupunktur yöntemi ile uygulanması sonucunda % 88 oranında iyileşme oranı elde edildiği ve düzenli olarak iki ay boyunca tedaviye devam eden hastalarda ağrının tamamen ortadan kalktığı raporlanmıştır. Ayrıca hareket aktivitesinde önemli bir iyileşme gösterilmiştir (7).

Arı zehiri tedavisi verem, bel soğukluğu ve endokardit rahatsızlığı olanlar kişilerde ve hamileler tarafından kullanılmamalıdır. Uygulama sürecinde alkol kesinlikle kullanılmamalıdır. Ayrıca süt ürünleri, unlu mamuller, şeker ve pirinç gibi beyaz renkli gıda ürünleri tüketilmemelidir. Arı zehiri uygulanım süresince 1000-5000 mg C Vitamini, 100-300 mg B Vitamin Kompleksi ve 400 IU E Vitamini alınması önerilmektedir. Arı zehirinin en az altı ay uygulanması gerektiği önerilmektedir (1, 3).

Arı Zehirine aAlerji Oluşumu

Alerjenlere karşı Th2 tipindeki CD4⁺ T hücreleri tarafından IL-4,-5 ve -13 gibi sitokinleri salgılanır. Bu durumda B lenfositleri tarafından IGE izotipinde antikorlar üretilmektedir. Bu antikorlar Mast hücreleri ve IgE reseptörlerine bağlanarak alerjene duyarlılaşma meydana getirmektedir. Bu durumun tekrar meydana gelmesi ile önceden duyarlılaşan bu hücrelerin çabuk şekilde degranüle olarak alerji mekanizmasında önemli rol oynayan histamin ve lökotrien gibi maddelerin salgılanmasına sebep olmaktadır. Bu durumda ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının meydana gelmesi ile hapsurma, burun akıntısı, astım, egzama ve sistemik anafilaksi gibi reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (1).

Arı Zehirinin Kimyasal Özellikleri

Protein, enzim, amino ve az miktarda karbonhidrat ve lipid yapısında bileşikler ihtiva etmektedir. Zehirin içeriğinin % 88'lik kısmı su olup farmakolojik etkiye sahip en az 18 aktif bileşen bulunmaktadır. Bu bileşenlerin en önemlisi ise yaklaşık % 50 oranında bulunan polipeptit yapıdaki melittin'dir (3,5).

Arı zehirinin içeriğindeki bileşenlerden bazıları hakkında bilgiler aşağıda verilmiştir;

Melittin (Api m4)

Melittin memeli hücrelerinde Na-K ATPaz ve H-K ATPaz kanallarını inhibe etmektedir. Böylelikle hücre içerisine Na ve Ca girişi meydana gelmektedir. Yüksek konsantrasyondaki melittin bileşiği eritrositleri parçalamaktadır. Melittin enjeksiyonu ve arı sokması sonucunda benzer ağrı ve enflamasyon etkiler görülmektedir. Alerjisi olan kişilerin % 50'sinde melittin bileşiğine karşı IgE antikorlarına sahip olduğu görülmüştür (3, 8, 9).



Arı zehirinin alerjik etkisini azaltmak için araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla tatlı arı zehiri (alerjenden ayrıştırılmış) geliştirilmiştir. Bu yöntem ile zehirin içeriğinde bulunan allerjen bileşikler uzaklaştırılarak sadece melittin elde edilmektedir. Melittin; antibakteriyal, antifungal, sinir sistemini düzenleyici ve ağrı kesici etkilere sahiptir (5, 10).

Fosfolipaz A₂ (Api m1)

Zehirin kuru ağırlığının % 7-15'lik kısmını oluşturmaktadır. Arı zehirinde bulunan fosfolipaz, bilinen en güçlü fosfolipaz yapısıdır. Alerjenitesi kuvvetli olup inhalasyon yolu ile de alerjenik etki göstermektedir (3, 11).

Fosfolipaz A₂, hücre zarında bulunan fosfolipidleri parçalamaktadır. Fosfolipitler silindir şeklindedir. Bu yapıyı koni biçimine dönüştürerek hücre zarında bulunan fosfolipitleri dağıtır ve hücre zarında delik meydana getirmektedir. Fosfolipazlar düz kas kasılması, damar geçirgenliğini artırma ve hipotansiyon gibi etkilere yol açmaktadır. Melittin bileşiği fosfolipazın hücreleri parçalamadaki aktivitesini artırmaktadır (12,13).

Hyaluronidaz (Api m2)

Zehirin kuru ağırlığının % 0,5-1,5'lik kısmını oluşturmaktadır. Fosfolipazdan daha az stabil olması nedeniyle molekülü saflaştırmak için denatüre etmek gerekmektedir (14).

Hyaluronidaz enziminin bağışıklık sistemini uyarıcı, antijenik ve anaflaksiyi engelleyici etkiler göstermektedir (10).

Api m6

Zehirin yaklaşık % 1-2'lik kısmını oluşturmaktadır. Alerjisi olan kişilerin % 42'sinin bu proteine karşı IgE antikorlarına sahip olduğu bildirilmiştir (15).

Proteaz

Alerjisi olan kişilerin % 80'inin bu proteine karşı IgE antikorlarına sahip olduğu bildirilmiştir (6).

Apiterapi Yöntemi

Apiterapi yöntemi uygulanımında görülen terapötik etkinlik, homeopatik tedavi prensibine göre elde edilmektedir. Homeopati kelimesi Latince 'homeos-benzer', 'pathos-hastalık' kelimelerinden meydana gelmektedir. Homeopati 'benzeri benzer ile tedavi etme' prensibine dayanmaktadır (5).

Apiterapi yöntemi; osteokondroz, sinir iltihabı, nöropati, kekemelik, titreyen uzuvlar, tik, migren, beyin felci, felcin etkileri, kısmi felç, felç, çocuk felci, omurilik disk fıtığı, depresyon, fobiler, histeri, MS ve Parkinson hastalığı gibi sinir sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Koroner kalp hastalığı, kalp krizi etkileri, aritmi, miyokardit, kardiyomiyopati, hipertansiyon, anemi gibi kardiyovasküler ve kan hastalıklarında kullanılmaktadır. Kronik bronşit, faranjit, varis, alt ekstremitelerde tromboz, astım, akciğer zarı iltihabı rahatsızlıklarda da kullanılmaktadır. Peptik ülser ve duodenal ülser, kronik gastroduodenit, safra taşı ve kronik hemoroid rahatsızlıklarında kullanımı mevcuttur. Ayrıca artrit, kan şekeri düşürücü, dermatolojik rahatsızlıklar, ürogenital sistem (kronik adneksit, prostat) ve göz hastalıklarına (glokom, ilerleyen miyop ve hipermetrop) karşı kullanılmaktadır (5,16).

Arılardan elde edilen ürünler arasında (arı zehiri, bal, polen, propolis) baldan sonra tıpta en önemli yeri arı zehiri almaktadır. Apiterapi kavramı arı zehirinin tıbbi amaçlarla kullanımı anlamına gelmektedir. Arı zehirinin tedavi amaçlı kullanımına ait en eski bulgu olarak M.Ö. 2000 yıllarına ait bir papirüste bulunmuştur. Eski Mısırlılar romatizma hastaları için arı zehirinin ağrıyan noktaya arı sokturularak uygulanımı ile tedavi edici olduğuna inanmaktaydı (3).

Dr. Foster tarafından geliştirilerek 1935 yılında piyasaya sürülen arı zehiri etken maddeli bir ürün olan Forapin halen kullanılmaktadır. Japonya'da 1980 yılında Api-akupunktur Birliği kurulmuştur. Saf arı zehirinin zehire duysız kişiler üzerinde uygulanımı başlamıştır. Çin'de arı zehiri uygulanımı akupunktur tedavisi ile kombine edilerek uygulanmaktadır. Amerika'da



1983 yılında Arı Ürünleriyle Tedavi Derneği kurulmuştur. Arı zehiri tedavisi Amerika, Çin, Kore, Bulgaristan, Rusya ve çeşitli Avrupa ülkelerinde uzun süredir uygulanmaktadır. Bir çok araştırma grubu arı zehiri ile hayvanlar üzerinde deneyler yaparak başarılı sonuçlar elde etmiştir. Literatürde bulunan binlerce sayıdaki çalışmada arı zehirinin klinikte sıkça görülen otoimmün rahatsızlıklar, epilepsi, migren, hipertansiyon ve artrit gibi pek çok hastalığa karşı aktivitesi araştırılmıştır ve çalışmalar devam etmektedir (17).

Arı zehiri akupunktur uzmanların tarafından da tercih edilmektedir. Bu tip uygulamada seansın başında akupunktur iğnesinin arı zehri solüsyonu içerisine batırılması ya da cilt yüzeyine sürülen solüsyonun içinden geçirilmesi suretiyle zehir bileşenleri ile temas etmesi sağlanmaktadır. Epilepsi ve empotans gibi bozukluklarda arı zehirinin akupunktur şeklinde uygulanımının yararlı olabileceği ifade edilmektedir. Arı zehirinin enjeksiyon halinde uygulaması sonucunda ağrı yakınması ortaya çıkabilir. Bu uygulama sonucunda ortaya çıkan ağrı yakınmalarının tolere edilebilmesinde bireyin ağrıya olan eşiği belirleyicidir. Zehirin lidokain ile kombine edilmesi kısmen rahatlama sağlamaktadır. Hastanın enjeksiyon anında oluşacak acılara dayanamaması durumunda elektroforez veya ultrasonoforez yöntemleri denenebilir. Arı zehiri uygulanım işleminden önce dezenfeksiyon amaçlı alkol ya da iyot içerikli ajanların kullanılması aktiviteyi düşürebilir. Dezenfektan olarak fenolik eter ya da su ve sabun kullanılması önerilmektedir (18).

Arı Zehiri ile Tedavi ve Güvenli Kullanımı

Arı zehiri ile akupunktur tedavisi; zehirin deri altına az miktarda uygulanması ile kişinin zehire karşı alerjenitesi belirlenerek başlar. Alerjik bir durum gözlenmez ise 1-2 arı sokması ya da enjeksiyon metodu ile tedavi uygulanır. Uygulama alınan cevaplar göz önünde tutularak, arı sokmaları veya enjeksiyon sayısı artırılarak haftada 3 kez yapılır. Tedavi esnasında ağrı, şişlik, kaşıntı, kızarıklık ve nadiren ölüme yol açabilen anafilaksi gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabileceğinden tedavi işlemleri mutlaka uzmanlar tarafından uygulanmalıdır.

Diyabet Hastalığına Karşı Apiterapi

Diyabet üzerine apitoksin etkisinin araştırıldığı bir araştırma ile apitoksinin obez olmayan diyabetik ratlarda insülitisi'ni inhibe ettiği ve gelişimini önlediği gösterilmiştir (19).

Ilhse ve ark.'larının 1974 yılında yaptığı bir çalışmada, doğal olarak üretilen proteaz inhibitörlerinden olan tripsin inhibitörünü, ratlara oral ve parenteral yollar ile uygulayarak pankreastan glukoz bağımlı insülin salınımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ratlarda intravenöz glukoz enjeksiyonundan sonraki ilk dakikalarda ve oral glukoz yüklenmesinden sonraki 30 dakikanın ardından insülin sekresyonunun azaldığı raporlanmıştır (20).

Shier'in 1979'daki araştırmasına göre melittin bileşiği, endojen fosfolipazı uyararak prostaglandinlerin sentez ve salınımına yol açmaktadır. Melittin bileşiğinin $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda yeterli miktarda fosfolipaz aktive göstererek hücrel lesitin % 10'unu beş dakikadan daha az bir sürede yok ettiği ve 30 dakikada ise tüm lesitin hidrolize olduğu belirlenmiştir (21).

Mousavi ve ark.'larının 2012 yılında yaptıkları sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; serum glukoz, trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş görülmüş ve bununla birlikte serum insülin seviyesinin de yükselmiş olduğu gözlemlenmiştir (22).

Morgan ve Montague'nin (1984) yaptıkları araştırma sonucunda; arı zehrinde bulunan melittin bileşiğinin, *in vitro* olarak çalışılan rat Langerhens adacıklarından insülin salınımını harekete geçirdiği bildirilmiştir. Salınım cevabının doz bağımlı ve doyurulabilir özellikte olduğu belirtilmiştir (23).

Apitoksinin içeriğinde bulunan dopamin bileşiğinin diyabet üzerine olan etkisi direkt olarak araştırılmamış olsa da, bromokriptin isimli sempatolitik D2-dopamin agonistinin bu



hastalık üzerine etkisi araştırılmıştır. Bromokriptin son yıllarda Tip-2 Diyabet tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onaylı olan ve kullanıma sunulan bir etken maddedir. Günde bir tablet şeklinde (0,8 mg etken madde) sabah oral yolla kullanılabilir. Ayrıca Tip-2 Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlarla birlikte de kullanılabilirliği belirtilmektedir. Açlık kan şekeri ve postprandiyal hiperglisemi düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. Tip-2 Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların hipoglisemiye ve kilo artışına gibi etkilere sebep olduğu bilinmektedir. Bromokriptin bileşiğinin bu yan etkilere yol açmadığı belirtilmektedir. Ayrıca plazma trigliserit ve serbest yağ asidi seviyesinde de iyileşmelere neden olduğu raporlanmıştır (24,25).

Behroozi ve ark.'larının (2014) yaptığı bir çalışmada; arı zehirinin hemoglobinin glikasyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Arı zehirinin diyabet komplikasyonlarını önleme de doğal bir ilaç olarak kullanım potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (26).

Yapılan bir başka çalışmada ise; arı zehiri uygulanan tavşanların kan şekeri seviyeleri % 14,9-26,5; kan kolesterol seviyeleri % 12,5-19,1 ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) seviyelerinde % 11,2-14,2 oranında düşüş gözlenirken; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) seviyesinde % 2,5-26,25 oranında artış gözlenmiştir. Arı zehirinin alloxan kaynaklı diyabetik tavşanlarda kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve lipit profilini geliştirmesi sebebi ile terapötik bir madde olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (27).

Romatoid Artrit (RA) Hastalığına Karşı Akupunktur

Arı zehiri ile RA hayvan modeli üzerinde akupunktur yönteminin etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda güçlü bir anti-nosiseptif etki görülmüştür. Arı zehiri ile uygulanan akupunktur tedavisinin hastalıkla ortaya çıkan ağrılar üzerinde azaltıcı etki göstereceği belirtilmektedir (28,29).

CD4⁺ T hücreleri tümör nekroz faktörleri olan alfa ve interlökin-1 gibi çeşitli enflamasyonlarda salgılanması ile hastalığın iltihaplanmasında önemli bir role sahiptir. Arı zehiri tedavisinin RA ile aynı yolağı paylaşan psoriyazis hastalığına karşı alternatif bir terapötik seçenek olabileceği önerilmiştir (30).

Kwon (1998), 10 RA hastasına arı zehiri ile akupunktur tedavisi uygulamıştır. Çalışma sonucunda; iki hastada belirgin düzelme, beş hastada iyi düzelme ve iki hastada etkili iyileşme ile % 90 geçerlilik sonucu elde edilmiştir (31).

Lee ve ark. (2003a) yılında yaptıkları bir çalışmada; RA hastaları üzerinde arı zehiri ile akupunktur tedavisi gerçekleştirmiştir. Haftada iki kez üç ay süre ile tedavi uygulanmıştır. Arı zehiri ile uygulanan akupunktur sonucunda; RA hastalarında görülen tutulan eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı ve sabah tutukluğu süresi gibi rahatsızlıkların etkileri önemli ölçüde düşürülmüştür (32).

Lee ve ark. (2003b), RA hastalarına arı zehirli akupunktur uygulamıştır. RA hastaları rastgele şekilde çalışma gruplarına ayrılmıştır. Her bir gruba zehir veya normal salin enjeksiyonu ile iki ay süresince haftada iki kez uygulanmıştır. Tutulan eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı ve sabah tutukluğu süresi gibi şikâyetler de anlamlı düşüş rapor edilmiştir (33).

Kwon ve ark.'ları (2002) RA modelleri üzerinde suda eriyen form uygulaması ile (0,9 mg/kg/gün) gelişen radyolojik hasarı ve artritte eklem bulgularını önemli ölçüde indirgemıştır. Arı zehirinin asetile formunun uygulandığı (0,05 mg/kg/gün) grupta ise klinik iyileşme görülmemiştir. Suda eriyen form ile elde edilen bulgulara klinik olarak anti-enflamatuvar ve anti-nosiseptif etki raporlanmıştır (34).

Arı zehiri Kore'de ağrı semptomlarını gidermek ve RA gibi enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek amacı ile uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Arı zehirinin anti-enflamatuvar ve analjezik etki mekanizmaları bir ölçüde kanıtlanmıştır. Ayrıca klinik ve deneysel çalışmalar ile arı zehiri ve bundan türetilmiş aktif bileşenlerin, otoimmün hastalıklar ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere çeşitli immünolojik ve nörodejeneratif hastalıklara karşı uygulanabileceği



ortaya konulmuştur. Arı zehirinin sahip olduğu etkiler üzerinde çevredeki bağışıklık hücrelerinin modüle edilmesi ve merkezi sinir sistemindeki gliyal hücreler ve nöronların aracılık ettiği bilinmektedir (35).

Romatizmal hastalıklarda ayrıca eklem kireçlenmesi (osteoartrit), menopoz sonrası kemik zayıflığı (osteoporoz), kas romatizması (fibromiyalji) ve kronik ağrıların tedavisinde de arı zehiri tedavisi uygulanmaktadır.

Kanser Hastalığına Karşı Apiterapi

Arı zehiri kanserli hücreleri öldürmenin yanı sıra, adrenal bezlerin kortizol üretmesini de teşvik etmektedir. Arı zehiri (api-toksin), immün sistem ile ilgili bazı rahatsızlıkların ve son yıllarda tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kanser hastalıklarına karşı arı zehirinin iyileştirici etkisi her geçen gün ilgi çekmektedir. Araştırmalar sonucunda akciğer, karaciğer, böbrek, mesane, prostat, lösemi ve meme kanseri hücrelerinde apoptozu (programlı hücre ölümü) harekete geçiren bileşiğin melittin olduğu keşfedilmiştir (36).

Washington Üniversitesi'nde, fareler üzerinde melittin'in tümör hücrelerine spesifik saldırısını tespit etmek için nanoteknolojiden yararlanmıştır. "Nanobees" olarak adlandırılan melittin türevlerinin küçük küresel parçacıklara binerek yol boyunca sağlıklı hücreleri atlayarak kanser hücreleri üzerinde spesifik bir etki noktası mekanizmasına sahip olduğu bildirilmektedir.

Illinois Üniversitesi'ndeki bir araştırma ekibi ise bal arılarından ve benzer olarak yılan ve akrelerde de bulunan maddelerden melittin bileşiğini sentetik olarak üretmiştir. Bu çalışmanın amacı nanopartiküllerin sıkı bir şekilde paketlenerek uygulanması ile kan dolaşımına sızmayacak şekilde enjekte edilebilmesidir.

Son ve ark.'larının (2007) yaptığı bir çalışmada arı zehirinin anti-kanser etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Arı zehirinin anti-kanser aktivitesinde; melittin tarafından PLA₂'nin aktivasyonu yoluyla hücre sitotoksik etkilerinin kritik mekanizma olduğu belirtilmiştir. Melittin hormon reseptörleri ve melittin taşıyan gen terapisi ile konjugasyonunun prostat ve göğüs kanseri gibi bazı kanser tipleri için yeni bir hedefe yönelik terapi olarak yararlı olabileceği bildirilmiştir (37).

Arı zehiri hücre yayılması ve göçünü inhibe etmiştir. PMA ile uyarılan MCF-7 hücrelerinde Matris metalloproteinaz-9 (MMP-9) enzim aktivitesini, ekspresyonunu, tümör yayılımı ve metastazını indirmişti. Ayrıca arı zehirinin içeriğinde bulunan melittin, apamin ve PLA₂'nin MMP-9 enzim inhibisyonu araştırılmıştır. PMA ile uyarılan MMP-9 enziminin melittin ile belirgin olarak inhibe edildiği gösterilmiştir (38).

Parkinson Hastalığına Karşı Apiterapi

Deneyisel ve klinik araştırmalar arı zehirinin Parkinson hastalığı için etkili bir destekleyici tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Arı zehirinin nöroinflamasyonu hafifletme, dopaminerjik nöronların apoptozunu inhibe etme, glutamata bağlı nörotoksositeye karşı koruma ve nigrostriatal yolda normal dopamin seviyelerini düzeltici aktivitesi de dahil olmak üzere farklı etki mekanizmaları saptanmıştır (39).

Multiple Skleroz (MS) Hastalığına Karşı Apiterapi

MS merkezi sinir sisteminin (MSS) ilerleyici ve otoimmün nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalık iltihaplanma, demiyelinizasyon ve nörolojik eylemlerin tahrip edilmesi gibi semptomlarla bilinmektedir.

Castro ve ark.'ları (2005) ilerleyici MS formu dokuz hastadan oluşan bir araştırma grubunda arı zehirinin hiperaktivite üzerine etkisini araştırmıştır. Beş hastadan üçünün



semptomlarının subjektif olarak iyileştiği ve iki hastanın objektif iyileşme gösterdiği belirlenmiştir (40).

Kaynaklar

- 1) **Silici, S.** 2017. Arı ürünlerinin kimyasal ve biyolojik özellikleri. Apiterapi sertifikalı Eğitim Programı. Ders notu.
- 2) **Behroozi, J., Adeleh Divsalar, A., Saboury, A.A.** 2014. Honey bee venom decreases the complications of diabetes by preventing hemoglobin glycation. *Journal of Molecular Liquids*, 199:371-375.
- 3) **Sür, E.** 2013. Arı zehirlenmeleri ve arı venomunun analiz metotları. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Bitirme Ödevi.
- 4) **Yıldız, O., Şahin, H., Kolaylı, S.** 2012. Arıcılıkta ihmal edilen ürün: Arı zehiri. *Petek Dergisi*, 5:16.
- 5) **Kelle, İ.** 2007. Apiterapi. *Dicle Tıp Dergisi*, 3: 311-315.
- 6) **Kolarich, D., Leonard, R., Hemmer, W., Altmann, F.** 2005. The N-glycans of yellow jacket venom hyaluronidases and the protein sequence of its major isoform in *Vespula vulgaris*. *FEBS Journal*, 272:5182-5190.
- 7) **Yücel, B.** 2004. Apiterapi; arı ürünlerinin insan sağlığı üzerindeki önemi. Ege Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi. Çiftçi Broşürü, 56.
- 8) **Owen, M.D., Pfaff, L.A.** 1995. Melittin synthesis in the venom system of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Toxicon*, 33:1181-1188.
- 9) **Huh, J.E., Kang, J.W., Nam, D., Baek, Y.H., Choi, D.Y.** 2012. Melittin suppresses VEGF-A-Induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-Mediated MAPK signaling pathway. *Journal of Natural Products*, 75:1922-1929.
- 10) **Hoffman, D.R.** 2003. Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability. In: monograph on insect allergy. Pittsburgh P.A.(ed). Dave Lambert Associates, 37-53.
- 11) **Kuchler, K., Gmachl, M., Sippl, M.J., Kreil, G.** 1989. Analysis of the c-DNA for Phospholipase A2 From Honey Bee Venom Glands. The Deduced Amino Acid Sequence Reveals Homology to the Corresponding Vertebrate Enzymes. *Eur J Biochem*, 184: 249-254.
- 12) **Hoffman, D.R.** 1986. Allergens in hymenoptera venom XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J. Allergy Clin Immunol*, 78:337-343.
- 13) **Li, J.H., Zhang, C.X., Shen, L.R., Tang, Z.H., Cheng, J.A.** 2005. Expression and Regulation of Phospholipase A2 in Venom Gland of the Chinese Honey Bee, *Apis cerana cerana*. *Arch Insect Biochem Physiol*, 60:1-12.
- 14) **Gmachl, M., Kreil, G.** 1993. Bee Venom Hyaluronidase is homologousto a membrane protein of mammalian sperm. *Proc Nat Acad Sci US*, 90:3569-3573.
- 15) **Kettner, A., Hughes, G.J., Frutiger, S., Astori, M., Roggero, M., Spertini, F., Corradin, G.** 2001. Api m6 a New Bee Venom Allergen. *J. Allergy Clin Immunol*, 107:914-920.
- 16) **Tekeoğlu, İ., Kaleli, S., Akdoğan, M.** 2016. Apiterapi ve arı zehiri akupunktur. *Ankara Akupunktur*, 4(2): 30-36.
- 17) **Kelle, İ.** 2008. Radyoprotektif etkili ajanlar. *Dicle Tıp Dergisi*; 35: 69-76.
- 18) **Varanda, E.A., Tavares, D.C.** 1998. Radioprotection: mechanisms and radio protective agents including honey bee venom. *J. Venom Anim Toxins*, 4:5-21.
- 19) **Kim, J. Y., Cho, S. H., Kim, Y. W., Jang, E. C., Park, S. Y., Kim, E. J., Lee, S. K.** 1999. Effects of BCG, lymphotoxin and bee venom on insulitis and development of IDDM in non-obese diabetic mice. *Journal of Korean medical science*, 14(6): 648-652.
- 20) **Ihse, I., Arnesjö, B., Lundquist, I.** 1974. Studies on the reversibility of oral trypsin inhibitor induced changes of rat pancreatic exocrine enzyme activity and insulin secretory capacity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 10(3): 321-326.
- 21) **Shier, W.T.** 1979. Activation of high levels of endogenous phospholipase A2 in cultured cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(1): 195-199.
- 22) **Mousavi, S.M., Imani, S., Haghighi, S., Mousavi, S.E., Karimi, A.** 2012. Effect of Iranian honey bee (*Apis mellifera*) venom on blood glucose and insulin in diabetic rats. *J Arthropod-Borne Dis*, 6(2): 136-143.



- 23) **Morgan, N., Montague, W.** 1984. Stimulation of insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans by melittin. *Bioscience reports*, 4: 665-671.
- 24) **Scranton, R., Cincotta, A.** 2010. Bromocriptineunique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(2): 269-279.
- 25) **Denk, B., Fidan, A.F.** 2015. Apis venomunun Diabetes Mellitus ve pankreas üzerine etkileri. *Kocatepe Vet. J.*, 8(2): 46-58.
- 26) **Behrooz, J., Divsalar, A., Saboury, A.A.** 2014. Honey bee venom decreases the complications of diabetes by preventing hemoglobin glycation. *Journal of Molecular Liquids*, 199: 371-375.
- 27) **Khulan, T.S., Ambaga, M., Chimedragcha, C.H.** 2015. Effect of honey bee venom (*Apis mellifera*) on hyperglycemia and hyperlipidemia in alloxan induced diabetic rabbits. *J. Diabetes Metab*, 6(3): 1-4.
- 28) **Kwon, Y.B., Lee, J.D., Lee, H.J.** 2001. Bee venom injection into an acupunc- ture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*, 90: 271-280.
- 29) **Seo, D.M., Park, D.S., Kang, S.G.** 2003. The analgesic effect of bee venom aqua-acupuncture and its mechanism in the rat model with adjuvant-induced arthritis. *J. Kor. Acu. Mox. Soc.* 20: 85-97.
- 30) **Şenel, E., Kuyucu, M., Şenel, S.D.** 2014. Bee venom therapy: An alternative treatment for psoriasis? *Rrjoasyn*, 1: 1-2.
- 31) **Kwon, G.R.** 1998. Clinical study on treatment of rheumatoid arthritis by bee venom therapy. *Proc. Congress Kor. Med.*, 130-131.
- 32) **Lee, S.H., Lee, H.J., Baek, Y.H.** 2003a. Effects of bee venom on the pain, edema, and acute inflammatory reactant of rheumatoid arthritic patients. *J Kor Acu Mox Soc*, 20: 77-84.
- 33) **Lee, S.H., Hong, S.J., Kim, S.Y.** 2003b. Randomized controlled double blind study of bee venom therapy on rheumatoid arthritis. *J. Kor. Acu. Mox. Soc.*, 20: 80-88.
- 34) **Kwon, Y. B., Lee, H. J., Han, H. J., Mar, W. C., Kang, S. K., Yoon, O. B., Lee, J.H.** 2002. The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. *Life sciences*, 71(2): 191-204.
- 35) **Hwang, D.S., Kim, S.K., Bae, H.** 2015. Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases. *Toxins*, 7: 2413-2421.
- 36) **Oršolić, N.** 2012. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.*, 31: 173-194.
- 37) **Son, D.J., Lee, J.W., Lee, Y.H., Song, H.S., Lee, C.K., Hong, J.T.** 2007. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*, 115: 246-270.
- 38) **Cho, H. J., Jeong, Y. J., Park, K. K., Park, Y. Y., Chung, I. K., Lee, K. G., Chang, Y. C.** 2010. Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF-κB-dependent mechanisms. *Journal of ethnopharmacology*, 127(3): 662-668.
- 39) **Awad, K., Abushouk, A.I., Abdelkarim, A.H., Mohammed, M., Negida, A., Shalash, A.S.** 2017. Bee venom for the treatment of Parkinson's disease: How far is it possible? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91: 295-302.
- 40) **Castro, H. J., Mendez-Inocencio, J. I., Omidvar, B., Omidvar, J., Santilli, J., Nielsen Jr, H. S., Pavot Alfred, P.; Richert John, R., Bellanti, J. A.** 2005. A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. In *Allergy & Asthma Proceedings*, 26(6): 470-476.