



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

**ANADOLU BALARISI (*Apis mellifera anatoliaca*)'NDAN DOĞAL
OLARAK ELDE EDİLEN ARI ZEHİRLERİNİN
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

TAYLAN SAMANCI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ
MERAL KEKEÇOĞLU**

DÜZCE, 2019

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANADOLU BALARISI (*Apis mellifera anatoliaca*)'NDAN DOĞAL
OLARAK ELDE EDİLEN ARI ZEHİRLERİNİN
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Taylan SAMANCI tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Meral KEKEÇOĞLU

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğretim Üyesi Meral KEKEÇOĞLU

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Sevgi Kolaylı
Karadeniz Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Haydar Göksu
Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 29/04/2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

29 Nisan 2019

Taylan SAMANCI

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Meral KEKEÇOĞLU' na en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tezi okuyarak kurallara uygun hale getirilmesinde ve düzenlenmesinde verdiği katkılardan dolayı Dr. Münir UÇAK' a, Uzman Biyolog Merve KAMBUR' a ve Tuğçe ÇAPRAZLI' ya ve Songül BİR' e teşekkür ederim

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Aslı Elif TANUĞUR SAMANCI ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasında sağladığı kaynaklardan dolayı SBS Bilimsel Bio Çözümler San. ve Tic. AŞ. (BEEO Arı Ürünleri) şirketine teşekkür ederim.

29 Nisan 2019

Taylan Samancı

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ.....	1
1.1. ARI ÜRÜNLERİ.....	2
1.2. ARI ZEHRİ	3
1.2.1. Kimyasal Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri.....	3
1.2.2. Arı Zehrinin Kullanım Alanları ve Sağlık Etkileri.....	7
1.2.3. Elde Edilme Yöntemleri	15
1.2.4. Kalite Özellikleri ve Analiz Yöntemleri	19
1.2.5. Arı zehri İçeriğini Etkileyen Faktörler	19
2. MATERYAL VE YÖNTEM	23
2.1. ARI ZEHRİ İÇERİKLERİNİN FİZİKOKİMYASAL ANALİZLERİ	23
2.1.1. Nem İçeriği.....	23
2.1.2. HPLC ile Kimyasal İçeriği	23
2.1.3. HPLC ile şeker analizleri.....	24
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	25
3.1. ARI ZEHRİ İÇERİKLERİNİN FİZİKOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI	25
3.1.1. Fiziksel Yapısı ve Nem İçeriği.....	25
3.1.2. HPLC ile Kimyasal İçeriği	26
4. TARTIŞMA.....	38
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	40
6. KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. 1 Fosfolipaz A2 için fosfolipit substrat, diyagramda A2 olarak gösterilmiştir. R1 ve R2, sn-1 ve sn-2 pozisyonlarındaki yağ asidi yan zincirleridir	5
Şekil 1. 2 Melittin moleküler yapısı.....	5
Şekil 1. 3 Apamin moleküler yapısı.....	6
Şekil 1. 4 Arı zehri üretimi	18
Şekil 2. 1 Arıcılardan temin edilen arı zehri örnekleri	23
Şekil 2. 2 Arı zehri içerik analizinde kullanılan HPLC analiz cihazı	24
Şekil 3.1. Arı zehri örneklerinin fiziksel görünüşleri.	25
Şekil 3.2. Apamine ait kalibrasyon eğrisi.	26
Şekil 3.3. Fosfolipaz A2'ye ait kalibrasyon eğrisi.	27
Şekil 3.4. Melittine ait kalibrasyon eğrisi.	27
Şekil 3.5. Manisa'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.	27
Şekil 3.6. Malatya'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.	28
Şekil 3.7. Denizli'den temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.	28
Şekil 3.8. Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.	28
Şekil 3.9. Çin'den temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.	29

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Arı zehri kuru madde bileşimi [18].	4
Çizelge 1.2. Arı zehrinin deney hayvanları ve hücre kültürü deneylerinde ortaya konan etkileri [28].	7
Çizelge 3.1. Nem (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	26
Çizelge 3.2. Apamin (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	29
Çizelge 3.3. Fosfolipaz A2 (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	30
Çizelge 3.4. Melittin (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	30
Çizelge 3.5. Fruktoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	31
Çizelge 3.6. Glikoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	31
Çizelge 3.7. Sakkaroz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	32
Çizelge 3.8. Turanoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	32
Çizelge 3.9. Maltoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	33
Çizelge 3.10. İzomaltoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	33
Çizelge 3.11. Erloz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	34
Çizelge 3.12. Melezitoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	34
Çizelge 3.13. Toplam şeker içeriği (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.	35
Çizelge 3.14. Arı zehri içeriği nem, apamin, fosfolipaz A2, melittin analizleri.	37
Çizelge 3.15. Arı zehri şeker profil analizleri.	37

KISALTMALAR

ANA	: <i>Apis mellifera anatoliaca</i>
AZ	: Arı zehri
BV1	: Bee Venom 1
BV2	: Bee Venom 2
BV3	: Bee Venom 3
BV4	: Bee Venom 4
BV5	: Bee Venom 5
CAR	: <i>Apis mellifera carnica</i>
CAU	: <i>Apis mellifera caucasica</i>
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatogram
PLA2	: Fosfolipaz A2
UV	: Ultraviyole görünür spektroskopisi

ÖZET

ANADOLU BALARISI (*Apis mellifera anatoliaca*)'NDAN DOĞAL OLARAK ELDE EDİLEN ARI ZEHİRLERİNİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Taylan SAMANCI

Düzce Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Meral KEKEÇOĞLU

Nisan 2019, 48 sayfa

Arı zehri farmakolojik açıdan önemli bir arı ürünüdür. Arı zehrinin fiziksel özellikleri ve kimyasal bileşenlerinin karakterize edilmesine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak Anadolu bal arısından elde edilen arı zehri içeriklerinin belirlenmesi ve standardizasyonuna yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışma ilk olma niteliği taşımaktadır. Bu çalışmada, Anadolu bal arısından taze olarak elde edilen arı zehri örnekleri ile ticari olarak satılan alınan arı zehri örnekleri kimyasal içeriklerine göre karşılaştırıldı. Denizli, Malatya ve Manisa'da arı zehri üretimi yapan arıcılardan 3 adet arı zehri örneği, Çin ve Bulgaristan'dan ticari olarak satılan iki adet arı zehri örneği satın alındı. Örneklerin nem içeriği ve şeker profilleri, nem analiz cihazı ve HPLC-RID kullanılarak belirlendi. Melittin, apamin ve fosfolipaz A2 içerikleri HPLC-UV yöntemi ile analiz edildi. Sonuçlar ticari olarak satılan arı zehri örnekleri ile Anadolu arısından taze olarak toplanan arı zehri örnekleri arasında kimyasal içerik bakımından önemli düzeyde farklılıklar olduğunu gösterdi. Ticari örneklerin, sırasıyla %0,91-1,60 ve %18,76-25,35 aralığında daha düşük miktarda apamin ve melittin içerdiği bulundu. Anadolu örneklerin ise sırasıyla %2,09-2,63 ve %36,95-43,51 aralığında daha yüksek miktarda apamin ve melittin içerdiği bulundu. Benzer şekilde, ticari numunelerin ve Türkiye'de arıcılar tarafından üretilen arı zehri numunelerinin fosfolipaz A2 aktiviteleri sırasıyla %10,52-11,00 arasında ve ticari olanların ise % 6,90-9,08 arasında bulundu. Türkiye'de üretilen arı zehri numunelerinin fosfolipaz A2 aktivitelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ayrıca ticari olarak satılan ve Anadolu arısından elde edilen örneklerin nem içeriği sırasıyla ortalama % 11,81 ve % 9,64 olarak bulundu. Numunelerin şeker profillerinde ise, Türkiye'de arıcılar tarafından üretilen numunelerde ticari olarak üretilen numunelere göre daha yüksek miktarda sakkaroz bulunması dışında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Anahtar sözcükler: Arı zehri, apamin, melittin, fosfolipaz A2, Anadolu.

ABSTRACT

DETERMINATION OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF NATURALLY OBTAINED BEE VENOMS FROM ANATOLIAN HONEYBEE (*Apis mellifera anatoliaca*)

Taylan SAMANCI

Düzce University

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biology

Master's Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

April 2019, 48 pages

Bee venom is a pharmacologically relevant bee product. There are numerous studies on the determination of its physical properties and characterization of the chemical components of bee venom. However, there is no information available on the characterization and standardization of bee venom contents obtained from the Anatolian honey bee. Therefore, this study represents the first data about Anatolian bee venom according to our knowledge. This study exhibits a comparison of the chemical contents of two types of samples; fresh bee venoms obtained from the Anatolian honey bees and the commercial bee venoms. Three bee venom samples were collected from beekeepers in Denizli, Malatya, and Manisa, and two commercially available samples imported from China and Bulgaria were purchased. The moisture content and sugar profiles of the samples were determined using a moisture analyzer and HPLC-RID. Melittin, apamin, and phospholipase A2 contents were analyzed by HPLC-UV method. The results showed significant differences in the chemical contents of two types of samples. Commercial samples were found to contain lower amounts of apamin and melittin in the range of 0.91-1.60% and 18.76-25.35%, respectively. On the other hand, the Anatolian samples showed higher amounts of apamine and melittin in the range of 2.09-2.63% and 36.95% -43.51%, respectively. Similarly, bee venom phospholipase A2 activity was found to be higher in samples produced by beekeepers in Turkey than that of commercial samples. In local bee venom samples, phospholipase activity was in the range of 10.52-11.00%, but 6.90-9.08% in imported samples. The phospholipase A2 activities of the bee venom samples produced in Turkey were found to be significantly higher. Also, the moisture contents averaged 11.81% and 9.64% in imported samples and bee venom samples of Anatolian bees, respectively. Sugar profiles of the samples showed no significant difference in samples except that the sucrose content was higher in samples produced by the beekeepers in Turkey.

Keywords: Bee venom, apamin, melittin, phospholipase A2, Anatolia.

1. GİRİŞ

Arıcılık Türkiye ekonomisi için son derece önemli bir sektördür. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de arıcılık önemli bir gelir kaynağıdır ve arıcılık sektörü ve ürün çeşitliliği hızla gelişmektedir. Türkiye toplam kovan sayısı ve toplam bal verimi bakımından Dünya ülkeleri arasında 2. sıradadır. Ancak gerek kovan başına verim gerekse diğer arı ürünlerinin üretimi ve çeşitliliği bakımından son derece gerilerdedir [1]. İstatistiklere bakıldığında 2017 yılında toplam bal üretimi 114 bin 471 ton, toplam kovan sayısı 7.991.072 adet, kovan başına bal üretimi 14,32 kg/kovan, balmumu üretimi 4 bin 488 ton, 2016 yılında arı sütü 228 kg’dır [2]. Resmi kayıtlara göre arı zehri üretiminin henüz yapılmadığı görülmektedir. Ancak resmi kayıtlara girmemekle birlikte son günlerde bazı arıcıların arı zehri üretimine başladığı dikkati çekmektedir.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp son yıllarda modern tıp ile uygulanmaya başlanmıştır. Birçok insan yararlı etkilerinin yanı sıra, ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımından veya cerrahi müdahaleden kaçınmakta bitkisel ve diğer doğal ürünlerin kullanımına yönelmektedir. Bu doğal ürünlerin içerisinde arı ürünleri önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık amacıyla kullanılacak her ürün doğal da olsa kontrollü kullanılmalıdır felsefesinden yola çıkarak doğal ürünler ve etki ettiği sağlık problemleri araştırılmaya ve doğal ürünlerin etki mekanizmasıyla ilgili sağlam kanıtlar oluşturulmaya başlanmıştır.

Arı zehri ile ilgili şimdiye kadar yapılan 700’ün üzerinde bilimsel çalışma bulunmaktadır. Ancak arı zehri içeriği ve standart oluşturmayla ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Arı zehri içeriğinin arının yaş ve mevsime bağlı olarak değiştiğinden bahsedilmektedir [3]. Ancak arı zehri içeriğinin arı ırkına göre değişip değişmediğine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı anadolu bal arısı zehrinin fizikokimyasal özelliklerinin tanımlanması ve ticari olarak satılan arı zehirleri ile fizikokimyasal özellikleri bakımından karşılaştırılmasıdır. Böylece Anadolu bal arısı zehri için standart oluşturulabilecek, geleneksel ve tamamlayıcı tıpta arı zehirlerinin

hastalık tipine göre sınıflandırılması ve kullanılmasına bilimsel açıdan katkı sağlanacaktır. Bu amaçla aynı yıl ve aynı sezonda Anadolu bal arısı (*Apis mellifera anatoliaca*)'ndan elde edilen arı zehri içerikleri toplanarak HPLC ile analiz edildi. Ardından ticari olarak satın alınan arı zehirleri içerikleri analiz edilerek, Anadolu bal arısı zehrinin sonuçları ile karşılaştırıldı.

1.1. ARI ÜRÜNLERİ

Bal arıları, koloninin işleyişinde ihtiyaç duydukları her şey için bitkilere güvenir. Arıların ve çiçekli bitkilerin evrimleşmesi, iki farklı türdeki genetik mirasın faaliyetlerini birleştiren karmaşık ve karşılıklı yarar sağlayan bir arı-bitki ilişkisi ile sonuçlanmıştır. Bal arıları için bitki nektarı ve polen ana karbonhidrat ve protein kaynağıdır [4]. Öte yandan, bitkilerin polen taşıyıcılara ihtiyacı vardır ve bu nedenle çeşitli ödülleri karşılığında arıları çekmek zorundadırlar. Çiçek nektarı, bal arıları da dahil olmak üzere birçok taşıyıcı için ana bitki ödülünü temsil eder. Nektar temel olarak bir şeker çözeltisidir; farklı bitki türleri arasında bazı farklar olmak üzere en yaygın üç nektar şekeri: disakkarit sükroz, iki heksoz glikoz ve fruktozdur [5]. Arılar, nektardan su buharlaştırarak bal yaparlar ve bu sırada invertaz ve glikoz oksidaz enzimlerini salgırlar. Nektardaki sakkaroz, invertaz enziminin etkisi ile arının karnında glikoz ve fruktoza çevrilir. Glikoz oksidazın glikoz üzerindeki etkisiyle su buharlaşması ve hidrojen peroksit oluşumu ile balın korunması sağlanır. Bal, arıların karbonhidratlı besin kaynağı iken, polen arıların hayatta kalması için en önemli protein kaynağıdır [6].

Bal ve polenin yanı sıra, sadece insan besinleri için değil, aynı zamanda insan sağlığı için de gerekli olan diğer arı ürünlerine propolis, arı sütü, balmumu ve arı zehri örnek olarak verilebilir. Balmumu, arı zehri ve arı sütü, arıların kendileri tarafından kimyasal olarak sentezlenir. Diğerleri bitkilerden türetilmiş ve arılar tarafından kendi kullanımları için değiştirilmiş ve üretilmiştir [7].

Propolis, arıların bitkilerden topladıkları ve kovanlarında açılan delikleri kapatmak için kullandıkları reçineli bir maddedir [8]. Propolisin kompozisyonunda en az 300 bileşik bulunmaktadır. Esas olarak reçine (% 50), balmumu (% 30), uçucu yağlar (% 10), polen (% 5) ve diğer organik bileşiklerden (% 5) oluşmaktadır [9]. Bu organik

bileşikler arasında fenolik bileşikler ve esterler, flavonoidler (flavonoller, flavonlar, flavononlar, dihidroflavonoller ve kalkerler), terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehytler ve alkoller, seskiterpenler ve stilben terpenleri bulunmaktadır [10], [11].

Arı sütü genellikle 5-15 günlük yaşta arılar tarafından salgılanır. Kraliçe bal arılarının (*Apis mellifera* L.) özel gıdasıdır. Kimyasal olarak arı sütü; su (% 50-% 60), proteinler (% 18), karbonhidratlar (% 15), lipitler (% 3 - % 6), mineral tuzları (% 1.5) ve vitaminlerden oluşur [12]. Bunların yanı sıra, bağışıklık düzenleyici özellikleri olan asitler, antibakteriyel protein, yağ asitleri ve peptitler gibi çok sayıda biyoaktif madde içerir [13].

Balmumu, zarfları mühürlemek veya iç yağı ile karıştırıldığında mum olarak kullanılırdı [14]. Arı zehri, işçi arıların iğnelerinin üzerinde bulunan bir sıvıdır. Kraliçe arılar bu iğneyi genellikle sadece yumurta koymak için kullanırlar. İşçi arılar ise savunma amacıyla kullanırlar. Arı zehri, zehir bezinde üretilir ve bir zehir kesesi içinde saklanır. Çok sayıda polen ile yetiştirilen ilkbahar arıları en etkili zehirlere sahiptir. Arı zehri suda çözünürdür ve alkol arı zehrine zararlıdır [15].

1.2. ARI ZEHİRİ

Bal arısı zehri acı, renksiz bir sıvıdır ve işçi arılarda zehir bezlerince üretilip zehir kesesinde depolanır. Hücreden yeni çıkmış arıların zehir üretme yetenekleri çok az olup 12 günlük olduklarında en yüksek üretim kapasitesine ulaşırlar ve 20 günlük olduklarında zehir üretme yeteneklerini kaybederler. Bir işçi arı 0,3 mg dolayında zehir üretir. Sokma sırasında iğnesini, sokulan canlı üzerinde bırakan arı, daha sonra ölür [16].

1.2.1. Kimyasal Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri

Arı zehri farmakolojik açıdan önemli aktif maddeler içerir. Günümüzde arı zehrinin bileşenleri karakterize edilmiştir; proteinler, peptitler ve düşük moleküllü bileşenlerden oluşan bir karışımdır. Ana bileşenler proteinler ve peptitlerdir [17]. Arı zehrinin kuru madde bileşimi Çizelge 1.1’de verilmektedir [18].

Enzimler, spesifik reaksiyonları katalize eden proteinlerdir. Örneğin Şekil 1.1’de

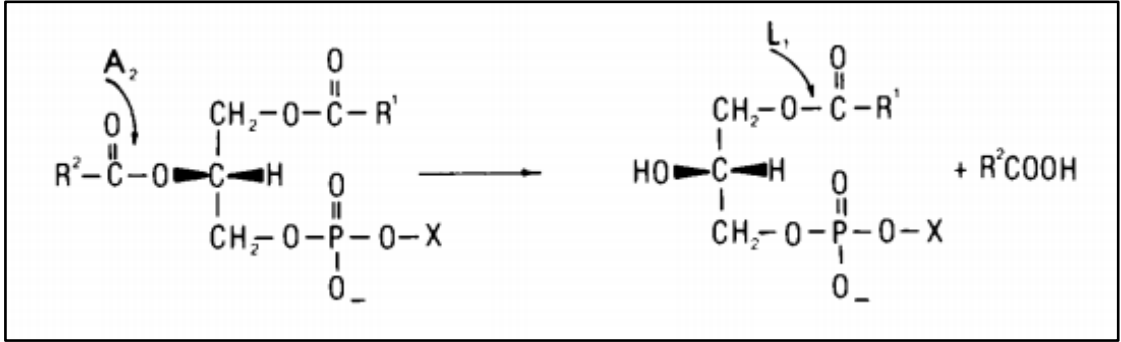
gösterildiği gibi Fosfolipaz A₂, doğal lipitlerin hidrolizini katalize eden, 2. pozisyonda disofosfolipitler ve uzun zincirli yağ asitleri üretmek üzere, deasetilasyon yapan bir enzimdir. Hiyaluronidaz, bağ dokularının interstisyel zemin maddesinde bulunan viskoz mukopolisakkarit yapıdaki hiyaluronik asidin hidrolizini katalize eder [19].

Çizelge 1.1. Arı zehri kuru madde bileşimi [18].

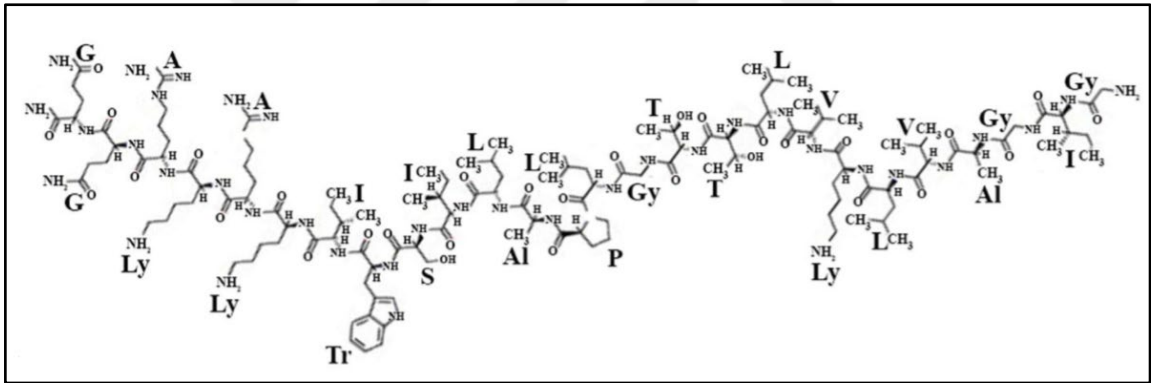
Madde Grubu	Bileşen	Kuru Ağırlık (%)
Proteinler (Enzimler)	Fosfolipaz A ₂	10-12
	Fosfolipaz B	1
	Hiyaluronidaz	1-2
	Fosfataz	1
	A – Glukozidaz	0.6
Peptitler	Melittin	40-50
	Apamine	2-3
	MCD Peptid	2-3
	Secapine	0.5-2
	Pamine	1-3
	Minimine	2
	Adolapine	0.5-1
	Procamin A, B	1-2
	Proteaz İnhibitörü	0.1-0.8
	Tertiapin, Kardiyopep, Melittin F	1-2
Fosfolipitler		1-3
Biyojenik Aminler	Histamin	0.5-2
	Dopamin	0.2-1
	Noradrenalin	0.1-0.5
Amino Asitler	Aminobütirik Asit, A -Amino Asitler	1
Şekerler	Glukoz, Früktoz	2-4
Uçucular (Feromonlar)	Kompleks Eterler	4-8
Mineraller	P, Ca, Mg	3-4

Arı zehrindeki kimyasal yapının en önemli bileşeni ise polipeptit yapıdaki Melittin'dir. Melittin (MEL) arı zehrinin toplam kuru ağırlığının %40-50'sini oluşturan ana aktif bileşenidir. Suda çözünür, doğrusal, katyonik, hemolitik, amfipatik, ağırlığı 2840 Da olan ve Şekil 1.2.'de görüldüğü üzere 26 aminoasitten oluşan bir peptittir. MEL negatif

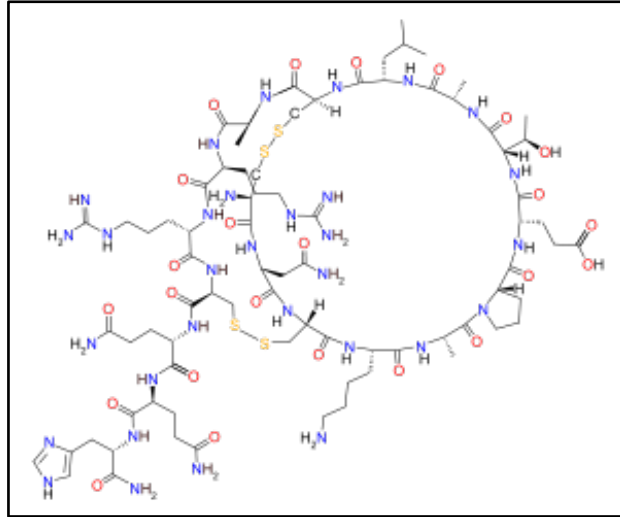
yüklenmiş hücre membranına bağlanır ve atomik iyonların ve moleküllerin sızması ve sonuçta hücre tahribine yol açan geçirgenliğin artması ile fosfolipit çift katmanlarının bütünlüğünü bozar. Bu özelliği ile kanser tedavisinde kullanılması düşünülen önemli bir bileşendir [20], [21]. Arı zehrinde bulunan diğer önemli polipeptit ise moleküler yapısı Şekil 1.3.'te gösterilmiş olan apamin'dir.



Şekil 1.1. Fosfolipaz A2 için fosfolipit substrat, diyagramda A2 olarak gösterilmiştir.R1 ve R2, sn-1 ve sn-2 pozisyonlarındaki yağ asidi yan zincirleridir [16].



Şekil 1.2. Melittin moleküler yapısı



Şekil 1.3. Apamin moleküler yapısı.

Balarısı zehrinde son yıllarda keşfedilen bazı proteinler henüz ayrıntılı olarak tanımlanamamıştır. Düşük miktarda iz molekülü olarak zehirde mevcut olan bu proteinlerden biri, C1q benzeri bir proteindir [22]. Bu protein, daha yüksek organizmalarda kompleman sisteminin aktivasyonunu başlatan C1q kompleksine atıfta bulunan bir C1q domaini içerir. Bu organizmalarda, antikor-antijen-kompleksleri ile aktive edilen C1q, klasik komplement yolu başlatır ve dolayısıyla, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık arasında büyük bir bağlantıyı temsil eder. Bir başka henüz karakterize olmamış zehir ve zehir bezi bileşeni, trombosit türevi ve vasküler endotelial büyüme faktörü içeren bir proteindir [23].

Arı zehrinde 20'den fazla uçucu bileşen vardır; izopentil asetat, n-butil asetat, izopentanol, n-heksil asetat, n-oktil asetat, 2-nonanol, n-desil asetat, benzil asetat benzil alkol ve (Z) -11-eicosen-1-ol bunlardan birkaçıdır [24]. (Z)-11-Eicosen-1-ol, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi ile büyük bir uçucu bileşen olarak tanımlanmıştır (arı başına yaklaşık 5 mg). İzopentil asetat ve (Z) -11-eicosen-1-ol arıları tehlike anında uyarıcı kimyasallar olarak bilinir ve bu nedenle iğne batırma reaksiyonunu uyarırlar. Ayrıca, (Z) -11-eicosen-1-ol, izopentil, asetatın etkinliğini uzatmak için kullanılabilir [25]. 2-Heptanon, saldırganlık oluşturan bir diğer uçucu bileşen olarak bilinmektedir [26].

1.2.2. Arı Zehrinin Kullanım Alanları ve Sağlık Etkileri

Yapılan literatür araştırması sonrası arı zehrinin birçok hastalık için kullanılabileceğinin çeşitli deneyler ve çalışmalar ile ispatlandığı gözlenmiştir. Ortaya konulan bu araştırmalar iki başlık altında toplanmış ve özet şeklinde alt başlıklarda anlatılmıştır. Ek olarak, Çizelge 1.2’de yapılan hayvan ve hücre deneyleri sonucu tespit edilen yararlı etkileri gösterilmiştir.

Ayrıca arı zehrinin literatürde sadece hastalık tedavisi için değil radyasyon gibi kalıcı veya geçici biyolojik ve kimyasal etkiler ortaya çıkarabilen enerji yayınımlarına karşı da koruyucu etki gösterdiği kanıtlanmıştır. *Apis mellifera L.*’ dan elde edilen arı zehri deney hayvanlarında ölümcül doz olarak nitelendirilen 850 rad’lık X-ışını uygulaması öncesinde enjekte edilmiş ve 30 günlük zaman diliminde % 64’lük bir sağ kalım oranı oluşturmuştur [27].

Çizelge 1.2. Arı zehrinin deney hayvanları ve hücre kültürü deneylerinde ortaya konan etkileri [28].

Genel etki veya hedef	Belirli etkiler
Anti-inflamatuar ve anti-artrit eylemi	Glukokortikoid ve aspirin benzeri etkiler.
Kanser karşıtı etkiler	Tümör tipine bağlı olarak farklı etki mekanizmaları ile over, hepatoma, prostat, mesane, melanoma ve renal kanser hücrelerinde antitümör etkileri
Merkezi ve periferik sinir sistemini etkiler (CNS, PNS)	CNS’ye akışı etkileyen birçok periferik kemoreseptör uyarıcı Kolinolitik etkiye sahiptir (asetilkoline karşı) Vejetatif sinaps ve polisinyaptik nöronal yolların bulaşmasını engeller Ağrı yatıştırıcı aspirin benzeri aksiyon Kronik ve inflamasyon ağrısının yönetimi Beyin EEG ve davranış kalıplarının etkisi Beyin kan dolaşımını artırır Sıçan modellerinde anti-MS etkisi Oksaliplatin kaynaklı nöropatiye karşı etki
Anti-bağımlılık etkileri	Akupunkturu metamfetamin kaynaklı hiperaktiviteyi modüle edebilir
Kalp ve kan sistemi	Koroner ve periferik kan dolaşımını artırır, kandaki mikrosirkülasyonu iyileştirir. Kalbi düşük dozda yavaşlatır ve yüksek dozda uyarır, tansiyonu düşürür, antiaritmiktir Kan pıhtılaşmasını önler, eritrosit oluşumunu uyarır
Antikanser	Böbrek, akciğer, karaciğer, prostat, mesane melanomu, osteosarkom, meme ve lösemi kanseri hücrelerinde
Bağışıklık sistemi üzerinde eylem	İmmünesüpresif ve immunoaktivasyon
Radyasyondan korunma	Lökosit ve eritrositlerin rejenerasyonunu geliştirir

Antibiyotik fungusit ve antiviral eylem	Farklı patojenlere karşı bakterisit etkisi <i>Candida albicans</i> 'a karşı eylem ve Herpes, Lösemi ve HIV virüslerinin inaktivasyonu
Safra kesesi bağırsak sistemi	Düşme akışını ve kolesterol ve bilirubin konsantrasyonlarını artırır.
Endokrinolojik sistem	Tiroid, hipofiz ve hipotalamus hormonlarının sekresyonunu artırır.
Metabolik etkileri	Protein ve nükleotid metabolizmasını artırır
Karaciğer koruyucu	TNFalpha / Act D ile tedavi edilen hepatositlerin anti-apoptotik yanıtları üzerinde güçlü baskılayıcı etki
Büyüme artışı	Tavuk piliçlerinde büyüme artışı
İmünoprofilaktik	Piliçlerde antibiyotik kullanımını azaltır
Yara iyileşmesi	Cilt hücresi yenilenmesini destekler
Polikistik over sendromuna karşı	C-reaktif proteini azaltır
Anti-diyabetik	Kan şekerini düşürür ve insülin sekresyonunu artırır.
Cilt kaşıntısına karşı	Mast hücre degranülasyon sitokin ekspresyonunu inhibe eder

1.2.2.1. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıpta Apiterapi ve Arı Zehri

Apiterapi, tıbbi amaçlar için bal, polen, propolis, arı sütü ve arı zehri de dahil olmak üzere arı ürünlerinin kullanımını kapsayan eski bir tıbbi tedavidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde de apiterapi uygulamalarının 100 yıllık geçmişi vardır. Arı zehri apiterapi başlığı altında akupunktur iğneleri ile gerekli noktalara enjekte edilerek de kullanılabilir. Arı zehri tedavisi aslında aynı zamanda da bir immünoterapidir. Hipotalamus ve hipofiz ve adrenal bezlerden iyileşme yanıtı oluşturmak için bağışıklık sistemini uyarır. Bağışıklık sistemi, bakteriler ve virüsler gibi yabancı istilacıları tanımak ve bunlara karşı savaşmaktan ve ayrıca malign dönüşüm geçiren hücrelerin elimine edilmesinden sorumlu olan karmaşık bir mekanizmadır.

İnsan vücudu her zaman değişikliklere ve müdahalelere (mutasyonlara) uğrar; ancak, sağlıklı bir bağışıklık sistemi vücudu düzenler ve sağlıklı tutar. Hücreler bölünme ve kontrol edilemez şekilde büyüdüğünde ve komşu dokuları işgal ettiğinde kanser oluşur. Bozulmuş bir bağışıklık sistemi kanserli hücrelerin kan ve lenf sistemi boyunca yayılmasına izin verir. Arı zehri, kanserli hücreleri yok etme yeteneğine sahip olan Melittin ve Apamin gibi peptitler içerir. Ayrıca arı zehrinin artrit ve multipl skleroz gibi

çeşitli hastalıklarda da kullanım alanları mevcuttur [29]–[31]. Melittin antikorlarımız ile bağlandığında, immünotoksinler oluşur [32]. Enfekte hücrenin (DNA) kalbine nüfuz ederler ve normal hücrelere zarar vermeden kanserli hücreyi yok ederler. Peptit, apamin, kan beyin bariyerinden beyin merkezi sinir sistemine kan sisteminden geçebilen ve böylece nöral bozuklukların iyileşme sürecini kolaylaştıran birkaç maddeden biridir. Arı zehri, geleneksel kemoterapi ile ilişkili sert yan etkilere sahip olmayan doğal bir “kemoterapi” tedavisidir. Bedenimizi zayıflatmaz, aksine güçlendirir. Arı zehri tedavisi, insanlarda bu konuda yeterli araştırma olmamasına rağmen, geleneksel kanser tedavisi için bir alternatiftir [33].

Arı zehrinin, geleneksel olarak ağrı ve kaşıntılı deri problemleri gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir ancak bu mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. 2002 yılında yapılan bir çalışmada Zusanli akupunktur noktasına (ST 36) ham arı zehri (whole bee venom) 1 mg/kg dozda enjekte edilmiş ve ağrı kesici etki gösterdiği bildirilmiştir [34]. Kore’de yapılan çalışma ile arı zehrinin atopik dermatit ile ilgili semptomları iyileştirme mekanizması ortaya konulmuştur. Kaşıntılı cilt problemi olan fareler kullanılarak BALB / c farelerinin karın zarı içine taşıyıcı (tuz %0,9) ve arı zehri (0,01 ve 0,1 mg / kg) enjekte edildiğinde kaşınma davranışının azaldığı gözlemlenmiştir. Arı zehrinin anti-kaşınma davranışı etkisi, farelerin vasküler geçirgenlikleriyle orantılı olduğu ve bu tedavinin; arı zehrinin mast hücre degranülasyonunu ve kaşıntıya sebep olan deri dokularında pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmesine bağlı olduğu tespit edilmiştir [35].

Arı zehri, vücutta alerjik reaksiyonlara da sebep olabilir. Cilde uygulanan arı zehri uygulandığı noktalarda ciltte birkaç mm çaplı hiperemik reaksiyon oluşturabilir. Bu reaksiyon normal bir reaksiyondur ve birkaç saatte kaybolmaktadır. Ancak uygulama yapılan bireyde gözlenen yaygın hiperemi, endurasyon ve ödem hipersensitivite olarak değerlendirilmektedir. Bu hipersensitivite geliştiren bireylerde bu semptomların birkaç saat veya bir güne kadar devam eden hafif, ama huzursuzluk veren reaksiyonlar tarzında geliştiği yapılan çeşitli araştırmalar ile gözlenmiştir. Arı zehrine karşı ciddi bir alerjik reaksiyon ve anafilaksi gelişmesi çok nadirdir ama bu konuda gerçekçi bir istatistik veri yoktur. Amerika’daki verilere göre arı zehri ile yapılan 800.000 seans akupunktur tedavisinde sadece bir anafilaksi görüldüğü bildirilmiştir. Bu alerjik reaksiyonu

engellemek için tedbir olarak, uygulayıcıların yanlarında epinefrin, antihistaminik ve kortizon bulundurması gerekmektedir [26].

1.2.2.2. Arı Zehrinin Tıbbi Etkilerine Yönelik Yapılan Araştırmalar

Psoriasis (sedef hastalığı) hastalarının yaşam kalitesini kalıcı olarak iyileştirmek amacıyla yapılan bir çalışmada yeni bir tedavi yöntemi olarak arı zehri ve propolisin etkisi değerlendirilmiştir. Araştırmada, arı zehri intradermal, propolis topikal, oral olarak ve bu yöntemlerin kombinasyonları hastalara 3 ay boyunca belli aralıklarla uygulanmıştır. Arı zehri ve propolisin, minimal tolere edilebilir yan etkilerle lokalize plak psoriasis hastalığında güvenli ve etkili tedaviler olduğu sonucuna varılmıştır. Tedaviye tüm uygulamalarda kayda değer yanıtlar alınmış olmasına rağmen, intradermal arı zehri, tek başına veya propolisle birlikte kullanıldığında oral veya topikal propolisten daha üstün sonuçlar sağladığı tespit edilmiştir [36].

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların ölümüne neden olan merkezi sinir sistemini etkileyen bir hastalıktır. Arı zehrinin, mutant farelerde motor nöron kaybını ve mikrogliyal hücre aktivasyonunu baskıladığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, mutant fareler arı zehri ile 139 gün tedavi edilmiştir ve arı zehrinin ALS hastalığının sebep olduğu kusurları baskıladığı bloke ettiğini bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak, arı zehrinin ALS hastalığının hayvan modelinde antinöroinflamatuvar etkiler için potansiyel bir terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir [37].

Arı zehri, melittin, apamin, adolapin ve direk hücre degranüle edici peptit dahil olmak üzere çeşitli biyolojik olarak aktif peptitlerden oluşur [38]. Arı zehrinin *in vivo* ve *in vitro* olarak hepatik fibrozise karşı koruyucu mekanizması hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda arı zehri uygulamasının nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaca benzer şekilde antiartritik tepki verebildiği gösterilmiştir [39]. Yapılan bir çalışma, arı zehrinin *in vivo* olarak fibrotik karaciğerlerde tedavi edici bir kapasiteye sahip olduğunu ve karaciğer hasarını iyileştirdiğini göstermektedir. Arı zehrinin, yüksek derecede reaktif triklorometil serbest radikale ve bunun peroksi radikale metabolize edildikten sonra hepatotoksisiteye neden olduğu bilinen karbon tetraklorür ile indüklenen fibrotik karaciğerin patolojik ilerlemesini önleyebileceği ve

karaciğer sirozu için güçlü bir antibiyotik ilaç ve sklerotik hastalıklar için olası bir terapötik madde oluşturabileceği gözlemlenmiştir [40].

Fosfolipaz A2 (PLA2), serbest yağ asitlerini ve lizofosfolipitleri serbestleştirmek için gliserofosfolipitlerin sn-2 ester bağının hidrolizini katalize eden bir lipolitik enzimdir. PLA2'lerin hücre fonksiyonlarının, arakidonik asidin salınımını ve güçlü inflamatuvar mediatörler olan eikosanoidlerin oluşumunu modüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca, PLA2 savunma, farklılaşma ve membranların yeniden modellenmesinde merkezi bir rol oynar. Arı zehrinde bulunan (PLA2), insanda bulunan enzim ile oldukça benzer prototipik bir grup III enzimidir [41]. Arı zehrinin fosfolipaz A2 nöronal hücrelerde prion peptidi kaynaklı hücre ölümüne etkisinin incelendiği çalışmanın sonuçları, PLA2'nin spesifik modülasyonunun, prion peptitlerinin neden olduğu nöronal hücre ölümünü engellediğine işaret etmektedir [42].

Alkol tüketimi hepatositlerin apoptozisini artırır [43]. Hepatositlerin ölümü, çeşitli nedenlerle kronik karaciğer hastalığının karakteristik bir özelliğidir. Arı zehri (*Apis mellifera*) geleneksel olarak kronik inflamatuvar artrit ve kronik karaciğer hastalığı gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir ancak kronik karaciğer hastalığında arı zehri için kesin mekanizma hala açık değildir. Arı zehrinin kronik karaciğer hastalığındaki etkilerini değerlendirmek için, etanol ile indüklenen hepatosit apoptosiste arı zehrinin potansiyel rolünü belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, apoptotik hücre morfolojisini inhibe ettiği, etanol ile indüklenen hepatosit apoptozda hücre canlılığını arttırdığı ve sonuç olarak arı zehrinin etanol ile indüklenen hepatosit apoptozu azaltmak için etkili bir ajan olabileceği tespit edilmiştir [44].

Apamin arı zehrinin bir peptit bileşenidir ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir [45]. Giderek artan kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ateroskleroz, inflamatuvar reaksiyon ve inflamasyon ile ilgili mediatörlerin her aşamada önemli rol oynadığı çok faktörlü ve ilerleyici bir hastalıktır [46]. Apaminin aterosklerotik fareler üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, apaminin monosit/makrofaj inflamatuvar işlemede önemli bir rol oynadığı ve ateroskleroza önlemek için potansiyel bir değer olabileceği görülmektedir [47].

Seyreltilmiş arı zehrinin enjeksiyonunun nöropatiye bağlı nosisepsiyon üzerinde

analjezik etkiler oluşturup oluşturmayacağını belirlemek için tasarlanan bir çalışmada, seyreltilmiş arı zehrinin nöropatik ağrı üzerinde güçlü analjezik etkiler ürettiği sonucuna varılmıştır [48]. Ek olarak, Parkinson hastalığının fare modelinde arı zehri farmakopunkturunun nöroprotektif etkileri araştırılmış ve Parkinson hastalığı için potansiyel koruyucu bir ajan olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır [49].

Hayvan toksinleri dahil olmak üzere çeşitli tıbbi ajanların kan glikoz düzeylerini ve lipit düzenleyici mekanizmalarını azaltmaya yönelik etkilerinden faydalandığı diyabet hastalığı tedavisinde bal arısı zehrinin, insülin sekresyonu ve hücrelere glikoz alımını artırmasıyla kan glikoz seviyesini azalttığı ve lipit düzenleyici aktivitesinin de olduğu bilinmektedir [50]. Bu nedenle, arı zehri diyabet için potansiyel bir ilaç olarak düşünülebilir. Moğol bal arısı zehrinin diyabetik tavşanlarda hiperglisemi ve hiperlipidemi üzerine etkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, arı zehri tedavisinin, kan şekeri seviyesini, kan kolesterol düzeyini ve LDL seviyesini azalttığı, HDL seviyesini ise arttırdığı tespit edilmiştir [51].

Bal arı zehrinin temelini oluşturan melittin ve fosfolipaz A2 biyoaktif maddelerinin nöronların farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır [52]. Arı zehrinin kolinerjik nöronların farklılaşması üzerine etkisi incelendiğinde, arı zehrinin uygulanmasının hücre farklılaşması ve çoğalması üzerinde bir ilave etkiye sahip olduğu sonucuna varılabilmektedir [53]. Arı zehrinin farelerin sinir sistemi üzerindeki farmakolojik etkilerini tanımlayan bir çalışmada ise, melittinin nöroleptik benzeri ilaçların klasik yan etkileri olmaksızın antipsikotik özellikler gösterdiği ve zihinsel bozuklukları tedavi etmek için yeni bir strateji geliştirilmesinde faydalı olabileceği tespit edilmiştir [54].

Yapılan başka bir çalışmada ise arı zehrinin romatoid artrit, multipl skleroz, lupus, bel ağrısı, siyatik ağrısı, tenisçi dirseği ve diğer yumuşak doku romatizmalarında kullanılabileceğini bildirilmektedir. Yapılan bu çalışmada arı zehri enjeksiyonları kullanılmış ve yetişkinler için ortalama letal doz 2,8 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu değer her bir arı iğnesi 0,3 mg zehir içerdiği kabul edilirse 560 arı iğnesine denk gelmektedir [55].

Yapılan bir başka çalışmada ise bal arısı ve yaban arısı zehri kullanılarak; zehirlerin CD1'den sunulan antijen içerip içermediği araştırılmıştır. Bu araştırmanın temelini ise

zehirlerin çoğunlukla konağın bağışıklık sistemini seçmesi oluşturur. Bu temelden hareketle inflamatuvar yollar anlaşılmaya çalışılmıştır. Zehirlerin CD1a proteinleri aracılığıyla insan T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bu bulgular daha önce bilinmeyen cilt bağışıklık tepkilerinin; T hücrelerinin CD1a proteinlerini tanınması ve fosfolipazlar ile *in vivo* türetilen neoantijenlere bağlı olduğunu desteklemektedir. Bulgularda T hücrelerinin cilt bariyer algılayıcı etkileri olduğu ve altta yatan mekanizmaların fosfolipaz-bağımlı inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu görülmüştür [56].

Bal arısı (*Apis mellifera. L.*) zehrinin hayvan cilt yaralanmalarındaki biyolojik etkisi incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada karın bölgesinde tam kat deri kusurları oluşturulan farelere yapılan uygulamalar sonrası yara boyutları ölçülmüş ve kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Yara iyileşmesinde doku onarımı hücresel ve moleküler olaylardan bir dizi içeren dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç iltihaplanma ile başlar, tekrar epitel doku oluşumu ve kalıcı yara izi ile son bulur. Bal arısı zehrinin farmakolojik aktivitesi yüzyıllardır yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) -b1, fibronektin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve kollajen-I mRNA yara iyileşmesi bölgesinde ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile ölçülmüştür. TGFb1 miktarı, fibronektin, VEGF ve kollajen-I immünohistokimyasal renklendirme kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonunda yara boyutları kontrol ve vazelin grubu ile karşılaştırıldığında; arı zehri uygulanan grupta daha küçük olduğu gözlemlendi. İyileşmenin daha hızlı olduğu bu grupta TGF-b1, fibronektin ve VEGF mRNA düzeyleri azalmış ve kolajen-I mRNA düzeyleri artış göstermiştir. TGF-B1, fibronektin ve VEGF proteinleri de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca immünohistokimyasal renklendirme ile kolajen-I'nin AZ grubunda artmış olduğu görülmüştür. Bu veriler AZ'nin önemli yara iyileştirici aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar AZ'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin TGF-B1, fibronektin, VEGF ve kolajen I biyolojik mekanizmalarına bağlı olduğunu göstermiştir [57].

Tam tersi bir açıyla yaklaşacak olursak yapılan bal arısı (*Apis mellifera L.*) zehrinin ciltte ve gözde tahriş oluşturup oluşturmadığını inceleyen çalışmaya bakmamız gerekir. Bu çalışmada amaç tavşan deri ve göz mukoza zarına arı zehri uygulamasından sonra

arı zehrini tahriş edici özelliklerini saptamaktır. Uygulama sonrasında deney hayvanlarında klinik bulgular gözlemlenmiştir. 72 saat gözlem dönemi boyunca cilt tahrişi testi için altı hayvan ve göz tahrişi testi için de dokuz tavşan izlenmiş ve akut arı zehri uygulaması sonrası tavşan cildinde kayda değer klinik belirti ve ölüm olmamış. Göz tahrişi testi için ise uygulama sonrası 24, 48, 72, 96 ve 168. saatlerde göz reaksiyonlarında okuma ve derecelendirme yapılmış ve bu yapılan değerlendirmede kornea, iris veya konjunktivada herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Son bulgulara dayanarak arı zehrinin tahriş potansiyelinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu sonucuna varılabilir [58].

Yapılan başka bir çalışmada ise arı zehrinin ultraviyole B (UVB) ile uyarılmış MMP-1 ve MMP-3 insan dermal fibroblastlarına karşı önleyici etkisi araştırılmıştır. UVB ışınları; matris metaloproteinaz-1 (MMP-1) ve stromelisin-1 (MMP-3) cilt fibroblastlarının sentezini uyardığından ışıkla yaşlanmaya (photoaging) ve cilt tümörlerinin ilerlemesine neden olur. *Apis mellifera*'dan toplanan bal arısı zehrinin; UVB ile ışınlanmış MMP-1 ve MMP-3 insan cilt fibroblastlarındaki etkisi araştırılmıştır. UVB ışınlamasından sonra, balarısı zehri uygulanan örnekler balarısı zehri uygulanmamış ve UV ile uyarılan kontrol örneklerine göre; MMP-1 %50-80 oranında MMP-3 proteini miktarının da %50-85 oranında düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca, MMP-1 ve MMP-3 mRNA ekspresyonu da azalmıştır. Buna ek olarak arı zehri; UVB ile ışınlanmış hasarlı insan cilt fibroblastlarının iyileşmesini hızlandırmıştır. Bu sonuçlar, arı zehrinin bir foto koruyucu ajan olduğunu ve ışıkla yaşlanmayı önlemede potansiyel madde olarak kullanılabileceğini göstermektedir [59].

İnflamatuvar cilt hastalığı etmeni olan *Propionibacterium acnes* bakterilerinin oluşturduğu hastalıklar üzerine yapılan çalışmada da arı zehrinin baskılayıcı etkisi ortaya konulmuştur. Aslında *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*); inflamatuvar sivilceye neden olan bir faktördür. Sivilce için çok sayıda reçeteli ilacın potansiyel kombinasyonu ile birçok tedavi gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte antibiyotikler aynı zamanda antibakteriyel etkilerinden dolayı, konağın inflamatuvar yanıtlarının baskılanması gibi yan etkiler yaratmaktadır. Bu çalışmada, arı zehrinin *P. acnes* ile indüklenen inflamatuvar deri hastalığına karşı terapötik etkilerini araştırmak için, *P. acnes* bakterileri farelerin kulak deri altına enjekte edilmiş ve enjeksiyondan sonra, arı

zehri farelerin sağ kulak deri yuzyeyine uygulanmıştır. Histolojik gözlemlerde *P. acnes*'in inflamatuvar hücrelerin sayısında önemli bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ancak, arı zehri ile tedavi edilen ve arı zehri ile tedavi edilmeyen *P. acnes* enjekte fareler karşılaştırıldığında bu tepkilerin belirgin şekilde azaldığı grlmştir. Ayrıca tedavi edilen ve tedavi edilmeyen *P. acnes* enjekte fareler karşılaştırıldığında; tümör nekroz faktörü (TNF) $-\alpha$ ve interlökin (IL)- 1β ekspresyon seviyeleri önemli lde azalmıştır. Buna ek olarak, arı zehri ile tedavi, *P. acnes* enjekte dokuda Toll benzeri reseptör (TLR) 2 ve CD14 ekspresyonunu inhibe etmiştir. Tedavisi sonrasında nükleer faktör-kB (NF-KB) ve aktivatör protein (AP) -1 bağlanma etkinliği belirgin bir şekilde bastırılmıştır. Hayvan modeli kullanılarak yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar, arı zehrinin iltihaplı deri hastalıkları uzerinde önleyici bir etki gösterdiğini işaret etmektedir. Sonuç olarak, yapılan bu çalışmalar arı zehrinin potansiyel bir anti-akne faktörü olarak ilaç ve kozmetik sanayiinde yararlı olabileceğini göstermektedir [60].

2014 yılında yapılan bir başka çalışmada ise arı zehrinin RDC / TMD Ia ve RDC / TMD Ib hastalarda topikal cilt uygulaması ile kas gevşetici etkisi incelenmiştir. Yapılan bu çalışmanın amacı arı zehri merheminin placebo ile kıyaslanarak kas gevşetici etkisinin değerlendirilmesidir. Paralel gruplar arasında rastgele, çift krl çalışma yapılmıştır. Deney grubu hastalarına, 14 gün boyunca çene kası (masseter muscles) bölgesine arı zehri uygulanarak 3 dakikalık masajlar yapılmış ve plasebo grubu hastalara da masaj sırasında vazelin uygulanmıştır. Kas gerginliği Easy Train Myo EMG (Schwa-medico, Version 3.1) ile sağ ve sol taraftan olmak uzer (TON1 ve TON2) dinlenen kas kasılması (RMT) ve maksimal kas kasılması (MMC) iki kez llmştir. Kas kasılması azalması istatistiksel olarak arı zehri uygulanan grupta amaca uygun bulunmuştur. VAS leğine göre arı zehri ve plasebo gruplarında da istatistiksel olarak azalma olmuştur. Fizyoterapi miyofasyal ağrı tedavisinde etkili bir yöntemdir, ancak 0,0005% arı zehri merhemi uygulanması kas gerginliği azaltılması ve analjezik etkisi açısından daha iyi olacağı belirtilmiştir [61].

1.2.3. Elde Edilme Yöntemleri

Bilim insanları zehirlerle tıbbi araştırmalar için ilgilenmeye 19.yy'ın sonunda başlamışlardır. İlk araştırmaların yapıldığı yıllar bal arıları yüksek miktarlarda

toplanabiliyor ve laboratuvar çevresinde yetiştirilebiliyorken eşek arıları karmaşık çiftleşme davranışlarından dolayı istenen miktarlarda üretilemiyor, sadece doğal ortamından toplanabiliyordu [62].

İşçi bal arı zehrinin ilk koleksiyonu Langer tarafından 1897 yılında gerçekleştirildi. Langer iki parmağın arasında bir arı tuttu ve uzatılmış iğnenin ucunda ortaya çıkan açık zehir damlasını topladı. Bu şekilde topladığı zehri “gerçek arı zehri” olarak niteledi ve özelliklerini açıklamaya başladı. Yirminci yüzyılın başında bu yöntem, zehirli kitle toplanması için kullanılmıştır. Ayrıca, zehri el ile karın dışına çekerek çıkarmak için bir yöntem tarif etmiştir. 'Sağım' yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem zehir rezervuarlarının manuel olarak çıkarılmasına dayanmaktadır [63]

Ekstraksiyon yöntemi ise üzerinde çalışmaların yapıldığı başka bir zehir elde etme yöntemidir. Bu yöntem ile arılardan (*Apis mellifera*, *Polistes apachus*, *Vespula arenaria*, *V. pennsylvania*) elde edilen tüm zehir özlerinin, elektriksel sağım ile elde edilen zehirlerde bulunmayan birkaç farklı protein içerdiği belirlenmiştir. Ancak elde edilen homojenatlar sınırlı olduğu için kullanım alanları kısıtlıdır [64].

Arıları karbondioksit ya da karbondioksit karışımı (% 5-15) gazlar kullanarak immobilize hale getirip ardından zehir elde etmek ise arı zehri elde etme yöntemlerinden bir başkasıdır. Ancak yapılan araştırmalar karbondioksitle muamelesi esnasında üretilen zehrin bileşimini etkileyebilecek anormal bir davranışı indükleyebileceğini ortaya koymuştur. Arılar -20°C'de veya altında bir buzdolabına yerleştirilerek, zehir kaybı olmadan kolayca öldürülebilmektedir. Bu yöntem de arı zehrine zarar vermemek için kullanılmıştır [65].

Arılardan direkt olarak zehir elde etme yöntemleri arıların telef olmasına sebebiyet verdiği için farklı yöntemler araştırılmaya başlanmış ve 1954'te Markovic ve Molnär, bal arılarından zehir almak için elektrik şoklarını ilk kullananlar olmuşlardır [66]. Bal arısı zehrinin toplanması için alternatif bir akım kaynağına alternatif olarak bağlanmış bir dizi paralel tel ile donatılmış küçük bir kovandan oluşan bir cihaz da tarif edilmiştir. Teller ıslak filtre kağıdı ile kaplanmış ve akım açıldığında, arılar yürümeyi durdurmuştur, abdomenleri kasılarak, iğneleri ve ardından zehirleri ortaya çıkmıştır. Bu yöntem arıları sokmaları için uyarmakta ve aynı zamanda zehirlerini aldığı arıları

kovana tekrar koloniye zarar vermeden iade etmektedir [67].

Birçok yönden avantajlı olan bu elektrikli sağım yöntemi günümüze kadar daha işlevsel hale getirilerek kullanımı yaygınlaştırılmıştır. Elektrikli 'sağım' ekipmanı çeşitli şekillerde değiştirilmiştir: Uyarıcı voltaj değişken hale getirilmiştir; Teller üzerindeki filtre kağıdı yerine agar jel tabakaları yerleştirilmiştir; bu jeller sulu olduğu için akım paslanmaz çelik teller ile jelin içine taşınmıştır. Bu değişiklikler sonucunda da arıların akıma tepki göstermesi üzerine jel yerine ince bir inert silikon tabakası kullanılmıştır. Tabaka ve zıvana sokulan arılar, tabakanın alt tarafında, genellikle 20 dakika içinde atmosferde kuruyan globüller olarak görülür. Daha sonraki yıllarda da ABD ve Portekiz'de farklı cihazlar tarif edilmiştir. Bu tariflerde cihaz elektrikli bir cam levhadan oluşur ve arılar iğnelerini kaybetmezler ve elektrik çarpmazlar. Plaka, 12 V akü veya 220 V'luk bir transformatör ile çalıştırılabilir ve akım 3 amper / saatte 12 V sürekli akıma dönüştürülebilir. Yüksek voltajlı darbeler üretmek için standart bir 12 V ateşleme bobini kullanılır. Sargının birincil sargısı, bir kontak kesici ile kesilir, ikincil sargı, yüksek voltaj (~ 10 V) yüksek frekanslı enerji üretir. Ateşleme bobininin akımı, esnek bir kablo ile cam levhaya karşı basınçla yerleştirilen bir metal plakaya geçer. Yeryüzüne bağlanan teller, cam levhanın üstüne paralel olarak düzenlenir, böylece negatif bir terminalin oluşturulması ve arılar için gerekli şokun sağlanması. Sistem 20'den fazla levha tedarik etmek için yeterli akım üretebilmektedir. Zehir hızla plaka üzerinde kurur ve esnek bir bıçak kullanılarak kazınarak çıkarılabilir [68]–[70]. Ayrıca Gunnison standart elektroşok toplama aleti ile birlikte soğutma sistemini de kullanmıştır. Böylece kombine yöntemlerin de uygulanabilir olduğu ortaya konulmuştur [71].

2000 yılında ise tarif edilen bir zehir toplama cihazı, sırayla şarj edilip boşaltılacak olan elektrik telleri ile donatılmış iç duvarlara sahip 42 x 50 x 58 cm'lik bir kafes benzeri kutudur. İki bitişik tel ile temas edecek olan arılar, 3 saniye boyunca 21 voltluk bir elektrik şoku alacak, 7 saniyelik bir aradan sonra, tel yeniden şarj edilecek ve bir sonraki elektrik çarpması için hazır olacaktır. Bu 10 saniyelik döngü 5 dakikalık bir süre boyunca devam edecek, bu sırada arılar bir cam plakanın plastik kaplaması üzerine konulacaktır. Cam levhalar üzerinde biriken zehir, laboratuvarında keskin bir lansetle sıyrılarak elde edilebilir. [72].

Yapılan çeşitli araştırmalarda arılardan zehir elde etme işlemi esnasında aktif mevsimin farklı dönemlerinde toplanan zehir miktarlarında önemli farklılıklar ortaya konulmuştur ayrıca toplama sıklığının elde edilen arı ürünlerinin miktarında değişmeye sebep olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, zehir üretimi ile arı popülasyonu, arı kulesi, depolanmış polen, kaplanmamış ve başlıklı bal alanları ve yiyecek arama faaliyeti arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Sadece hasat zamanı değil toplama yonemi, bu işlemin ne kadar kaliteli gerçekleştirildiği de zehrin kalitesini etkilemektedir [73]. şekil 1.4 a, b, c’de Türkiye’de arı zehri üretiminden orunler görülmektedir.



şekil 1.4. Arı zehri üretimi a) Arı zehri üretilen kovanların uzaktan goruntusu b) Arı zehri üretilen kovanın yakından goruntusu c) Arı zehri üretimi sırasında cihaz ilk çalıştırıldığı anki görüntü.

1.2.4. Kalite Özellikleri ve Analiz Yöntemleri

Arı zehri işçi arıların karnında asidik ve bazik sekresyonların bir karışımından üretilir. Yeni doğan arılarda bu sentez iki-üç gün sonra başlar, bu sebeple yeni doğan arılar sokamazlar. Maksimum zehir üretimi iki ila üç haftalık olan arılarda görülürken yaşlı işçi arılar daha az zehir üretir ve kraliçe arılar da diğer rakip kraliçe arılara göre daha fazla zehir üretir. Arının sokması esnasında yaklaşık 100 ug kuru zehir zerk edilir [74].

Optimal arı zehrinin su içeriği %55 ile %70 arasında değişmekte, pH'ı 4.5-5.5, özgül ağırlığı 1.13 g/cm³, görünüş itibariyle sarımsı şeffaf sıvı ve bazen de renksiz, kokusu bal gibi, tat açısından aromatik, acı, asidik ve sıcaktır. Suda ve seyreltik asitte çözünür, ancak alkolde çözünemez. Arı zehri oda sıcaklığında hızla kurutulabilir ve sarı - kahverengimsi bir toz kristalin kütesine dönüşür. Düşük sıcaklıklarda stabilken güneş ışığı ve yüksek sıcaklıklarda hızla okside olur. İyot, alkol, potasyum permanganat, potasyum sülfat, klor, brom gibi halojen elementler de arı zehrinin oksitlenmesine sebep olur [75].

Tam kurutulmuş ya da dondurularak kurutulmuş arı zehri en saf zehirlerden biridir ve çoğu zaman kar beyazı olmakla birlikte beyazdır. Kurutulmuş arı zehri hazırlanırken diğer kirletici maddelerden şırınga filtresi gibi çeşitli filtreleme yöntemleri ile arındırılır ve krem ve merhemlerde yaygın olarak kullanılır. Bu formu ile nem ve ışıktan korunmak şartıyla 5 yıl boyunca saklanabilir ancak yine de iyileştirici etkilerini bir miktar kaybedebilirler. Arı zehrinin üzerinde birçok çalışma yapılmasına karşın uluslararası bir standart yoktur [76], [77].

İran'da arı zehrinde bulunan melittin ve apamin ile yapılan tayin çalışmalarında %8 ila %51 arasında değiştiğini ve aynı yazarların araştırmacıların daha sonraki yaptıkları araştırmalarda ise 21,9 ile 66,4 arasında olduğunu göstermiştir. Polonya'da yapılan HPLC analizlerinde ise melittin %61-70 ve apaminin de %2,1 – 4,2 olduğu gözlenmiştir [78].

1.2.5. Arı zehri İçeriğini Etkileyen Faktörler

Türkiye birçok farklı topoğrafik ve iklimsel özelliğe sahiptir. Bu heterojen ekolojik yapının bir sonucu olarak, Türkiye'de diğer ülkelere göre çok daha fazla bal arısı

çeşitliliğine sahiptir. Türkiye’de farklı arı ırkları ve ekotipleri, yani *Apis mellifera caucasica* (Kuzeydoğu Türkiye), *Apis mellifera anatoliaca* (İç Anadolu) ve bunların Muğla, Gökçeada ve Yığılca ekotipleri vardır. Her bal arısı ırk ve ekotipi morfolojik ve davranışsal farklılıklar gösterir [79].

Bal arısı zehri üretimini ve kalitesini de etkileyen birçok farklı faktör mevcuttur. Bu faktörler; bal arısı ırkı, arıların yaşı, koloni kuvveti, toplama mevsimi, besleme malzemeleri, ırk, savunma davranışı ve toplanma yöntemi ve işçi arıdan zehrin alındığı zaman (İşçi arının onuncu ile on altıncı günleri arasında her gün yavaşça artar.) Yapılan bir araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, her hafta iki farklı ırk kolonisinden toplanan arı zehri miktarı saf Karniyol ırkı (*A. m. carnica*) için 46 ± 10.03 gr / Koloni, hibrit ırk için ise 75 ± 17.47 gr / kolonidir [80].

Bal arıları kovan kısımlarını kaplamak ve ayrıca kovandaki çatlakları ve yarıkları kapatmak için propolis kullanır. Sıcaklık, küçük alan ve nem kombinasyonu kovanlara bakteri üremesi için iyi koşullar sağlar ve bakteri sayısının artmasına sebep olur. Arıların ürettikleri propolis ise antimikrobiyal özellikleri sebebiyle mikropların büyümesini kontrol altında tutar. Propolislerle yapılan bir çalışmada yüzeysel mikoz adlı cilt hastalarına sahip hastalarından mantarlar izole edilmiş ve farklı arı ırklarının ürettikleri farklı zehirlerin bu parazit üzerindeki etkisi agar dilüsyonu ve agar difüzyon yöntemleri ile incelenmiştir. Bu çalışmada çalışılan arı ırkları: *A. m. caucasica* (CAU), *A. m. anatoliaca* (ANA), ve *A. m. carnica* (CAR)’dır. Elde edilen sonuçlar farklı bölgelerden ve bal arısı ırklarından toplanan Türk propolis örneklerinin *in vitro* antifungal aktivitesini doğruladı. Test edilen diğer propolisler ile karşılaştırıldığında, *Apis mellifera caucasica*’dan toplanan propolis örneği, tüm yüzeysel mikozlara karşı en yüksek antifungal aktiviteye sahiptir. Buna karşılık, *A. m. carnica* ve *A.m. anatoliaca* en az aktivite gösteren örneklerdir. Ayrıca, Adana bölgesinden gelen propolis örneğinin diğer bölgelerden gelen örneklerden daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu deney, farklı bölgelere ve bal arısı ırklarına bağlı olarak propolis özütlerinin antifungal aktivitesinde küçük farklılıklar olabileceğini ortaya koydu. Propolis kompozisyonundaki bu farklılıklar, bu yerel bölgelerdeki farklı bitkilerden propolisin farklı bal arıları ve farklı coğrafik bölgelerden toplanmasından kaynaklanmıştır [81].

Yapılan başka bir çalışmada ise Karniyol (*Apis mellifera carnica*); İtalyan (*A. m. ligustica*) ve Kafkas (*A. m. caucasica*) arı ırklarından elde edilen arı zehri, propolis ve arı sütünün antibakteriyel faaliyetleri incelenmiştir. Bu arı ırkları aynı çevre koşullarında yetiştirilmiş ve elde edilen sonuçlar test edilen tüm ürünlerin mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktivite sergilediğini göstermiştir. En yüksek antimikrobiyal etki sırasıyla arı zehri, propolis ve arı sütünde görülmüştür. Kafkas arısı melezinin ürünleri, özellikle propolis, diğer melezlerin ürünlerinden nispeten daha etkilidir. Propolisin bileşenleri mevsime ve reçinelerin arılar tarafından toplandığı kaynağa göre değişmektedir [82]. Arı zehri içeriğinin bitki florasına göre değiştiğine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak koloni içerisindeki yaş gruplarına göre zehir içeriğinin değiştiği görülmüştür.

14 ve 40 günlük işçi arıların zehir kompozisyonlarının incelendiği bir çalışmada, 40 günlük işçilere kıyasla 14 günlük olanlarda daha fazla enzimatik çeşitlilik tespit edilmiştir. Bu gözlem, arilamidaz ailesinin enzimlerinin mevcudiyetinin, sadece daha genç işçilerde meydana gelmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Çalışma sonucunda sitokimyasal kanıtlar, genel olarak enzimin üretiminin, hücre dejenerasyonunun başladığı 40 günlük işçilerde daha az olduğunu göstermektedir [83].

Böcekler de dahil olmak üzere bazı hayvanların zehrinin en önemli bileşeni hidrolitik enzimleridir. Biyokimyasal analizler, aktif aşama sırasında, *A. mellifera'* nın zehir bezinin, çoğu böcek türü ve omurgasız hayvan üzerinde toksik etkiye sahip, tanımlanmış en az 50 bileşenden oluşan bir karışım salgıladığını göstermiştir [84]. Bu karışım hyaluronidaz, fosfolipaz A, asit fosfataz, esteraz, histamin, dopamin ve noradrenalin içerir. Bu enzimlerden asit fosfotazın dokuların otolizinde önemli rolü bulunmaktadır [85]. Ek olarak, asit fosfatazın hücreler tarafından salgılanan ürünün bir parçası olduğu ve bir lizozomal markör olarak kabul edildiği ileri sürülmüştür [86].

Bal arıları birçok doğal ve yapay stres etkeni ile karşı karşıya kalmaktadır. Doğal stresörler arasında aşırı hava faktörleri (sıcaklık, yağış, kuraklık vb.), doğal afetler, avcılar, parazitler ve hastalıklar bulunur. Stres koşulları altında, bal arılarının, hemolenf ozmolaritesini değiştirebilen, su dengesini sürdürmeleri kritik önem taşır. Osmolaritedeki değişimin bal arılarının sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır. Böceğin

hemolimeri, stresli dokular için su ve besin kaynağı görevi görür [87]. Osmolaritenin besin taşınımı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Stresli koşullarda bal arısı dokuları besin ve su gerektirir ve ozmotik konsantrasyonun artmasına neden olur [88]. Bazı çalışmalar osmolaritenin bal arısı türlerine, farklı bakım koşullarına ve çevresel koşullara göre değiştiğini ve bu değerın 573 mOsm / L olduğunu bildirmiştir [89].

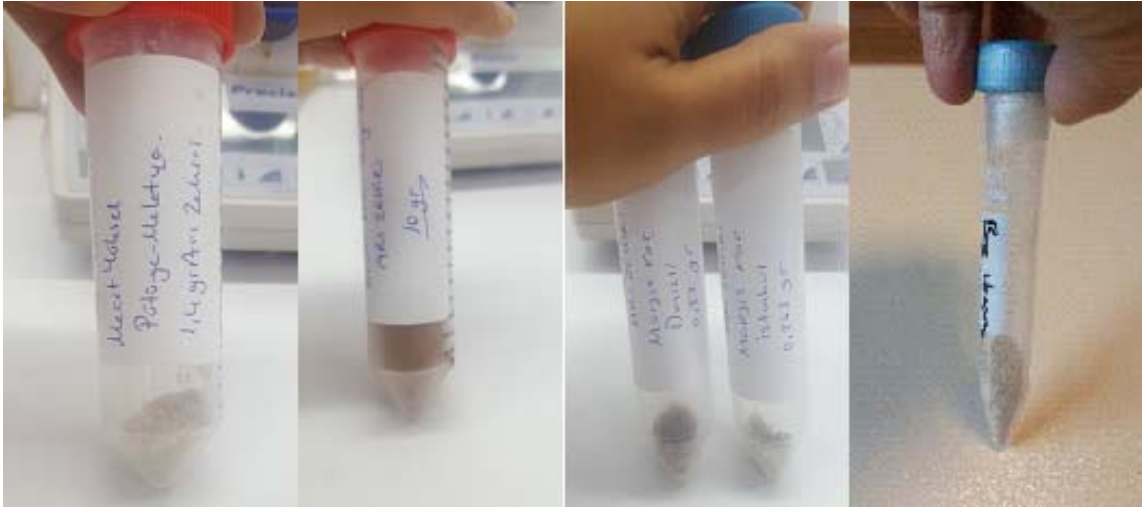
Yabani ve evcil bal arılarının da hemolenf osmolaritesinde farklılık gösterir. Bal arılarının hemolimf ozmotik basıncı yabani bal arılarınınkinden daha yüksektir. Dehidrasyon sırasında böcek hemolenfinin osmolaritesi artar. Bununla birlikte, bazı türler şiddetli dehidrasyon dönemlerinde bile stabil osmolariteyi koruyabilir [87].

Apis mellifera bal arısının üç ırkında (*Apis mellifera ligustica*, *A. m. carnica* ve *A. m. jemenitica*) ozmotik konsantrasyonun kurak bölgenin çevresel koşulları altında yapılan bir çalışmada, ırklar arasındaki ozmotik konsantrasyondaki farklılıkların, yumurtadan çıktıktan sonraki tüm zaman aralıklarında anlamlı derecede farklı olmadığını gözlenmiştir. Bu durumun tek istisnası *A. m. ligustica* ırkında, bahar ve yaz mevsiminin 25. gününde diğer iki ırka göre anlamlı olarak daha yüksek değerler göstermiştir. Bu farkın, doğumdan yiyecek arama davranışına geçişteki farklılıklar nedeniyle veya muhtemelen İtalyan arılarının Orta Suudi Arabistan'ın zorlu çevre koşullarına daha az adapte olması nedeniyle olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak, *A. m. jemenitica* ve *A. m. carnica* işçi arılarının, yiyecek arama faaliyetlerinde benzer zamanlamaları sergiledikleri görülmüştür [90]. Başka bir çalışmada, İtalyan ırkı *A. m. ligustica* kraliçeler için önemli ölçüde daha düşük değerler gösterdiğini ve bazı kraliçelerin sert çevre koşullarına fizyolojik adaptasyonla ilişkili olabilecek *A. m. carnica* ve *A. m. jemenitica* kraliçelerine kıyasla yumurta bırakmadığını bildirmiştir. Dahası, egzotik bal arısı ırkları (*A. m. ligustica* ve *A. m. carnica*), suya karşı doğal ırklara göre ısı stresinden kaynaklı olabilecek daha yüksek tepkiler göstermiştir [91].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. ARI ZEHİRİ İÇERİKLERİNİN FİZİKOKİMYASAL ANALİZLERİ

Türkiye'nin çeşitli bölgeleri (Manisa, Malatya ve Denizli) ile Bulgaristan ve Çin'den temin edilen beş adet kurutulmuş arı zehri örneği ile çalışmanın materyali oluşturuldu (Şekil 2.1). Temin edilen arı zehri örnekleri analizler öncesinde -18 °C'de muhafaza edildi. Arı zehri örneklerinde nem, Apamin, Fosfolipaz A2 ve Melittin ve şeker analizleri 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.



Şekil 2.1. Arıcılardan temin edilen arı zehri örnekleri.

2.1.1. Nem İçeriği

Arı zehri örneklerinde nem analizleri infrared ısıtıcılı nem tayin cihazında (Precisa XM50) DIN 10758 metodu modifiye edilerek 105 °C'de gerçekleştirildi. Her bir örnekten üçer tekrarlı analiz yapıldı. Nem analizi sonuçları Minitab 18 istatistik programı kullanılarak tek yönlü ANOVA ile değerlendirildi.

2.1.2. HPLC ile Kimyasal İçeriği

Apamin, Fosfolipaz A2, Melittin analizleri UV dedektörlü HPLC (Hitachi-VWR) cihazında 220 nm' de Supelco Supelcosil LC-318 kolon ile gerçekleştirildi. Mobil faz A için ultra saf su, % 0,1 trifloroasetik asit ve mobil faz B için 80:20 asetonitril: ultra saf su, %0,1 trifloroasetik asit kullanıldı, %5-80 mobil faz B olacak şekilde lineer gradient

metot uygulandı. Akış hızı 1 ml/dakika ve enjeksiyon hacmi 40 µl'dir [92].

Analizde kullanılan kimyasal maddeler Apamin, Fosfolipaz A2 ve Melittin Sigma, Asetonitril Merck, Trifloroasetik asit Carlo Erba firmalarından temin edildi. Fosfolipaz A2 ve Melittin ultra saf suda, Apamin 0,05 M asetik asitli ultra saf suda çözülerek 1 mg/ml olacak şekilde stok standart çözeltileri hazırlandı. Her bir çözeltiden uygun miktarda alınarak %2, %5, %10, %20, %40, %50 olacak şekilde oluşturulan standart çözeltiler viallere alınarak HPLC cihazına verildi ve kalibrasyon eğrileri oluşturuldu.

Analiz edilecek arı zehri örneklerinden ise 5 mg tartılarak 10 ml'ye ultra saf su ile seyreltilip şırınga ucu filtreden geçirilip vialle alındı ve HPLC cihazına verildi. Her bir örnekten üçer tekrarlı analiz yapıldı. Çalışmada kullanılan HPLC cihazı Şekil 2.2'de verildi.



Şekil 2. 2. Arı zehiri içerik analizinde kullanılan HPLC analiz cihazı.

2.1.3. HPLC ile şeker analizleri

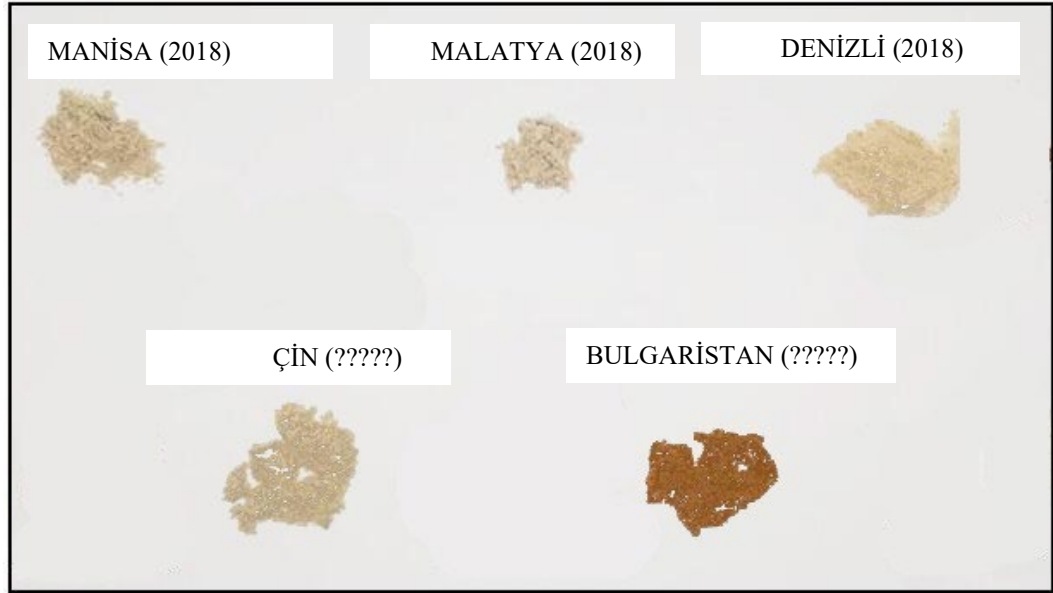
Arı zehri örneklerinde şeker analizleri Refraktif İndeks (RI) dedektör kullanılarak HPLC'de Thermo Hypersil APS-2 kolon ile gerçekleştirildi. Asetonitril: ultra saf su mobil fazı kullanılarak izokritik analiz gerçekleştirildi. Analizde kullanılan fruktoz, glikoz, sakkaroz, turanoz, maltoz, trehaloz, melezitoz, maltotrioz, izomaltoz ve erloz standard maddeleri Sigma firmasından temin edildi. 0.5 g arı zehri numunesindeki şekerler asetonitril-su çözeltisi ve Carrez I-II ile ekstrakte edildikten sonra santrifüjleme ve filtreleme ile arındırılarak analiz edildi. Her bir örnekten üçer tekrarlı çalışıldı. Sonuçlar Minitab 18 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. ARI ZEHRİ İÇERİKLERİNİN FİZİKOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI

3.1.1. Fiziksel Yapısı ve Nem İçeriği

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden ve yurtdışından temin edilen kurutulmuş arı zehri örneklerinin açık sarı-krem renginde toz yapıda olduğu gözlemlendi. Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri ise kahverengi-koyu sarı rengindedir. İyi muhafaza koşullarında saklanmayan arı zehirlerinde proteinlerdeki oksitlenme sebebiyle renkte koyulaşma olmaktadır [92]. Arı zehri örneklerinin fiziksel görünüşleri Şekil 3.1'de verildi.



Şekil 3.1. Arı zehri örneklerinin fiziksel görünüşleri.

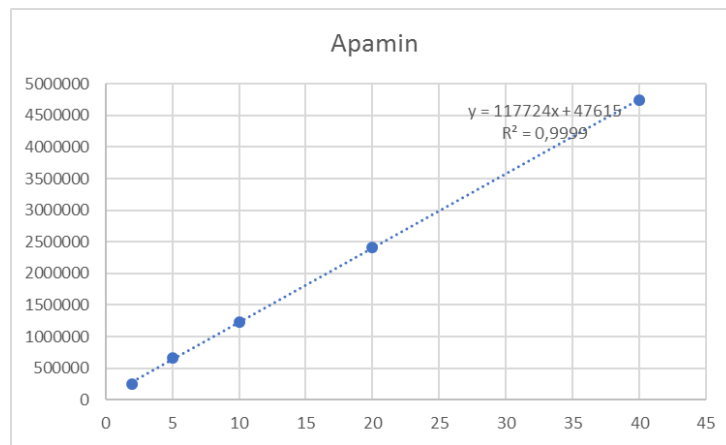
Tekrarlı çalışmalardan elde edilen nem oranları normallik ve tek yönlü ANOVA/Tukey testi ile değerlendirildi. Analiz edilen arı zehri örneklerinin nem değerleri % 8,91-13,93 aralığında değiştiği görüldü. Nem değerleri karşılaştırıldığında Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneklerinde nem değerinin diğerlerinden yüksek olduğu görüldü (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Nem (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

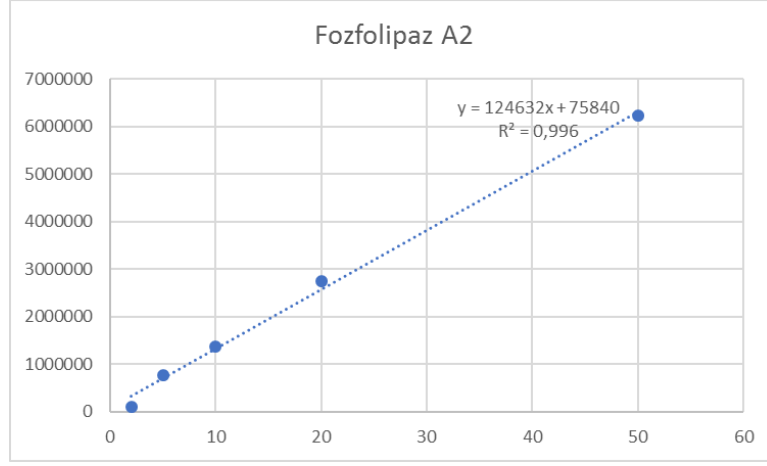
Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	10,47	1,542	B
Malatya	3	9,53	1,670	B
Denizli	3	8,91	0,278	B
Bulgaristan	3	13,93	0,625	A
Çin	3	9,68	0,522	B

3.1.2. HPLC ile Kimyasal İçeriği

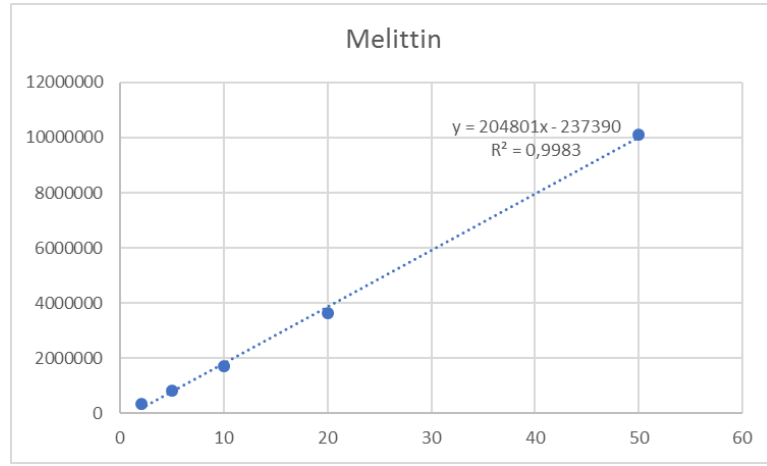
Arı zehri örneklerinin kimyasal içeriği ve farklılıklarını ortaya koymak için HPLC-UV metoduyla ana bileşen analizleri gerçekleştirildi. Ana bileşenler için alıkonma zamanları sırasıyla Apamin için 12 dakika Fosfolipaz A2 için 18 dakika ve Melittin için 23 dakika olarak belirlendi. Ana bileşenlere ait kalibrasyon eğrileri Şekil 3.2, 3.3, 3.4'te, arı zehirlerine ait kromatogramlar Şekil 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9'da verildi. Aşağıdaki kromatogramlarda benzer pik profilleri gözlenmesine rağmen, Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneğinin kromatogramında farklı piklerin olduğu görüldü.



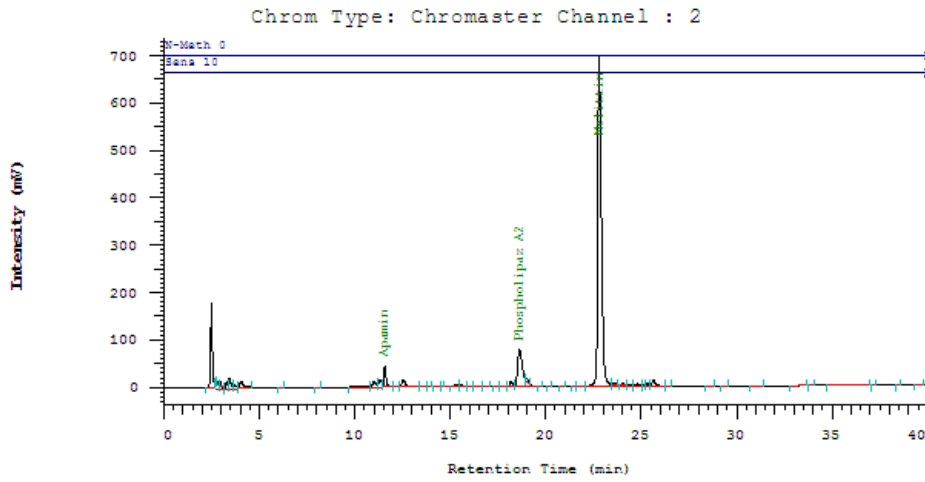
Şekil 3.2. Apamine ait kalibrasyon eğrisi.



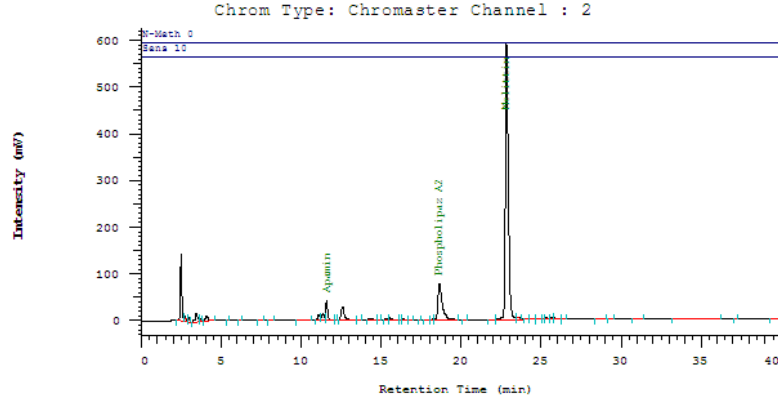
Şekil 3.3. Fosfolipaz A2'ye ait kalibrasyon eğrisi.



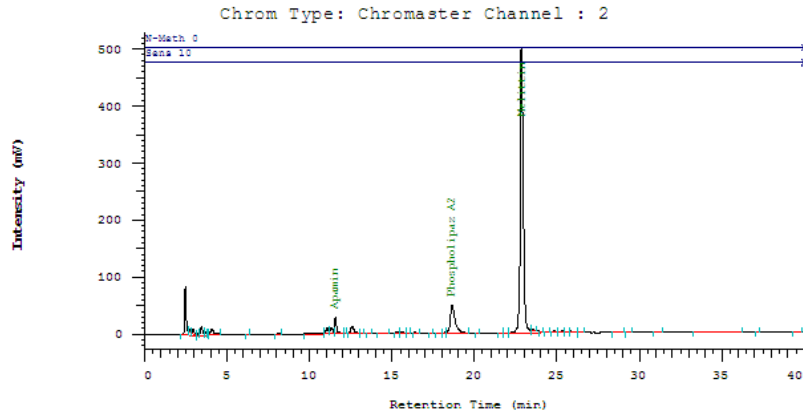
Şekil 3.4. Melittine ait kalibrasyon eğrisi.



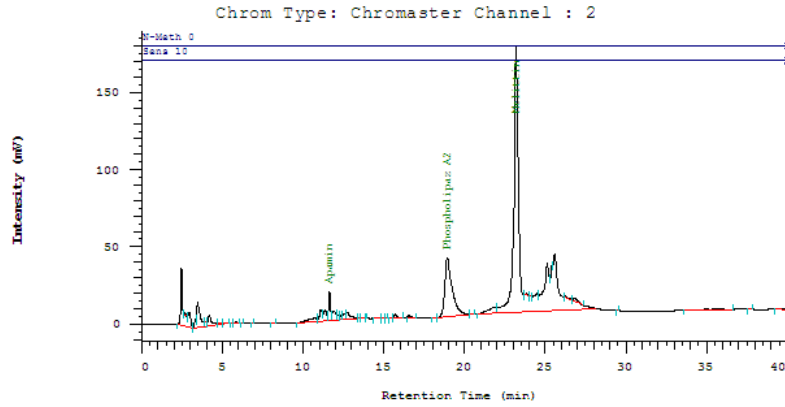
Şekil 3.5. Manisa'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.



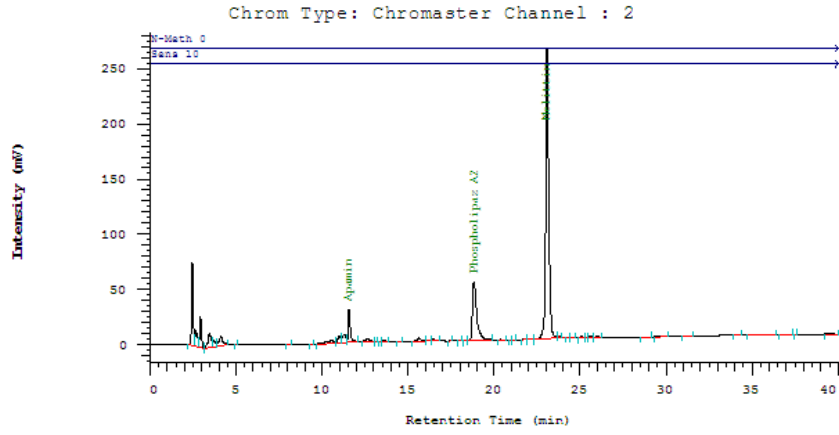
Şekil 3.6. Malatya'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.



Şekil 3.7. Denizli'den temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.



Şekil 3.8. Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.



Şekil 3.9. Çin'den temin edilen arı zehri örneğinin ana bileşen kromatogramı.

Kromatogramlardan elde edilen ana bileşen sonuçları Çizelge 3.2, Çizelge 3.3 ve Çizelge 3.4'de verildi. Sonuçlar önce normallik testi ile sonrasında tek yönlü ANOVA Tukey testi ile değerlendirildi.

Arı zehri örneklerine ait Apamin analiz sonuçları ortalamaları %0,91-2,63 aralığındadır. Çin ve Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneklerinin Apamin miktarlarının yurtiçinden temin edilen arı zehri örneklerinden daha düşük olduğu görüldü. En fazla Apamin miktarı Manisa ve Denizli'den temin edilen örneklerde gözlemlendi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Apamin (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	2,61	0,068	A
Malatya	3	2,09	0,105	B
Denizli	3	2,63	0,240	A
Bulgaristan	3	0,91	0,025	D
Çin	3	1,60	0,010	C

Elde edilen HPLC-UV sonuçlarına göre arı zehri örneklerinin Fosfolipaz A2 değerleri %6,90-11,00 aralığındadır. Fosfolipaz A2 sonuçları için de Apamin değerlerine benzer

bir sıralama söz konusudur. En düşük Fosfolipaz A2 değeri yurtdışı menşeli arı zehri örneklerinde, en yüksek sonuçlar yine Manisa ve Denizli'den temin edilen örneklerde gözlemlendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Fosfolipaz A2 (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	10,83	0,214	AB
Malatya	3	10,52	0,147	B
Denizli	3	11,00	0,180	A
Bulgaristan	3	9,08	0,114	C
Çin	3	6,90	0,065	D

Arı zehri örnekleri için elde edilen Melittin sonuçları ise %18,76-43,51 aralığındadır. Benzer olarak en yüksek değer Manisa'dan temin edilen arı zehrinde gözlemlendi. Çin ve Bulgaristan menşeli örnekler ise Apamin ve Fosfolipaz A2 sonuçlarında olduğu gibi en düşük Melittin miktarına sahip olduğu görüldü (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Melittin (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	43,51	4,990	A
Malatya	3	36,95	0,355	B
Denizli	3	38,92	0,085	AB
Bulgaristan	3	18,76	0,131	D
Çin	3	25,35	0,440	C

HPLC-RID kullanılarak arı zehri örneklerinin fruktoz, glikoz, sakkaroz, turanoz, maltoz, trehaloz, melezitoz, maltotrioz, izomaltoz ve erloz içeriğine bakıldı. Örneklerde trehaloz ve maltotrioz tespit edilmedi. Elde edilen sonuçlar normallik ve tek yönlü ANOVA Tukey testi ile değerlendirildi.

Elde edilen sonuçlara göre arı zehri örneklerinin fruktoz değerlerinin %0,37-7,93 aralığında bulunduğu görüldü. İstatistiksel değerlendirmeye göre bütün arı zehirlerindeki fruktoz yüzdeleri birbirinden farklı olduğu sonucuna varıldı. En yüksek fruktoz değeri Malatya'dan temin edilen arı zehri örneğinde, en düşük miktar ise Çin ve Bulgaristan'dan temin edilen örneklerde gözlemlendi (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Fruktoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	2,97	0,116	C
Malatya	3	3,77	0,058	B
Denizli	3	7,93	0,152	A
Bulgaristan	3	1,07	0,058	D
Çin	3	0,37	0,058	E

Arı zehri örneklerinin glikoz analiz sonuçları ortalamaları %0,03-36,53 aralığında olduğu görüldü. Çin'den temin edilen arı zehrinde ortalama %36,53 glikoz tespit edildi. Bu da arı zehrinin saf olarak satılmadığı, glikoz eklemesi ile hile yapılmış olabileceği gösterildi (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Glikoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,07	0,058	D
Malatya	3	2,93	0,058	C
Denizli	3	5,67	0,058	B
Bulgaristan	3	0,03	0,058	D

Çin	3	36,53	0,116	A
-----	---	-------	-------	---

Arı zehri örneklerinin sakkaroz analiz sonuçları %0,13-1,90 aralığındadır. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Türkiye’den temin edilen arı zehri örnekleri ile yurtdışından temin edilen arı zehri örneklerinin sakkaroz değerleri birbirinden farklı olduğu görüldü. Türkiye’den temin edilen arı zehri örneklerinde sakkaroz değerleri daha yüksek bulundu (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Sakkaroz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	1,37	0,404	A
Malatya	3	1,90	0,520	A
Denizli	3	2,03	0,058	A
Bulgaristan	3	0,10	0,100	B
Çin	3	0,13	0,058	B

Temin edilen örneklerin turanoz sonuçları istatistiki olarak değerlendirildiğinde Manisa’dan temin edilen arı zehri sonucunun diğerlerinden farklı olduğu görüldü (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Turanoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,67	0,351	A
Malatya	3	0,03	0,058	B
Denizli	3	0,07	0,058	B
Bulgaristan	3	0,03	0,058	B
Çin	3	0,03	0,058	B

Arı zehri örneklerinin maltoz ve izomaltoz analiz sonuçları değerlendirildiğinde Malatya ve Bulgaristan'dan temin edilen örneklerin diğerlerinden farklı olduğu görüldü (Çizelge 3.9 ve Çizelge 3.10).

Çizelge 3.9. Maltoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,03	0,058	B
Malatya	3	0,27	0,462	AB
Denizli	3	0,03	0,058	B
Bulgaristan	3	0,63	0,058	A
Çin	3	0,03	0,058	B

Çizelge 3.10. İzomaltoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,30	0,300	B
Malatya	3	0,33	0,208	AB
Denizli	3	0,23	0,058	B
Bulgaristan	3	0,77	0,058	A
Çin	3	0,03	0,058	B

Arı zehri örneklerinin erloz analiz sonuçları istatistiki olarak karşılaştırıldığında örnekler arasında fark bulunmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Erloz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,17	0,208	A
Malatya	3	0,60	0,100	A
Denizli	3	0,37	0,116	A
Bulgaristan	3	0,23	0,116	A
Çin	3	0,23	0,404	A

Arı zehri örneklerinin melezitoz sonuçlarına bakıldığında Denizli'den temin edilen örneğin melezitoz değerinin diğerlerinden farklı ve yüksek miktardadır (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Melezitoz (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	0,10	0,100	B
Malatya	3	0,03	0,058	B
Denizli	3	1,30	0,100	A
Bulgaristan	3	0,03	0,058	B
Çin	3	0,17	0,153	B

Arı zehri örneklerinde tespit edilen tüm şekerlerin toplam yüzdesine bakıldığında her arı zehrinin birbirinden farklı oranlarda şeker içeriğine sahip olduğu görüldü. Tespit edilen fazla miktardaki glikozdan dolayı Çin menşeli arı zehrinde toplam şeker miktarı en fazla, Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneğinde ise en az miktardadır (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Toplam şeker içeriği (%) değerlerinin Tukey testi ile %95 güven aralığında gruplandırılması.

Numune	Analiz Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Gruplama
Manisa	3	5,53	0,651	D
Malatya	3	9,73	0,666	C
Denizli	3	17,53	0,252	B
Bulgaristan	3	2,83	0,252	E
Çin	3	37,40	0,361	A

3.3.2 ANADOLU BAL ARISININ ARI ZEHİRİNİN TİCARİ OLARAK SATIN ALINAN ARI ZEHİRİ ÖRNEKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Arı sütü, bal gibi birçok arı ürününün ve özellikle arı zehrinin içeriklerinin üretildikleri döneme, üreten arının cinsine, zehrin toplanma ve muhafaza koşulları gibi birden fazla değişkene bağlı olarak farklılık gösterdiği bilgisi literatürde yer almaktadır [3]. Ancak spesifik olarak arı zehrinin içeriği ve bu içeriğin içeriği üreten arı ırkına göre değiştiği ya da değişmediğiyle ilgili bir çalışma yer almamaktadır. Bu eksikliği tamamlamak amacıyla bu tez kapsamında özellikle ülkemizde de yaşam alanı bulan *Apis mellifera anatoliaca*' dan elde edilen arı zehri içerikleri aynı yıl ve sezonda toplanarak HPLC analizi ile analiz edildi.

Türkiye toplam kovan sayısı ve toplam bal verimi bakımından Dünya ülkeleri arasında 2. sırada olmasına karşın kovan başına düşen verim ve diğer arı ürünlerinin üretimi ve çeşitliliği bakımından son derece gerilerdedir [1]. Buna karşın resmi kayıtlarda yer almamasına rağmen son günlerde bazı arıcıların arı zehri üretimine başlamıştır.

Arı zehri; çeşitli enzimler (Fosfolipaz A2, Fosfolipaz B, Hiyaluronidaz, Fosfataz, A – Glukozidaz), peptitler (Melittin, Apamine, MCD Peptid, Secapine, Pamine, Minimine, Adolapine, Procamin A, B, Proteaz İnhibitörü, Tertiapin, Kardiyopep, Melittin F), biyolojik aminler (Histamin, Dopamin, Noradrenalin), aminoasitler (Aminobütirik Asit, A -Amino Asitler), şekerler (Glukoz, Fruktoz), feromonlar (Kompleks Eterler) ve mineraller (P, Ca, Mg) gibi farmokolojik açıdan önemli pek çok aktif maddeleri içerir

[18]. Bu bileşenlerin yanında son yıllarda tespit edilmiş ve henüz tam olarak tanımlanamamış proteinler de bulunmaktadır [23].

Arı zehrinin radyasyona karşı koruyucu etki gösterdiği, karaciğeri koruyucu etkisi olduğu, anti-inflamatuar, anti-kanserojen, anti-bağımlılık, anti-diyabetik, yara iyileşmesi, kan ve kalp sistemi üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir [29], [30]. Ayrıca artrit ve multiple skleroz gibi çeşitli hastalıklarda da kullanım alanları ve ağrı kesici özelliği mevcuttur [31]–[33], [36].

Arı zehrinin çeşitli alerjik reaksiyonlar meydana getirdiği bildirilmekle beraber bu reaksiyonların birkaç saat sonra ortadan kalktığı bilgisi de literatürde yer almaktadır [26].

Ayrıca yapılan literatür araştırması sonrası arı zehrinin birçok hastalık için kullanılabilceğinin çeşitli deneyler ve çalışmalar ile ispatlandığı gözlemlendi.

Malatya, Manisa, Denizli, Bulgaristan ve Çin'den temin edilen farklı arı zehri örneklerinin kimyasal içerikleri HPLC ile belirlendi ve elde edilen kromatogramları normallik testi ile sonrasında tek yönlü ANOVA Tukey testi ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda Çin ve Bulgaristan'dan temin edilen arı zehri örneklerinin Apamin miktarlarının yurtiçinden temin edilen arı zehri örneklerinden daha düşük olduğu ve en fazla Apamin miktarının Manisa ve Denizli'den temin edilen örneklerde gözlemlendi. Bu farklılığın tazelikten ileri geldiği, saklama koşullarının ve süresinin arı zehrinde kaliteyi etkilediği görüldü.

Melittin ve Fosfolipaz A2 değerleri için de yurtdışı menşeli arı zehri örneklerinde en düşük ve Manisa ve Denizli'den temin edilen örneklerde en yüksek değerler gözlemlendi. Fruktoz miktarı açısından bakıldığında da maksimum değerler Malatya'dan elde edilen örneklerde gözlenirken en az değerler de yurtdışından temin edilen örneklerden elde edildi. Glikoz içeriği bakımından en yüksek değer Çin menşeli örnekte bulunurken sakkaroz miktarının en yüksek bulunduğu örnekler ise Türkiye menşelidir. Arı zehri örneklerinde tespit edilen tüm şekerlerin toplam yüzdesine bakıldığında ise her arı zehrinin birbirinden farklı oranlarda şeker içeriğine sahip olduğu görüldü. Ancak arı zehrinin kaliteli olduğunun ifade edilebilmesi için toplam şeker miktarının % 6,5'tan az olması gerekmektedir [76].

“Anadolu (*A. m. anatoliaca*) arı ırkından doğal olarak elde edilen arı zehirlerinin ticari olarak elde edilen arı zehirleri ile kimyasal içerik bakımından karşılaştırılmasına”

yönelik bu çalışmanın sonuçları geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanılacak arı zehri örneklerinin mümkünse taze olarak elde edilmesinin, saklama koşullarına dikkat edilmesi gerektiğinin elde edilen zehirlerin hızlı bir şekilde soğuk zincire ulaştırılması gerektiğini, hastaya uygulanacak arı zehirleri için standart oluşturulması gerektiğini gösterdi (Çizelge 3. 14, 15).

Çizelge 3.14. Arı zehri içeriği nem, apamin, fosfolipaz A2, melittin analizleri.

Örnek tipi	Anadolu bal arısı zehri			Ticari arı zehri	
	BV1	BV2	BV3	BV4	BV5
Örnek sayısı (N)	3	3	3	3	3
Nem değeri	10,47±1,54 ^b	9,53±1,67 ^b	8,91±0,28 ^b	13,93±0,63 ^a	9,68±0,52 ^b
Apamine (%)	2,61±0,07 ^a	2,09±0,11 ^b	2,63±0,24 ^a	0,91±0,02 ^d	1,60±0,01 ^c
Posfolipaz A2 (%)	10,83±0,21 ^{ab}	10,52±0,15 ^b	11,00±0,18 ^a	9,08±0,11 ^c	18,76±0,13 ^d
Melittin (%)	46,85±0,82 ^a	36,95±0,36 ^b	38,92±0,09 ^{ab}	6,90±0,06 ^d	25,3±0,44 ^c

Çizelge 3.15. Arı zehri şeker profil analizleri.

Örnek tipi	Anadolu bal arısı zehri			Ticari arı zehri	
	BV1	BV2	BV3	BV4	BV5
Örnek sayısı (N)	3	3	3	3	3
Fruktoz (%)	2,97±0,12 ^c	3,77±0,06 ^b	7,93±0,15 ^a	1,07±0,06 ^d	0,37±0,06 ^c
Glukoz (%)	0,07±0,06 ^d	2,93±0,06 ^c	5,67±0,06 ^b	0,03±0,06 ^d	36,53±0,12 ^a
Sükroz (%)	1,37±0,40 ^a	1,90±0,52 ^a	2,03±0,06 ^a	0,10±0,10 ^b	0,13±0,06 ^b
Turanoz (%)	0,67±0,35 ^a	0,03±0,06 ^b	0,07±0,06 ^b	0,03±0,06 ^b	0,03±0,06 ^b
Maltoz (%)	0,03±0,06 ^b	0,27±0,46 ^{ab}	0,03±0,06 ^b	0,63±0,06 ^a	0,03±0,06 ^b
İzomaltoz (%)	0,30±0,30 ^b	0,33±0,21 ^{ab}	0,23±0,06 ^b	0,77±0,06 ^a	0,03±0,06 ^b
Erloz (%)	0,17±0,21 ^a	0,60±0,10 ^a	0,37±0,12 ^a	0,23±0,12 ^a	0,23±0,40 ^a
Melezitoz (%)	0,10±0,10 ^b	0,03±0,06 ^b	1,30±0,10 ^a	0,03±0,058 ^b	0,17±0,15 ^b

4. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında 3 adet kurutulmuş taze Anadolu bal arısından arı zehri ve 2 adet kurutulmuş yurt dışından satın alınan ticari arı zehri örnekleri analiz edildi ve karşılaştırıldı. Arı zehri; çeşitli enzimler (Fosfolipaz A2, Fosfolipaz B, Hiyaluronidaz, Fosfataz, A – Glukozidaz), peptitler (Melittin, Apamin, MCD Peptit, Sekapin, Pamin, Minimin, Adolapin, Prokamin A, B, Proteaz İnhibitörü, Tertiapin, Kardiyopep, Melittin F), biyolojik aminler (Histamin, Dopamin, Noradrenalin), aminoasitler (Aminobütirik Asit, A –Amino Asitler), şekerler (Glukoz, Fruktoz), feromonlar (Kompleks eterler) ve mineraller (P, Ca, Mg) gibi farmokolojik açıdan önemli pek çok aktif maddeleri içerir [18]. Kimyasal analizler HPLC cihazı ile yapıldı ve özellikle arı zehrindeki biyolojik olarak aktif bileşenler olan Fosfolipaz A2, Melittin ve Apamin moleküllerine odaklanıldı. Elde edilen kromatogramları normallik testi ile ve sonrasında tek yönlü ANOVA Tukey testi ile değerlendirildi.

Bu tez çalışmasında proteinlerin ve peptitlerin analizi yapıldı, ayrıca numunelerin şeker profili HPLC cihazı ile analiz edildi. Bogdanov' un 2015' te yaptığı çalışmada verdiği Rus arı zehri standartına göre, kurutulmuş arı zehrinin nem değeri % 12' nin altında olmalıdır [93]. Ticari numunedeki nem değeri (BV4) bu limitin üzerindeyken, diğer numunelerde uygun değerler gözlemlendi. Melittin, arı zehrindeki en önemli gösterge bileşenlerinden biridir ve apiterapötik veya kozmetik amaçlı kullanılacaksa, ortalama literatür yüzdesini yakalamak önemlidir [19]. Melittin bileşeninin değeri % 40-50 arasında olduğu literatürdeki daha önceki yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [93]–[96]. Önceki çalışmalarda bildirildiği üzere en yüksek Melittin, Polonya arı zehri örneklerinde (% 70,15) belirlenmiştir [97]. En düşük Melittin bileşiği, Romanya arı zehri örneklerinde (% 27.66) görülmüştür [98]. Sonuçlarımıza göre; Anadolu bal arısı arı zehri örneklerinin Melittin değerleri %46,85 - %36,95 arasında bulunurken, ticari arı zehri örnekleri %18,76 ile %25,3 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada; en taze melittin içeriği taze BV1'de (% 46,85) bulunurken, en düşük Melittin içeriği ticari BV4 örneğinde (%18,76) bulunmuştur. Önceki çalışmalarda, %2-3 ile Fosfolipaz A2 bileşeni arasında belirtilen arı zehrinin Apamin içeriği %10-12 arasında değişmektedir [19], [74],[93],[94]. Elde edilen sonuçların literatür ile karşılaştırılmasında, ticari bal arısı

zehrindeki Apamin ve Fosfolipaz A2 miktarı literatür ortalamasının altında bulundu.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda şeker profili analizleri genel olarak fruktoz ve glikoz içeriği analizlerine ve % 2-4 arası ortalama aralığa odaklanmış. Mevcut arı zehri örneklerinde en yüksek glikoz bileşeni BV5 ticari örneğinde %36,53 olarak belirlenmiştir [19],[93]. Ticari ve Anadolu arı zehri grupları arasındaki şeker profili analizi değerlendirildiğinde maltoz ve erloz hariç herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Anadolu arı zehri örneklerinin ticari örneklere göre daha yüksek apamin, fosfolipaz A2 ve melittin içeriği olduğunu göstermiştir.

Tüm bunlara ek olarak çalışma bulguları sonuçlarına göre arı zehri, taze olarak kullanılmalı, ürün kalitesini artırmak için BV üretimi sürecinde toplama ve depolama koşulları iyileştirilmeli ve standartlaştırılmalıdır.

Yapılan bu çalışma sonuçlarının literatürdeki yapılmış olan diğer araştırmalara ek olarak geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanılacak arı zehirlerinin hastalık tipine göre sınıflandırılması ve kullanılmasında faydalı olacağı belirlendi. Ayrıca Anadolu bal arısından elde edilen arı zehri içeriklerinin belirlenmesi ve standardizasyonuna yönelik bir çalışma bulunmamakta ve dolayısıyla yapılan bu çalışma literatürde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Arı zehri örnekleri kurutulmuş olarak temin edildi. Literatüre göre kurutulmuş arı zehrinde nem değeri %12'nin altında olmalıdır. Bulgaristan'dan temin edilen arı zehrinde nem değeri bu sınırın üzerinde iken, diğer arı zehri örneklerinde uygun değerler gözlemlendi. Bu durum arı zehrinin iyi koşullarda saklanmadığı için nem değerinin yükseldiğini ve bunun arı zehrinin yapısında, renginde değişikliğe yol açtığı görüldü.

Literatürde arı zehrinde Apamin miktarı aralığı %2-3, Fosfolipaz A2 miktarı aralığı %10-12 ve Melittin miktarı aralığı %40-50 olarak verildi. Elde edilen analiz sonuçlarına göre Bulgaristan ve Çin'den temin edilen arı zehri örneklerinde tüm ana bileşen sonuçları literatür değerlerinin altındadır. Melittin miktarı ise yalnızca Manisa'dan temin edilen arı zehrinde %40'ın üzerindedir [76]. Denizli'den temin edilen arı zehri örneği Manisa ve Malatya'dan temin edilen arı zehri örneklerinden daha yüksek miktarda Apamin ve Fosfolipaz A2 içerdiği görüldü. Fakat bu durum istatistiki değerlendirmede farklı gruplandırmayı sağlayacak düzeyde bir etkiye sahip değildir. Türkiye'de iki arı ırkının ana bileşen analiz sonuçları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Analiz edilen tüm arı zehri örneklerinin fruktoz ve toplam şeker içerikleri birbirinden tamamen farklı bulundu.

Arı zehri şeker içeriklerine bakıldığında Denizli'den temin edilen arı zehrinde, diğer illerdeki arılardan üretilen arı zehirlerinden farklı olarak melezitoz bulunduğu tespit edildi. Ayrıca bu arı zehri Türkiye'den temin edilen diğer arı zehri örneklerine göre daha yüksek miktarda fruktoz, glikoz ve sakkaroz içerdiği tespit edildi.

Erloz şekeri bakımından arı zehri örnekleri arasında fark bulunmaması bu şekerin arı zehir içeriği açısından atasal özellik taşıyabileceğine işaret eder.

Çin'den temin edilen arı zehrinde yüksek miktarda glikoz tespit edilmesi ticari olarak satılan arı zehrinin saf olamadığını, içeriğinde çeşitli katkı maddelerinin bulunduğunu gösterir.

Arı zehrinin kimyasal bileşimi örneklerin coğrafi orijinine, örnekleme şekline, kurutma şartlarına ve içindeki safsızlık miktarına göre değişebilir. Yurtdışından temin edilen arı zehri haricindeki örnekler bilinen arıcılardan sağlandı fakat hiçbir saflaştırma işleminden geçirilmeden analizler gerçekleştirildi. Bu durum analiz sonuçlarında normalden daha düşük değerler bulunmasına sebep olmuş olabilir.



6. KAYNAKLAR

- [1] F. and A. O. of The, U. N. S. Division, (FAOSTAT). 2017.12.07. *Beekeeping Statistics Online*. Available: <http://www.fao.org/faostat/en/#home>
- [2] Türkiye İstatistik Kurumu, (TÜİK). 2017.12.07.. *Hayvansal Üretim İstatistikleri Online*. Erişim:<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27704>
- [3] S. Silici and S. Kutluca, “Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region,” *Journal of Ethnopharmacology*, c. 99, sayı 1, ss. 69–73, 2005.
- [4] S. Erler and R. F. A. Moritz, “Pharmacophagy and pharmacophory: mechanisms of self-medication and disease prevention in the honeybee colony (*Apis mellifera*),” *Apidologie*, c. 47, sayı 3, ss. 389–411, 2016.
- [5] V. R. Chalcoff, M. A. Aizen, and L. Galetto, “Nectar concentration and composition of 26 species from the temperate forest of South America.,” *Annals of Botany*, c. 97, sayı 3, ss. 413–21, 2006.
- [6] A. A. M. De-Melo and L. B. de Almeida-Muradian, “Chemical Composition of Bee Pollen,” *Chemical and Biological Properties*, Cham: Springer International Publishing, ss. 221–259, 2017.
- [7] J. O. Schmidt, “Bee Products,” Boston, MA: Springer US, 1997, ss. 15–26.
- [8] M. C. Marcucci *et al.*, “Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities.,” *Journal of Ethnopharmacology*, c. 74, sayı 2, ss. 105–12, 2001.
- [9] A. M. Gómez-Caravaca, M. Gómez-Romero, D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, and A. Fernández-Gutiérrez, “Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, c. 41, sayı 4, ss. 1220–1234, 2006.
- [10] A. Russo, R. Longo, and A. Vanella, “Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin.,” *Fitoterapia*, c. 73, ss. 21-9, 2002.
- [11] S. M. Nabavi and A. S. Silva, "Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements. Secondary bee products: Propolis" *Academic Press*, ss. 477-479, 2018.
- [12] T. Nagai and R. Inoue, “Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly,” *Food Chemistry*, c. 84, sayı 2, ss. 181–186, 2004.
- [13] D. Vucevic *et al.*, “Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro,” *International Immunopharmacology*, c. 7, sayı 9, ss. 1211–1220, 2007.
- [14] A. Kılınç, “Eflak-Bogdan ve Karadeniz’de bal ve balmumu,” *Acta Turcica*, c. 1, sayı 1, ss. 40–56, 2011.

- [15] M. Marieke, H. Blitterswijk, L. Leven, J. Kerkvliet, and J. Waerd, "Bee products (properties, processing and marketing)," *Agradok*, c. 42, ss. 33–35, 2005.
- [16] R. C. Hider, "Honeybee venom: A rich source of pharmacologically active peptides," *Endeavour*, c. 12, sayı 2, ss. 60–65, 1988.
- [17] S. C. Pak, "Chemical Composition of Bee Venom, in Bee Products - Chemical and Biological Properties, " *Cham: Springer International Publishing*, ss. 279–285, 2017.
- [18] T. Piek, Ed., "Chemistry and pharmacology of Honey bee venom Venoms of the Hymenoptera: biochemical, pharmacological, and behavioural aspects," *Academic Press*, ss. 330-399, 1986.
- [19] B. E. Banks and R. A. Shipolini, "Chemistry and pharmacology of honey-bee venom, in Venoms of the hymenoptera: Biochemical, pharmacological and behavioural aspects," *Academic Press*, ss. 329–416, 1986.
- [20] F. Sobral *et al.*, "Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal," *Food and Chemical Toxicology*, c. 94, ss. 172–177, 2016.
- [21] I. Rady, I. A. Siddiqui, M. Rady, and H. Mukhtar, "Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy," *Cancer Letters*, c. 402, ss. 16–31, 2017.
- [22] D. C. de Graaf *et al.*, "Two novel proteins expressed by the venom glands of *Apis mellifera* and *Nasonia vitripennis* share an ancient C1q-like domain," *Insect Molecular Biology*, c. 19, ss. 1–10, 2010.
- [23] D. Russkamp *et al.*, "Characterization of the honeybee venom proteins C1q-like protein and PVF1 and their allergenic potential," *Toxicon*, c. 150, ss. 198–206, 2018.
- [24] J. A. Pickett, I. H. Williams, and A. P. Martin, "(Z)-11-eicosen-1-ol, an important new pheromonal component from the sting of the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae)," *Journal of Chemical Ecology*, c. 8, sayı 1, ss. 163–175, 1982.
- [25] E. M. Dotimas and R. C. Hider, "Honeybee Venom," *Bee World*, c. 68, sayı 2, ss. 51–70, 1987.
- [26] J. B. Free and J. Simpson, "The alerting pheromones of the honeybee," *Zeitschrift für Vergleichende Physiologie*, c. 61, sayı 3, ss. 361–365, 1968.
- [27] E. A. Varanda and D. C. Tavares, "Radioprotection: Mechanisms and radioprotective agents including honey bee venom," *Journal of Venomous Animals and Toxins*, c. 4, sayı 1, ss. 5–21, 1998.
- [28] Bee Product Science, S. Bogdanov, 2015.05.11. *Bee venom: composition, health, medicine: a review online*. Erişim: <http://www.bee-hexagon.net/files/fileE/Health/VenomBookReview.pdf>
- [29] N. R. Soman *et al.*, "Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth," *Journal of Clinical Investigation*, c. 119, sayı 9, ss. 2830–42, 2009.

- [30] N. Oršolić, “Bee venom in cancer therapy,” *Cancer Metastasis Reviews*, c. 31, sayı 1–2, ss. 173–194, 2012.
- [31] M. Jo *et al.*, “Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway,” *Toxicology and Applied Pharmacology*, c. 258, sayı 1, ss. 72–81, 2012.
- [32] R. D. Dunn *et al.*, “Antigen binding and cytotoxic properties of a recombinant immunotoxin incorporating the lytic peptide, melittin,” *Immunotechnology*, c. 2, sayı 3, ss. 229–40, 1996.
- [33] P. Loftus, (2009.28.11), “*The buzz: targeting cancer with bee venom*,” (Wall Street Journal) Online. Available:<https://www.wsj.com/articles/SB1000142405297023904574433382922095534>
- [34] Y. B. Kwon *et al.*, “The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats,” *Life Sciences*, c. 71, sayı 2, ss. 191–204, 2002.
- [35] K.-H. Kim *et al.*, “Bee venom ameliorates compound 48/80-induced atopic dermatitis-related symptoms,” *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, c. 6, sayı 12, ss. 2896–903, 2013.
- [36] A. G. Hegazi, F. A. A. Raboh, N. E. Ramzy, D. M. Shaaban, and D. Y. Khader, “Bee venom and propolis as new treatment modality in patients with localized plaque psoriasis,” *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, c. 1, sayı 1, ss. 27–33, 2013.
- [37] E. J. Yang *et al.*, “Bee venom attenuates neuroinflammatory events and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis models,” *Journal of Neuroinflammation*, c. 7, p. 69, 2010.
- [38] H. J. Park *et al.*, “Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF- κ B through interaction with the p50 subunit,” *Arthritis Care & Research*, c. 50, sayı 11, ss. 3504–3515, 2004.
- [39] J.-D. Lee *et al.*, “Anti-inflammatory effect of bee venom on type II collagen-induced arthritis,” *The American Journal of Chinese Medicine*, c. 32, sayı 3, ss. 361–367, 2004.
- [40] S.-J. Kim *et al.*, “Bee venom inhibits hepatic fibrosis through suppression of pro-fibrogenic cytokine expression,” *The American Journal of Chinese Medicine*, c. 38, sayı 5, ss. 921–935, 2010.
- [41] E. Valentin, F. Ghomashchi, M. H. Gelb, M. Lazdunski, and G. Lambeau, “Novel human secreted phospholipase A(2) with homology to the group III bee venom enzyme,” *Journal of Biological Chemistry*, c. 275, sayı 11, ss. 7492–6, 2000.
- [42] S.-Y. Park, M.-H. Moon, B.-C. Bae, Y.-J. Lee, J.-W. Seol, and S.-Y. Park, “Bee venom phospholipase A2 prevents prion peptide induced-cell death in neuronal cells,” *International Journal of Molecular Medicine*, cl. 28, sayı 5, ss. 867–73, 2011.
- [43] S. Pianko, S. Patella, G. Ostapowicz, P. Desmond, and W. Sievert, “Fas-mediated hepatocyte apoptosis is increased by hepatitis C virus infection and alcohol consumption, and may be associated with hepatic fibrosis: mechanisms of liver

- cell injury in chronic hepatitis C virus infection,” *Journal of Viral Hepatitis*, c. 8, sayı 6, ss. 406–13, 2001.
- [44] K.-H. Kim *et al.*, “The protective effect of bee venom against ethanol-induced hepatic injury via regulation of the mitochondria-related apoptotic pathway,” *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, c. 107, sayı 1, ss. 619–624, 2010.
- [45] D. J. Son, J. W. Lee, Y. H. Lee, H. S. Song, C. K. Lee, and J. T. Hong, “Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds,” *Pharmacology Therapeutics*, c. 115, sayı 2, ss. 246–270, 2007.
- [46] G. S. Getz, “Thematic review series: The Immune System and Atherogenesis. Immune function in atherogenesis,” *Journal of Lipid Research*, c. 46, sayı 1, ss. 1–10, 2005.
- [47] S.-J. Kim *et al.*, “The protective effect of apamin on LPS/fat-induced atherosclerotic mice,” *Evidence-Based Complement Alternative Medicine*, c. 2012, ss. 1–10, 2012.
- [48] S.-Y. Kang *et al.*, “Repetitive treatment with diluted bee venom reduces neuropathic pain via potentiation of locus coeruleus noradrenergic neuronal activity and modulation of spinal NR1 phosphorylation in rats,” *The Journal of Pain*, c. 13, sayı 2, ss. 155–166, 2012.
- [49] A.-R. Doo *et al.*, “Neuroprotective effects of bee venom pharmaceutical acupuncture in acute 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson’s disease,” *Neurological Research*, c. 32, sayı 1, ss. 88–91, 2010.
- [50] S. K. Kim, J. Y., Cho, S. H., Kim, Y. W., Jang, E. C., Park, S. Y., Kim, E. J., Lee, “Effects of BCG, lymphotoxin and bee venom on insulinitis and development of IDDM in non- obese diabetic mice,” *Journal of Korean Medical Science*, c. 14, sayı 6, ss. 648–652, 1999.
- [51] C. H. Khulan, T. S., Ambaga, M., Chimedragcha, “Effect of honey bee venom (*Apis mellifera*) on hyperglycemia and hyperlipidemia in alloxan induced diabetic rabbits,” *Journal of Diabetes and Metabolism*, c. 6, sayı 3, 2015.
- [52] H.-Y. Yue, T. Fujita, and E. Kumamoto, “Phospholipase A2 activation by melittin enhances spontaneous glutamatergic excitatory transmission in rat substantia gelatinosa neurons,” *Neuroscience*, c. 135, sayı 2, ss. 485–495, 2005.
- [53] H. M. Kouchesfahani, M. Nabiuni, K. Parivar, and S. Ebrahimi, “Effect of honey bee venom on differentiation of cholinergic neurons,” *Journal of Venom Research*, c. 1, ss. 29–36, 2010.
- [54] C. G. Dantas *et al.*, “Pharmacological evaluation of bee venom and melittin,” *Revista Brasileira de Farmacognosia*, c. 24, sayı 1, ss. 67–72, 2014.
- [55] M. A. Ali, “Studies on bee venom and its medical uses,” *International Journal of Advanced Scientific and technical Research*, c. 1, sayı 2, ss. 69–83, 2012.
- [56] E. A. Bourgeois *et al.*, “Bee venom processes human skin lipids for presentation by CD1a,” *Journal of Experimental Medicine*, c. 212, sayı 2, ss. 149–163, 2015.
- [57] S. Han, K. Lee, J. Yeo, W. Kim, and K. Park, “Biological effects of treatment of an animal skin wound with honeybee (*Apis mellifera*. L) venom,” *Journal of*

Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, c. 64, sayı 3, ss. e67–e72, 2011.

- [58] S. M. Han, K. G. Lee, J. H. Yeo, and S. C. Pak, “Dermal and ocular irritation studies of honeybee (*Apis mellifera* L.) venom,” *American Journal of Chinese Medicine*, c. 40, sayı 4, ss. 795–800, 2012.
- [59] S. Han *et al.*, “Inhibitory effect of bee venom against ultraviolet B induced MMP-11 and MMP-3 in human dermal fibroblasts,” *Journal of Apicultural Research*, c. 46, sayı 2, ss. 94–98, 2007.
- [60] H.-J. AN *et al.*, “Inhibitory effects of bee venom on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory skin disease in an animal model,” *International Journal of Molecular Medicine*, c. 34, sayı 5, ss. 1341–1348, 2014.
- [61] A. Nitecka-Buchta, P. Buchta, E. Tabeńska-Bosakowska, K. Walczyńska-Dragoń, and S. Baron, “Myorelaxant effect of bee venom topical skin application in patients with RDC/TMD Ia and RDC/TMD Ib: a randomized, double blinded study,” *BioMed Research International*, c. 2014, ss. 296053, 2014.
- [62] Simon Thomas, R.T. & E.P.R. Poorter, "Notes on the behaviour of males of *Philanthus triangulum* (F.) (Hymenoptera, Sphecidae)" *Tijdschrift voor Entomologie*, c.115, sayı 2, ss.141-152, 1972.
- [63] J. Langer, “Über das gift unserer Honigbiene,” *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, c. 38, sayı 5–6, ss. 381-396., 1897.
- [64] H. K. Hsiang and W. B. Elliott, “Differences in honey bee (*Apis mellifera*) venom obtained by venom sac extraction and electrical milking,” *Toxicon*, c. 13, sayı 2, ss. 145–8, 1975.
- [65] C. R. Ribbands, *The behaviour and social life of honeybees*, vol 1., London, UK: Bee Res. Assoc. Ltd, 1953.
- [66] W. J. Baerg, “Tarantula studies,” *Journal of New York Entomological Society.*, c. 46, ss. 31–43, 1938.
- [67] A. W. Benton, R. A. Morse, and J. D. Stewart, “Venom collection from honey bees,” *Science*, c. 142, ss. 228–230, 1963.
- [68] D. J. Palmer, “Extraction of bee venom for research,” *Bee World*, c. 42, sayı 9, ss. 225–226, 1961.
- [69] A. M. . Malcon, “A safe device for extracting venom from honey bees,” *Bee world*, c. 73, sayı 3, ss. 128–130, 1992.
- [70] A. A. B. Nobre, “A device to provoke venom release from honeybees,” *Bee World*, c. 71, sayı 4, ss. 151–152, 1990.
- [71] A. F. Gunnison, “An improved method for collecting the liquid fraction of bee venom,” *Journal of Apicultural Research*, c. 5, sayı 1, ss. 33–36, 1966.
- [72] R. Bahreini, K. Fakhimzadeh, J. Nowzary, and G. A. Nehzati, “Design and construction of a venom collecting electric cage and its effects on honey production in honeybee colonies,” *Iranian Journal of Agriculture Science*, c. 31, sayı 2, ss. 333–339, 2000.
- [73] R. E. Sanad, K. M. Mohanny, [Sanad, Reda E, Mohanny, and Karem M, “The Efficacy of a New Modified Apparatus for Collecting Bee Venom in Relation to

- Some Biological Aspects of Honeybee Colonies", *Journal of American Science*, c.9, sayı 10, ss. 177-182, 2013.
- [74] S. Bogdanov, "Bee Venom: Production Composition Quality," in *The Bee Venom Book*, 2016.
- [75] K. Savilov, "Bee venom: physico-chemical properties. Biological and pharmacological effects. Use in medical practice (in Russian)," in *Theoretical and practical basics of apitherapy*, Ryazan, Russia, 2010.
- [76] S. Bhalotia, N. R. Kumar, J. Kaur, and A. Devi, "Honey bee venom and its Composition: Focusing on different Apis species-A review," *Journal of Basic and Applied Engineering Research*, c. 3, sayı 1, ss. 96–98, 2016.
- [77] A. Kuehn and C. Hilger, "Animal allergens: common protein characteristics featuring their allergenicity," *Frontiers in Immunology*, c. 6, p. 40, 2015.
- [78] T. RYBAK-CHMIELEWSKA, H SZCZESNA, "HPLC study of chemical composition of honeybee (*Apis mellifera*) bee venom," *Journal of Apicultural Sciences*, c. 48, sayı 2, ss. 103–109, 2004.
- [79] I. Çakmak, "Honeybees and agriculture," *May Agro-Tek*, c. 3, sayı 7, ss. 7–9, 1999.
- [80] A. G. Hegazi, M. A. El-Feel, E. H. Abdel-Rahman, and A. Al-Fattah, "Antibacterial Activity of Bee Venom Collected from *Apis mellifera* Carniolan Pure and Hybrid Races by Two Collection Methods," *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, c.4, sayı 4, ss. 141-150, 2015.
- [81] S. Silici, N. A. Koç, D. Ayangil, and S. Çankaya, "Antifungal activities of propolis collected by different races of honeybees against yeasts isolated from patients with superficial mycoses," *Journal of Pharmacological Sciences*, c. 99, sayı 1, ss. 39–44, 2005.
- [82] K. M. Attalla, A. A. Owayss, and K. M. Mohanny, "Antibacterial activities of bee venom, propolis, and royal jelly produced by three honey bee, *Apis mellifera* L., hybrids reared in the same environmental conditions," *Annals of Agricultural Science Moshtohor Journal*, c. 45, sayı 2, ss. 895–902, 2007.
- [83] R. M. M. de Abreu, R. L. M. Silva de Moraes, and M. I. Camargo-Mathias, "Biochemical and cytochemical studies of the enzymatic activity of the venom glands of workers of honey bee *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae)," *Micron*, c. 41, sayı 2, ss. 172–175, 2010.
- [84] R. M. M. ABREU, R. L. M. S. de MORAES, and O. MALASPINA, "Histological aspects and protein content of *Apis mellifera* L. Worker venom glands: the effect of electrical shocks in summer and winter," *ournal of Venomous Animals and Toxins*, c. 6, sayı 1, ss. 87–98, 2000.
- [85] R. L. M. Silva de Moraes, "Morte celular nas glândulas hipofaríngeas de *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae)," Doctoral dissertation, Instituto de Biociências–Unesp, Livre Docência, Rio Claro, Brazil, 1998.
- [86] E. M. Laicine, M. A. Fernandez, and H. Sauaia, "Acid phosphatase activity in mature secretory granules of the salivary gland of *Bradysia hygida*," *Journal of Morphology*, c. 208, sayı 3, ss. 247–255, 1991.
- [87] A. H. Atmowidjojo, E. H. Erickson, D. E. Wheeler, and A. C. Cohen,

- “Regulation of hemolymph osmolality in feral and domestic honeybees, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera: Apidae),” *Comparative Biochemistry & Physiology (CBP). Part A Molecular Integr Physiology*, c. 122, sayı 2, ss. 227–233, 1999.
- [88] K. Crailsheim, “Regulation of food passage in the intestine of the honeybee (*Apis mellifera* L.),” *Journal of Insect Physiology*, c. 34, sayı 2, ss. 85–90, 1988.
- [89] K. Crailsheim, “Distribution of haemolymph in the honeybee (*Apis mellifica*) in relation to season, age and temperature,” *Journal of Insect Physiology*, c. 31, sayı 9, ss. 707–713, 1985.
- [90] H. Ali, A. S. Alqarni, A. A. Owayss, A. M. Hassan, and B. H. Smith, “Osmotic concentration in three races of honey bee, *Apis mellifera* L. under environmental conditions of arid zone,” *Saudi Journal of Biological Sciences*, c. 24, sayı 5, ss. 1081–1085, 2017.
- [91] A. S. Alqarni, “Emergence and mating rates of *Apis mellifera* L. honeybee queens in imported and indigenous honeybee races in central Saudi Arabia,” *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, c. 9, sayı 2, ss. 105–111, 2010.
- [92] R. Krell, "Value-added products from beekeeping." Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma, Italy, 1996.
- [93] Bee Product Science, S. Bogdanov, (2015.08.09). *Bee venom: composition, health, medicine: a review online*. Erişim: <http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/VenomBookReview.pdf>
- [94] M. Moreno, E. Giralt, M. Moreno, and E. Giralt, “Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan,” *Toxins (Basel)*, c. 7, sayı 4, ss. 1126–1150, 2015.
- [95] K.-S. Kang and K.-R. Kwon, “Experimental studies of validation and stability of Sweet Bee Venom using HPLC,” *Korean Pharmacopuncture Institute*, c. 12, sayı 4, ss. 33–50, 2009.
- [96] J. Zhou *et al.*, “Quantification of melittin and apamin in bee venom lyophilized powder from *Apis mellifera* by liquid chromatography–diode array detector–tandem mass spectrometry,” *Analytical Biochemistry*, c. 404, sayı 2, ss. 171–178, 2010.
- [97] H. Rybak-Chmielewska and T. Szczesna, “HPLC study of chemical composition of honeybee (*Apis mellifera* L.) venom,” *Journal of Apicultural Sciences*, c. 48, sayı 2, ss. 103–109, 2004.
- [98] I. Roxana, O. Romina Dinca, I. Geana, R. Elena Ionete, R. Tamaian, and E. Irina Geana, “Exploring *Apis mellifera* Venom Compounds Using Highly Efficient Methods,” *Progress of Cryogenics and Isotopes Separation*, c.16 sayı 2, ss. 89–100, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Taylan Samancı
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.07.1978 / Üsküdar
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : taylansamanci@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Biyoloji	Düzce Üniversitesi	2019
Lisans	Ziraat Mühendisliği	Trakya Üniversitesi	2002
Ön Lisans	Arıcılık	Mersin Üniversitesi	1999

YAYINLAR

- 1- “Comparing The Antioxidant Potential, Total Phenolic And Flavonoid Contents Of Honey Propolis And Carob”, Apimondia 2015, Daejon- Korea
- 2- “Production of Propolis with Contracted Beekeeping Model According to Good Agricultural Practices”, Apimondia 2015, Daejon- Korea
- 3- “Effects Of Honey Addition On Antioxidative Properties Of Different Herbal Teas”, Apimondia 2015, Daejon- Korea
- 4- “Investigating the potential bioavailability of propolis and pollen using an invitro digestion system”, Apitherapy Congress, 2014, Erzurum-Turkey
- 5- “Integration Of Information Systems And Technology To Apiculture: A Project For Monitoring Bee Hives For Prevention Of Winter Colony Losses”, 2010, Ankara-Turkey
- 6- “Arı Ürünlerinin Fonksiyonel Özellikleri ve Apiterapi Uygulamaları”, 7. Gıda Mühendisliği Kongresi, 2011, Ankara-Türkiye
- 7- “Structure of Beekeeping In Turkey. "Novel Approaches in Food Industry”, International Food Congress, 2011, Izmir-Turkey

- 8- “Arı Ürünleri Üretiminde İyi Arıcılık Uygulamalarının Önemi”, 2. Gıda Güvenliği Kongresi, 2010, İstanbul-Türkiye
- 9- “Arı Ürünleri Üretiminde İyi Arıcılık Uygulamalarının Önemi”, IV. Marmara Arıcılık Kongresi, 2009, Çanakkale-Türkiye
- 10- “Arı Ürünlerinin Üretiminde Dikkat Edilecek Hususlar”, 2. Muğla Çam Balı ve Arıcılık Kongresi, 2009, Muğla-Türkiye
- 11- ”Balda Yörelere Göre Kalıntı, Hile ve Orijin Tespiti” projesi çerçevesinde yürütülen eğitim çalışmaları sonuçlarının değerlendirilmesi”, III. Marmara Arıcılık Kongresi, 2007, Bursa-Türkiye

