
ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASI VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Editör: Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ



yaz
yayınları

Arı Ürünlerinin Biyokimyası ve Terapötik Potansiyeli

Editör

Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ

yaz
yayınları

2025

Arı Ürünlerinin Biyokimyası ve Terapötik Potansiyeli

Editör: Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5596-73-4

Haziran 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

ÖNSÖZ

Doğanın en mucizevi ürünlerinden biri olan arı ürünleri, binlerce yıldır hem beslenmede hem de geleneksel tedavi yöntemlerinde önemli bir yere sahiptir. Bal, arı sütü, propolis, arı poleni ve arı zehri gibi ana arı ürünleri, sadece arıların yaşam döngüsünü sürdürmelerinde değil, aynı zamanda insan sağlığına sundukları benzersiz katkılarla da dikkat çekmektedir. Bu ürünlerin kimyasal bileşimleri ve biyolojik etkileri, modern bilimsel çalışmalarla her geçen gün daha ayrıntılı şekilde ortaya koymakta ve insan sağlığı açısından taşıdıkları potansiyel daha iyi anlaşılmaktadır. Bu kitap, arı ürünlerinin kimyasal yapılarını ve bu yapıların biyolojik aktivitelerle ilişkisini ele alan güncel bir kaynak olarak hazırlanmıştır. Özellikle antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve bağışıklık sistemi destekleyici etkileriyle öne çıkan bu doğal bileşenler, gıda bilimi, tıp ve eczacılık alanlarında araştırmacılar için değerli bilgiler sunmaktadır.

İÇİNDEKİLER

Arı Sütünün Biyokimyasal Özellikleri ve Terapötik Potansiyeli	1
<i>Meltem ARIKAN MALKOÇ</i>	
Arı Zehri (Apitoksin): Kimyasal Yapısı, Biyolojik Etkileri ve Terapötik Potansiyeli	24
<i>Yakup KARA</i>	
Polen ve Arı Ekmeği (Perga): Biyokimyasal Yapıları ve Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri.....	50
<i>Zehra CAN, Sevgi KOLAYLI</i>	
Propolisin Biyokimyasal Özellikleri, Kozmetikteki Yeri ve Eczacılık Perspektifi	68
<i>Zeynep Berin ÇELEBİ, Erol TUNCA</i>	
Balın Biyokimyasal Özellikleri ve Uygulamaları	91
<i>Erol TUNCA, Zeynep Berin ÇELEBİ</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ARI SÜTÜNÜN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Meltem ARIKAN MALKOÇ¹

1. GİRİŞ

Son yıllarda arı ürünleri hem geleneksel hem de modern tıpta hızla uygulanmakta ve pek çok çalışma, arı ürünlerinin sağlık yararlarını ve farmakolojik özelliklerini araştırmayı hedeflemektedir. Arı ürünleri (bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehri ve arı ekmeği gibi) biyolojik olarak aktif bileşenlerin dengeli kombinasyonlarını içeren benzersiz doğal ürünlerdir (Guo vd 2021). Arı sütü (RJ), genç işçi arıların (*A. mellifera*) hipofarenks ve mandibular bezlerinden salgılanan ve kraliçe arılar ile genç larvaların beslenmesinde kullanılan, besin değeri son derece yüksek bir biyolojik maddedir.

İşçi bal arılarının (*Apis mellifera*) hipofarenks ve mandibular bezleri tarafından salgılanır ve arı larvaları ve kraliçe için yiyecek olarak kullanılır. Arı sütü, olağanüstü besin değeriyle insanlar için sayısız sağlık yararı sağlayan bir "süper gıda" ürününüdür. Özellikle kraliçe arının uzun ömrü ve yüksek fertilite düzeyi ile doğrudan ilişkilendirilen arı sütü, fonksiyonel gıda, farmasötik üründür (Oršolić ve Jazvinščak Jembrek., 2024). Arı sütündeki biyoaktif bileşikler, yaşlanma karşıtı, yaşam süresini uzatma, antilipidemik, antiviral, antiparaziter, antihipertansif, nöromodülatör, organ koruyucu, obeziteyi sınırlayıcı, immün düzenleyici, hafızayı iyileştirici, antitümör, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan, antidiyabetik, yara

¹ Doç.Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, meltemmalkoc@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8652-941X.

iyileştirici ve hücre büyümesini teşvik edici aktivite dahil olmak üzere sağlık ve koruyucu özelliklerinden sorumludur (Alu'datt vd., 2024). Son yıllarda, arı sütünün farmakolojik etkileri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, bu doğal ürünün insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini daha yakından anlamamıza olanak tanımıştır. Asya'da, özellikle Çin ve Japonya'da sağlık gıdası ve kozmetik olarak büyük ölçekte ticareti yapılmaktadır. İyi yönetilen bir kovandan yaz sezonu boyunca yaklaşık 500 g arı sütü elde edilebilir (Ahmad vd., 2020). Bu bağlamda, üretiminin iyileştirilmesi birçok arıcı için ilgi çekicidir. Çin, tahmini yıllık 4000 tonu aşan üretimiyle dünya çapında en büyük arı sütü üreticisi ve ihracatçısı olarak kabul edilir ve küresel olarak hasat edilen toplam miktarın yaklaşık %90'ını oluşturur. Bu derleme ülkemizde de üretilen ve olağanüstü besin değeriyle tüketiminin insanlar için sayısız sağlık yararına sahip arı sütünün biyolojik işlevini daha kapsamlı bir şekilde anlamak ve işlevi üzerine daha fazla araştırmayı teşvik etmek için yararlı olacak dır.

2. ARI SÜTÜ VE BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ

Arı sütü işçi arıların hipofaringeal (boğaz) ve mandibular (alt çene) salgı bezlerinden salgıladıkları, ana arı ve genç larvaları besledikleri, beyaz-krem renginde, üretilen kıvamlı bir gıda maddesidir (Oršolić ve Jazvinščak Jembrek., 2024). Özellikle kraliçe arı tarafından tüketilen bir "süper besin" olarak da bilinir. Ana arı ile işçi arılar, yumurta evresinde aynı genetik yapıya sahiptir. Ancak larva döneminde ana arının, işçi arılara kıyasla daha uzun süre ve yüksek kalitede arı sütü ile beslenmesi, onların anatomik, fizyolojik ve morfolojik özelliklerinde belirgin farklılıklara yol açar (Sidor vd., 2021). Yalnızca 6 gün süren bu farklı beslenme sayesinde ana arı, hastalıklara karşı direnç kazanır, günlük olarak kendi ağırlığının

iki katı yumurta üretebilir ve 3 ila 5 yıl arasında yaşayabilir. Buna karşın, işçi arılar daha zayıf bir bağışıklık sistemine sahip oldukları için hastalıklara daha yatkın hale gelirler, üreme yetenekleri olmaz ve ömürleri sadece 2-3 ay ile sınırlı kalır. Bu kadar büyük farklılıkların temel nedeninin, larva döneminde alınan arı sütü olduğu düşünülmektedir (Kolaylı vd., 2015).

Arı sütünün bileşimi, arının yaşı, ırkı, beslenmesi, mevsim ve ekolojik koşullar dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Proteinler, peptitler, lipidler, fenolikler ve flavonoidler arı sütünün çeşitli farmasötik özelliklerinden sorumlu ana biyoaktif bileşikleridir (Murat 2020). Arı sütünün, mevsim, konum ve hasat zamanı dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle en değişken bileşenleri şekerler ve lipidlerdir (Ramanathan, Nair ve Sugunan., 2018). Arı sütünün su ve şeker içerikleri yağmurlu mevsimde maksimum seviyelere çıkarken, lipid içeriği kurak mevsimde maksimum seviyeye çıkmıştır (Yu vd., 2023). Arı sütünün başlıca bileşenleri (%60-70 ağırlık / ağırlık) su, (%9-18 ağırlık / ağırlık) proteinler, (%7-18 ağırlık / ağırlık) şekerler ve (%3-8 ağırlık / ağırlık) lipidlerdir (Cebi vd., 2020). Arı sütü ayrıca mineraller (Fe, Na, Ca, K, Zn, Mg, Mn ve Cu), amino asitler (sekiz temel amino asit Val, Leu, Ile, Thr, Met, Phe, Lys ve Trp), vitaminler (A, B kompleksi, C ve E), enzimler, hormonlar, polifenoller, nükleotidler ve küçük heterosiklik bileşikler gibi küçük bileşenler de içerir (Guo vd., 2021). Arı sütü, şeker, lipid ve protein metabolizması yoluyla bal arısı kolonilerinde larva gelişimi ve kraliçe üremesi için gerekli olduğundan aktif bir araştırma alanıdır (Botezan vd., 2023). Bu nedenle, kraliçelerin işçi arılara kıyasla daha büyük vücut boyutu, daha uzun ömrü ve doğurganlığı, potansiyel olarak arı sütünün özel diyetiyle ilişkilidir (Maghsoudlou vd., 2019). Ayrıca, arı sütündeki protein içeriği yıl boyunca hafifçe değişebilirken, arı sütündeki mineral içeriği ve pH değeri sabit

kalır. Taze arı sütünün uzun süre depolanması, içeriklerini etkileyebilir ve kalitesini ve raf ömrünü azaltabilir. Arı sütünün liyofilize formu raf ömrünü, stabilitesini ve kalitesini uzatabilir (Collazo vd., 2021). Arı sütünün besin değeri, onu hem fonksiyonel bir gıda hem de farmasötik potansiyele sahip biyolojik madde yapan temel faktörlerden biridir. Tablo1’ de arı sütünün besin içeriği ve biyokimyasal yapısı açıklanmıştır (Bărnăuțiu vd., 2011; Ramadan & Al-Ghamdi, 2012).

İçindekiler	Taze Arı Sütü (%)	Liyofilize Arı Sütü (%)
Su	60–70	<5
Proteinler	9–18	27–41
Lipitler	3–8	8–19
10-hidroksi-2-dekenoik asit (10-HDA)	>1,4	>3,5
Fruktoz + glukoz + sakaroz	7–18	-
Fruktoz	3–13	-
Glukoz	4–8	-
Sakaroz	0,5–2,0	-
Mineraller	0,7–1,5	-
Kül (kuru ağırlık)	0,8–3,0	2–5
pH	3,4–4,5	3,4–4,5
Asitlik (mL 0.1N NaOH/g)	3.0–6.0	-
Furasin (mg/100 g protein)	<50	-

Tablo 1. Taze ve liyofilize arı sütünün başlıca aktif bileşenleri ve içerikler (Oršolić ve Jazvinščak Jembrek., 2024).

2.1. Proteinler ve serbest amino asitler

Proteinler, arı sütünün kuru maddesinin %50'sinden fazlasını oluşturan en önemli bileşenidir. Arı sütündeki proteinlerinin yaklaşık %80-90'ını majör arı sütü proteinler (MRJP) olarak adlandırılan bir homolog protein ailesine aittir. MRJP, arı sütünün spesifik fizyolojik etkilerinde rol oynayan ana faktör olarak kabul edilir (Ramanathan vd., 2018). Bu proteinlerin glikoproteinler olduğu ve karbonhidrat kısımlarının çözünürlükleri, katlanmaları ve biyolojik rolleri açısından önemli olduğu bildirilmiştir. MRJP ailesi, özellikle ağırlıklarına

veya keşfedilme sırasına göre MRJP1 ile MRJP9 olarak isimlendirilen dokuz üyeden oluşur. MRJP1, arı sütü kalitesini ve tazeliğini değerlendirmek için önemli bir endekstir (Guo ve ark., 2021). MRJP2–5, farklı moleküler ağırlıklara sahip glikoproteinlerdir. MRJP2 hafif bazik MRJP3–5 hafif nötr, MRJP7 asidik bir proteindir. MRJP8 ve 9 ise nadir proteinlerdir (Collazo vd., 2021). Proteinler gibi peptitler de arı sütünde biyolojik aktivitelere ve potansiyel sağlık uygulamalarına sahip olan belirli amino asit dizilerine sahiptir. Arı sütü, lizin, prolin, sistein, aspartik asit, valin, glutamik asit, serin, glisin, sistein, treonin, alanin, tirozin, fenilalanin, hidroksiprolin, lösin, izolösin ve glutamin dahil olmak üzere amino asitler açısından zengindir. MRJP ailesindeki bu yüksek miktardaki amino asitler hem kraliçe arıların hem de larvaların gelişimi için gereklidir. Arı sütü ayrıca regukalsin olarak bilinen bir kalsiyum bağlayıcı protein ve apolipoforin-III gibi bir lipid bağlayıcı protein içerir (Han vd., 2011). Proteinlere benzer şekilde, peptitler arı sütünde sağlık etkileri ve potansiyel uygulamaları olan biyolojik aktiviteye sahip belirli bir amino asit dizisini temsil eder. Royalisin, sistein kalıntıları arasında üç molekül içi disülfür bağına sahiptir ve farklı Gram pozitif ve Gram negatif bakteri türlerine karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterir (Bilíkova, vd., 2015; Ahmad vd., 2020).

2.2. Şeker Bileşimi

Şekerler, taze arı sütündeki toplamın %7 ila %18'ni ve kuru maddenin yaklaşık %30'unu temsil eder. Genel olarak, fruktoz ve glukoz, arı sütü fraksiyonunun %90'ını temsil eden monosakkaritlerdir (Botezan vd., 2023; Collazo vd. 2021) Arı sütü, maltoz, trehaloz, melibioz, riboz ve erloz gibi diğer şekerlerin çok az miktarlarını içerir. Arı sütünün kökeni ne olursa olsun, fruktoz ve glukoz içerikleri sırasıyla %2,3-7,8 ve %3,4-8,2 aralığındadır (Kolaylı vd., 2016). Kanelis vd. (2015) şurupla beslenen arılarda fruktoz, sakaroz ve glukozun önemli

ölçüde azaldığını bildirmiştir. Yazarlar şekerlerin belirlenmesinin, bal veya şekerlerle olası bir sahteciliğin tespiti de dahil olmak üzere arı sütünün kalitesi hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini belirtmişlerdir. Arı sütündeki şeker içeriği ayrıca mevsime, coğrafi bölgeye, üretim yöntemine, arı türlerine ve bitki kökenine göre önemli ölçüde değişmektedir (Kunugi ve Mohammed Ali, 2019).

2.3. Fenoller, flavonoidler

Arı sütü, toplam 1,28 (µg/mg arı sütü) flavonoid ve 23,3 (µg/mg arı sütü) fenolik içerir (Nabas vd., 2014). Fenolik maddeler pinobanksin, organik asitler (oktanoik asit , dodekanoik asit , 1,2-benzenedikarboksilik asit gibi) ve bunların esterlerinden oluşur (Kunugi ve Mohammed Ali, 2019).Yapısal karmaşıklık düzeyine göre, arı sütündeki flavonoidler dört gruba ayrılabilir: (1) flavanonlar, örneğin hesperetin, naringenin ve izosakuranetin (2) flavonlar, örneğin krisin, akasetin ve luteolin, apigenin ve glikozidi (3) flavonoller, örneğin kaempferol ve izoramnetin glikozitleri ve (4) izoflavonoidler, örneğin, kumarestrol, formononetin ve genistein. Fenolik bileşikler belirli antioksidan ve antibakteriyel aktiviteler göstermiştir (López-Gutiérrez vd., 2014).

2.4. Lipitler ve Yağ Asitleri

Arı sütünün temel besin öğeleri arasında lipitler, arı sütü içeriğinin %7-18'ini oluşturur ve kuru maddesinin %3-19'nu temsil eder. Bu lipidler çoğunlukla hidroksil veya dikarboksilik asitler olan orta zincirli yağ asitlerinden oluşur. Lipit içeriği %80'den fazla yağ asitlerini, fosfolipitleri (%0,4-0,8), fenoller (%4-10), steroidleri (%3-4) ve mumları (%5-6) kapsar (Ahmad vd., 2020). En bol bulunan arı sütü yağ asitleri %32 trans-10-hidroksi-2-dekenoik asit (10-H2DA), %24 glukonik asit, %22 10-hidroksi- trans -2-dekenoik asit (10-HDA), %5 dikarboksilik asitler ve geri kalanı çeşitli diğer asitlerdir (Kolaylı vd., 2016).

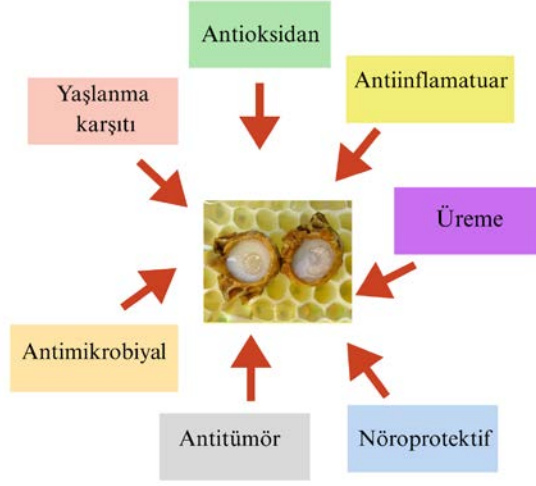
Arı sütünün kalite kontrolü için en önemli parametre, tazelik, kalite ve özgünlüğün bir göstergesi olan 10-HDA'dır ve yalnızca arı sütünde bulunan bir yağ asididir. Antitümöral, immünomodülatör ve antibakteriyel gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Guo vd., 2025). Saf arı sütündeki 10-HDA miktarı, hasat dönemine doğrudan bağlı olarak değişir; bu nedenle, Nisan ve Haziran aylarında hasat edilen arı sütündeki en yüksek ortalama değer %1,84'tür; bu arada, en düşük değer %1,03'tür (Bagameri vd., 2022).

2.5. Mineraller, Vitaminler ve Diğer Bileşenler

Arı sütündeki vitaminler başlıca biotin, folat, inositol, niasin, pantotenik asit, B6 vitamini, riboflavin, tiamin ve E vitaminidir. Bunun yanı sıra arı sütünde %1,5 oranında mineral tuz (K, P, Ca, Mg, Fe, Na, Zn, Cu, Cr, Cd, Pb) ve diğer ana ve eser elementler bulunur. Bunlardan K içeriği en fazla, Cd içeriği ise en azdır (Adaşkevičiūtė vd., 2019). Pantotenik asit (B5 vitamini), arı sütünde en bol bulunan vitamindir. Arı sütü, az miktarda çeşitli B grubu vitaminleri (B1, B2, B6, B8, B9 ve B12), askorbik asit (C vitamini), E vitamini ve A vitamini içerir (Xue vd., 2017). Arı sütünün bir diğer benzersiz bileşiği, adenin baz kısmının N1 pozisyonunda adenozinin oksitlenmiş bir ürünü olan adenozin N1-oksittir. Adenozin monofosfat (AMP) ve adenozinin kendisi fizyolojik etkilere sahip önemli biyomoleküllerdir. Ayrıca hormonlar, (gonadotropinler, pantotenik asit, testosteron, östradiol, progesteron ve prolaktin), asetilkolin, organik asitler ve onların esterlerini içerir (Kocot vd., 2018; Guo vd., 2021).

3. ARI SÜTÜNÜN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Arı sütü, çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik hücre kültürleri ve hayvan modelleri üzerinde gösterilen bazı biyolojik ve farmakolojik etkileri Şekil 1' de özetlenmiştir.



Şekil 1. Arı sütünün sağlık üzerine biyolojik etkileri

3.1. Arı Sütünün Antitümör Etkisi

Arı sütü kanser tedavisinde büyük rol oynamıştır. Örneğin arı sütü, Ehrlich asit tümörü olan farelerde miyelosupresyonu iyileştirebilir , dalağın hematopoetik fonksiyonunu inhibe edebilir ve prostaglandin E2'nin azalmasından kaynaklanabilecek farelerin hayatta kalma oranını iyileştirebilir. Araşidonik asit ürünü olan prostaglandin E2, lenfositlerin çoğalmasını düzenler ve normal makrofajların tümör öldürücü aktivitesini inhibe eder. Ayrıca T lenfosit mitozu, lenfokin üretimi ve makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler tarafından aracılık edilen tümör toksisitesi dahil olmak üzere bağışıklık tepkilerini düzenler (Bincoletto vd., 2005). Bir başka çalışmada arı sütü çevresel östrojen bisfenol A'nın neden olduğu insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği bildirildi (Nakaya ve ark., 2007). Orsolić ve diğerleri (2003), arı sütü intraperitoneal veya subkutan olarak verildiğinde metastaz oluşumunu etkilemediğini ancak tümör

hücresi aşılmasından önce intravenöz olarak verildiğinde metastazı engellediğini bildirmiştir. Malkoç ve arkadaşları (2017) arı sütünün meme kanseri üzerinde terapötik bir etkiye sahip olduğunu gösterse de, paklitaksel ile birlikte verildiğinde gelişen oksidatif stresi azaltmada yetersiz olduğunu belirttiler. Tüm bu benzer ve farklı sonuçlar arı sütünün kimyasal kompozisyonu, kanserin şiddeti, arı sütünün ve veriliş şekli ile yakın ilişkilidir. Özellikle arı sütün antitümör aktivitesinden sorumlu olabilecek birkaç bileşenden biri flavonoidlerdir, bunlar naringenin, akasetin, apigenin, krisin, genistein, kumarestrol, luteolin, hesperetin, formononetin, kaempferol, glikozit ve izosakuranetin dir (Abotaleb vd., 2019). Kötü huylu hücre çoğalmasının baskılanması, apoptozisin uyarılması, antioksidan enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, otofaji ve hücre döngüsü baskılanması, arı sütündeki flavonoidlerin antikanser etkilerini gösterdiği mekanizmalardan sadece birkaçıdır (Albalawi vd.,2022). Arı sütündeki polifenoller de, değişen sinyal yolları aracılığıyla hücre ölümü, hücre döngüsü durması ve apoptozisin aktivasyonu ile birlikte antimetastatik ve antianjiyojenik özellikleri dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla antikanser etki gösterirler (Bhosale vd.,2020).

Birçok çalışma arı sütü ve bileşenlerinin maligniteler üzerinde yararlı etkileri olduğunu bulmuş olsa da, bu etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bunun için, arı sütünün kanserle ilgili çeşitli faktörlerde reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından oluşturulan hücresel stres, hücre sağ kalımı ve inflamatuvar süreçler gibi moleküler değişiklikler üzerine araştırmalara ihtiyaç vardır.

3.2. Arı Sütünün Antiinflamatuvar Aktivitesi

Organizmanın yaralanmaya veya enfeksiyona ilk tepkisi iltihapla temsil edilir. Araştırmacılar, arı sütünün hücreler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve inflamatuvar

yanıtı hafiflettiğini buldular, altta yatan mekanizmalar pro-mekanizmalar aracılığıyla inflamatuvar mediatörlerin sentez oranını düşürür (You vd., 2018). Arı sütünün Graves hastalığına karşı immün düzenleyici aktivitesi esas olarak lenfositlerdeki tümör nekroz faktörü- α 'nın (TNF- α) azalması, IFN- γ ve Th1/Th2 sitokin düzeyi oranlarının artmasıyla yansıtılmıştır (Erem, vd.,2006). Araştırmalar, arı sütü proteinlerinin ve yağ asitlerinin immün düzenleyici aktivite gösterdiğini göstermiştir. MRJP3, in vitro T hücreleri tarafından IL-4, IL-2 ve IFN- γ üretimini baskılamış ve in vivo OVA/alum ile bağışıklanmış farelerin serumunda anti-OVA (ovalbümin) IgE ve IgG1 düzeylerini azaltmıştır (Okamoto vd., 2003). Ayrıca, arı sütü nükleer faktör kappa B'yi (NF- κ B) ve c-Jun'u inhibe ederek N-terminal kinaz (JNK) yolları, bu Apolipoforin III benzeri protein, fosforilasyondan sonra bağışıklık yanıtını artırabilir (Han vd., 2014). Bağışıklık aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada arı sütü asidi 10-H2DA'nın, LPS, IFN- β veya TNF- α tarafından uyarılan NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek LPS ve IFN- β kaynaklı NO üretimini inhibe ettiğini ve böylece iNOS gen ifadesinin yukarı regülasyonunun önlendiğini göstermiştir (Sugiyama vd., 2013).

3.3. Arı Sütünün Antioksidan Aktivitesi

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, oksidatif strese neden olarak hücre ölümüyle sonuçlanabilen hücre hasarına yol açabilir. Antioksidanlar, oksidatif stresin azaltılması ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemleridir. Araştırmalar arı sütünün içeriğini oluşturan flavonoidler ve fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteden sorumlu olduğunu göstermiştir. Nabas ve ark.(2014) tarafından yapılan çalışmada belirlendiği üzere, arı sütü toplam fenolik bileşenlerin $23,3 \pm 0,92$ gallik asit, eşdeğer (GAE) $\mu\text{g}/\text{mg}'ı$ ve toplam flavonoidlerin $1,28 \pm 0,09$ rutin eşdeğeri (RE), $\mu\text{g}/\text{mg}'ı$ içerir. Bu antioksidan kapasite ve toplam

polifenol miktarı arı sütünün toplanma zamanına bağlıdır. En iyi antioksidan özellikler 24 saat sonra tespit edildi (Kocot vd.,2018). Arı sütünün antioksidan gücü serbest amino asitlere; proteaz ile hidrolize edilen arı sütü proteinlerinden elde edilen di-peptit (Lys-Tyr, Arg-Tyr ve Tyr-Tyr) gibi küçük peptitlere, proteinlere,yağ asitlerine (en önemlisi 10-hidroksidekanoik) ve vitaminlere atfedilir (Martinello ve Mutinelli, 2021). Araştırmalar arı sütü proteinlerinin hidrolizi ile elde edilen di- ve tripeptitler de, özellikle hidrojen peroksit temizleme konusunda antioksidan özellikler göstermiştir. Benzer şekilde, MRJP'ler bir 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), radikal temizleme yeteneği göstermiş ve DNA'yı oksidatif hasara karşı korumuştur. Arı sütünün antioksidan etkileri, pro-oksidan aktiviteye sahip çeşitli zararlı uyarılara maruz kalan karaciğer ve böbrek dokularında gösterilmiştir. Arı sütü, lipid peroksidasyonunun derecesini azaltmış ve glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi temel antioksidan enzimlerin aktivitelerini iyileştirmiştir. Transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) aktivasyonu, arı sütünün antioksidan aktivitesinin altında yatan en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmiştir. Nrf2, hücrel redoks dengesini düzenler ve oksidatif stres tepkisi ve ilaç detoksifikasyonunda yer alan genlerin ifadesini kontrol ederek toksik ve oksidatif hakaretlere karşı koruma sağlar (Chi vd.,2021). RJ'nin fenolik bileşenlerinin gen düzeyinde gözlemlenen Nrf2 ekspresyonunun indüklenmesinden muhtemelen sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

3.4. Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesi

Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı artan direncinin yarattığı sorun nedeniyle, mikroorganizmaların direnç geliştiremeyeceği gelişmiş etki mekanizmalarına sahip yeni antibiyotiklere acil ihtiyaç vardır. Arı sütü antimikrobiyal

peptitler (AMP'ler) içermektedir. Katyonik AMP'ler çeşitli mikroorganizmaların negatif yüklü zarlarıyla etkileşime girer ve zar elektrokimyasal potansiyellerini değiştirir, bu da en sonunda zar bütünlüğünün bozulması nedeniyle bakteriyel ölümle sonuçlanır (Fratin vd., 2016). Arı sütünde bulunan temel AMP'ler, royalisin gibi sistein açısından zengin peptitler olan defensinlerdir. Royalisin, arı sütündeki toplam protein içeriğinin %6,5'ini oluşturan amfipatik bir peptittir (Bilikova vd., 2015). Ayrıca, royalisin, Asya bal arısı *Apis cerana cerana*'nın arı sütünden izole edilip saflaştırılan güçlü bir antimikrobiyal peptittir. Bu peptit, *Escherichia coli* BL21'de glutatyon S-transferaz (GST) ile birleştirilerek elde edilmiştir ve Gram-pozitif bakteriler olan *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus* ve *Staphylococcus aureus*'u inhibe edebilme yeteneğine sahiptir (Leiva-Sabadini vd., 2021). Royalisin'e ek olarak, 10-HDA arı sütünün antibakteriyel aktivitesine katkıda bulunur. 10-HDA, hayvanlara ve insanlara özgü patojenlere karşı belirgin bakterisidal (bakteri öldürücü) aktivite göstermiştir. Bu patojenler arasında çeşitli *Staphylococcus* suşları (*S. aureus*, *S. alactolyticus*, *S. intermedius* B, *S. xylosus* ve *S. cholearasuis*), *Vibrio parahaemolyticus* ve hemolitik *Escherichia coli* bulunmaktadır. Royalisin ve 10-HDA'nın antibakteriyel aktivitesi hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteri türlerinde bildirilmiştir. Jelleinler, arı sütünde bulunan antimikrobiyal bir başka peptit ailesidir. Jellein-I-III, maya, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Ancak, jellein-IV'te herhangi bir antimikrobiyal aktivite tespit edilmemiştir (Lima vd., 2024). Jellein-I'de bulunan amino asit dizilimi, onun antimikrobiyal aktivitesi için hayati önemdedir ve dizilimdeki ilk prolin amino asidinin varlığı, jellein-I'in diğer jelleinlere kıyasla daha yüksek etkinliğe sahip olmasının temel nedenidir (Kim vd., 2019). Ana arı sütü proteinleri MRJP'ler (2–5 ve 7), Gram negatif *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir. MRJP 2 ve 4

antimikrobiyal ajanlar olarak etki eder ve bakterilere (Gram pozitif ve Gram negatif), mantarlara ve mayalara karşı geniş bir aktivite yelpazesine sahiptir. Rekombinant MRJP-2 ve MRJP-4, hücre duvarının yapısına zarar veren mantar, maya ve bakterilerin hücre duvarına bağlanarak mikroorganizmaları öldürebilir (Park vd.,2019)

3.5. Arı sütünün Nöroprotektif Etkisi

Arı sütü uygulaması, bal arılarının öğrenme, hafıza yeteneklerini, bilişsel eksikliklerini ve uzun ömürlülüğünü iyileştirme potansiyeline sahiptir (Shi vd., 2018). Arı sütü alımı, postmenopozal hastalarda Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar üzerinde, kolesterolü ve amiloid-beta birikimini azaltarak, kolinerjik yanıtı, östrojen seviyesini artırarak ve ayrıca kan-beyin bariyerini ve otonom sinir sistemlerini iyileştirerek etkilidir (Pan vd.,2019;You vd., 2018). Arı sütünün merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkisinin, beyin dokusunun hasar ve ölüm derecesini azalttığı doğrulanmıştır ve 10-HDA nöronların oluşumuna yardımcı olmaya katkıda bulunur (Mohamed vd.,2015). Ayrıca, 10-HDA oligodendrositlerin, astrositlerin üretimini inhibe edebilir ve nöronların nöral kök hücrelerden farklılaşmasını uyarır (Hottori d.,2007). Arı sütü, vücut ağırlığını, kandaki lipid seviyesini, amiloid-beta, asetil-kolinesteraz ve MDA seviyesini azaltırken, beyin dokularındaki kolin asetiltransferaz ve SOD seviyelerini artırarak kolesterolle beslenen tavşanların davranışsal eksikliklerini ve beyin görüntü yapısını önemli ölçüde iyileştirir (Zhang vd.,2019). Arı sütünden izole edilen AMP ve AMP N1-oksit gibi aktif bileşenlerin, feokromositoma (PC12) hücre hatlarında nöral farklılaşmayı indüklediği ve sinir progenitör hücrelerinden astrosit oluşumunu sağladığı bildirilmiştir (Hottori vd.,2019).

3.6. Arı Sütünün Yaşlanma Karşıtı Etkisi

Yaşlanma, fiziksel işlevde kademeli bir düşüşle ilişkili olan doğal ve kaçınılmaz bir yaşam sürecidir. Arı sütü arıların yaşam süresini uzattığı bilinmektedir ve bu etkinin, büyük ölçüde içerdiği royalaktin proteini ile antioksidan özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Koya-Miyata vd., 2004). Honda ve arkadaşlarının (2011) yaptığı bir çalışmada, arı sütünün uzun ömürlülüğü teşvik eden Royalaktin maddesinin, *Drosophila melanogaster* gibi bazı böcek türleri ile böcek olmayan *Caenorhabditis elegans* gibi nematodlarda epidermal büyüme faktörü (EGF) yoluyla yaşam süresini uzattığını bildirmiştir. Ayrıca 10-HDA'nın *C. elegans*'ın ömrünü, insülin benzeri sinyal (ILS) yolunun azaltılması yoluyla uzattığı ve yaşam süresini, besin kısıtlaması sinyalleme ile rapamisin hedefi (TOR) bileşenleri aracılığıyla artırdığı bildirilmiştir (Honda vd., 2015). Arı sütünün UV ışınlarına karşı cildi koruduğu ve ışığa bağlı yaşlanmayı geciktirdiği rapor edilmiştir (Park vd., 2011)

3.7. Arı Sütünün Fertiliteye Etkisi

Arı sütü üreme sisteminde sperm kalitesini artırır, hormonları dengeler, folikül gelişimini destekler, adet düzeni ve libido artışına sebep olur (Abdelnour, vd., 2020). Östrojen, östrojen reseptörü (ER) aracılığıyla hem dişi hem de erkek üreme sistemlerinin gelişimi, farklılaşması ve işlevi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Arı sütü uygulanması, üreme sistemi üzerindeki östrojenik etkileriyle doğurganlık parametrelerini iyileştirmek için olgunlaşmamış dişi sıçanlarda foliküler büyümeyi ve yumurtalık hormonlarını destekler. Arı sütünden elde edilen 10-hidroksi-trans-2-dekenoik asit (10-HDA), 10-hidroksidekenoik asit, trans-2-dekenoik asit ile 24-metilenkolesterol adlı bir sterolün, olgunlaşmamış sıçanlarda östrojenik etki gösterdiği belirlenmiştir (Liu vd., 2020). Arı sütü

verilen infertil erkeklerde sperm hareketliliği ile birlikte luteinize edici hormon ve testosteron gibi erkeklik hormonlarının düzeyinde artış gözlemlenmiştir. Arı sütünün testosteron ve 17β -estradiol dahil olmak üzere diğer ekzojen steroid hormonlarına benzer östrojenik aktiviteye sahiptir (Shi vd.,2019). Uzun süreli RJ tüketimi, yaşa bağlı olarak azalan üreme aktivitesini durdurarak erkek hamsterlarda testosteron ve sperm üretimini artırmaktadır (Ahmad vd.,2020). Bir çalışmada RJ'nin sperm hareketliliğini, morfolojisini ve testosteron seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Peivandi vd.,2022).

4. SONUÇ

Fonksiyonel bir gıda olan arı sütü, insan sağlığının korunmasında aktif bir rol oynayan arı sütü proteinleri, lipitler, fenoller ve flavonoidler gibi başlıca aktif bileşenler açısından zengindir. Arı sütü anti-inflamatuar, anti-kanser, bağışıklık düzenleme, hafıza düzenleme ve diğer yönlerdeki etkileri kanıtlanmış olsa da, bazı potansiyel işlevleri olup olmadığı hala bilinmemektedir. Çok sayıda biyoaktif bileşik tanımlanmış olmasına rağmen, gizli biyoaktif bileşiklerin ve bunların işlevlerinin tanımlanması, çıkarılması ve izole edilmesi konusunda gelecekte çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik uygulamalarda alternatif ilaç olarak arı sütünden biyoaktif bileşiklerin kullanımı henüz uygulanmamıştır, bu nedenle, umut verici sağlık yararları elde etmek için gerekli olan etkinliği, güvenliği, kesin miktarı ve kaliteyi kanıtlamak için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdelnour, S. A., Abd El-Hack, M. E., Alagawany, M., Taha, A. E., Elnesr, S. S., Abd Elmonem, O. M., & Swelum, A. A. (2020). Useful impacts of royal jelly on reproductive sides, fertility rate and sperm traits of animals. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 104(6), 1798-1808.
- Abotaleb, M., Samuel, S.M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., Büsselberg, D. (2019)Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers* , 11, 28.
- Adaškevičiūtė, V., Kaškonienė, V., Kaškonas, P., Barčauskaitė, K., Maruška, A. (2019). Comparison of physicochemical properties of Biomolecules bee pollen with other bee products. *Biomolecules*, 9(12), 819.
- Ahmad, S.i Campos, M.G., Fratini, F., Altaye, S.Z., Li, J. (2020).New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Mol. Sci.* 21, 382.
- Albalawi, A.E., Althobaiti, N.A., Alrdahe, S.S., Alhasani, R.H., Alaryani, F.S., BinMowyna, M.N. (2022).Antitumor Activity of Royal Jelly and Its Cellular Mechanisms against Ehrlich Solid Tumor in Mice. *BioMed. Res. Int.* 7233997.
- Alu'datt, M. H., Al-u'datt, D. A., Rababah, T., Gammoh, S., Alrosan, M., Bani-Melhem, K., Abubaker, M. (2024). Recent research directions on functional royal jelly: highlights prospects in food, nutraceutical and pharmacological industries. *Crit Rev Food Sci Nut.* 1-14.

- Bagameri, L., Baci, G. M., Dezmirean, D. S. (2022). Royal jelly as a nutraceutical natural product with a focus on its antibacterial activity. *Pharmaceutics*, 14(6), 1142.
- Bărnăuțiu, L. I., Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D. S., Mihai, C. M., & Bobiș, O. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of Royal Jelly-REVIEW. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), 67-67.
- Bhosale, P.B., Ha, S.E., Vetrivel, P., Kim, H.H., Kim, S.M., Kim, G.S. (2020). Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: A narrative review. *Transl. Cancer Res.* 9, 7619–763.
- Bílikova, K., Huang, S.C., Lin, I.P., Šimuth, J., Peng, C.C. (2015). Structure and antimicrobial activity relationship of royalisin, an antimicrobial peptide from royal jelly of *Apis mellifera*. *Peptides*, 68, 190–196.
- Botezan, S., G. M. Baci, L. Bagameri, C. Pașca, and D. S. Dezmirean. (2023). Current status of the bioactive properties of royal jelly: A comprehensive review with a focus on its anticancer, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Molecules*, 28 (3),1510.
- Cebi, N., Bozkurt, F., Yilmaz, M.T., Sagdic, O. (2020). An evaluation of FTIR spectroscopy for prediction of royal jelly content in hive products. *J. Apic. Res.* 59, 146–155.
- Chi, X., Liu, Z., Wang, H., Wang, Y., Wei, W., Xu, B. (2021). Royal jelly enhanced the antioxidant activities and modulated the gut microbiota in healthy mice. *J. Food Biochem.* 45, e13701
- Collazo, N., M. Carpena, B. Nunez-Estevez, P. Otero, J. Simal-Gandara, and M. A. Prieto. (2021). Health promoting

properties of bee royal jelly: Food of the queens. *Nutrients* 13 (2),543.

El-Guendouz, S., Machado, A. M., Aazza, S., Lyoussi, B., Miguel, M. G., Mateus, M. C., & Figueiredo, A. C. (2020). Chemical characterization and biological properties of royal jelly samples from the Mediterranean area. *Natural Product Communications*, 15(2), 1934578X20908080.

Erem, C., Deger, O., Ovali, E., Barlak, Y. (2006). The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine*, 30, 175-183.

Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., Felicioli, A. Royal Jelly: (2016).An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiol. Res.* 192, 130–141.

Guo, J., Wang, Z., Chen, Y., Cao, J., Tian, W., Ma, B., Dong, Y. (2021).Active Components and Biological Functions of Royal Jelly. *J. Funct. Foods.* 82, 104514.

Han, B., Li, C., Zhang, L., Fang, Y., Feng, M., & Li, J. (2011). Novel royal jelly proteins identified by gel-based and gel-free proteomics. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(18), 10346-10355.

Han, B., Fang, Y., Feng, M., Lu, X., Huo, X., Meng, L., Li J. (2014). In-depth phosphoproteomic analysis of royal jelly derived from western and eastern honeybee species. *J Proteome Res.*13 (12) pp. 5928-5943.

Hattori, N., Nomoto, H., Mishima, S., Inagaki, S., Goto, M., Sako, M. (2006). Furukawa, S. Identification of AMP N1-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70, 897–906.

- Hattori, N.; Nomoto, H.; Fukumitsu, H.; Mishima, S.; Furukawa, S. (2007). Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomed. Res.* 28, 261–266.
- Honda, Y., Araki, Y., Hata, T., Ichihara, K., Ito, M., Tanaka, M., & Honda, S. (2015). 10-Hydroxy-2-decenoic acid, the major lipid component of royal jelly, extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through dietary restriction and target of rapamycin signaling. *Journal of Aging Research*, 2015(1), 425261.
- Honda, Y., Fujita, Y., Maruyama, H., Araki, Y., Ichihara, K., Sato, A., ... & Honda, S. (2011). Lifespan-extending effects of royal jelly and its related substances on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *PloS one*, 6(8), e23527.
- Kim, B.Y., Lee, K.S., Jung, B., Choi, Y.S., Kim, H.K., Yoon, H.J., Gui, Z.-Z., Lee, J., Jin, B.R. (2019). Honeybee (*Apis cerana*) major royal jelly protein 4 exhibits antimicrobial activity. *J. Asia-Pac. Entomol.* 22, 175–182
- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., Musik, I. (2018). Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2018, 7074209.
- Koya-Miyata, S., Okamoto, I., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M. (2004). Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Biosci Biotechnol Biochem.* 68(4), 767-773.

- Kunugi, H., Mohammed Ali, A. (2019). Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: from animal models to humans. *Int J Mol Sci.* 20(19), 4662.
- Leiva-Sabadini, C., Alvarez, S., Barrera, N.P., Schuh, C.M.A.P., Aguayo, S. (2021). Antibacterial Effect of Honey-Derived Exosomes Containing Antimicrobial Peptides against Oral Streptococci. *Int. J. Nanomed.* 16, 4891–4900.
- Lima, W.G., Brito, J.C.M., Verly, R.M., Lima, M.E. (2024). Jelleine, a Family of Peptides Isolated from the Royal Jelly of the Honey Bees (*Apis mellifera*), as a Promising Prototype for New Medicines: A Narrative Review. *Toxins.* 16, 24.
- López-Gutiérrez, N., del Mar Aguilera-Luiz, M., Romero-González, R., Vidal, J. L. M., Frenich, A. G. (2014). Fast analysis of polyphenols in royal jelly products using automated TurboFlow™-liquid chromatography–Orbitrap high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 973, 17-28.
- Maghsoudlou, A.; Mahoonak, A.S.; Mohebodini, H.; Toldra, F. Royal Jelly: Chemistry, Storage and Bioactivities. *J. Apic. Sci.* 2019, 63, 17–40
- Malkoç, M., Us Altay, D., Alver, A., Ersöz, Ş., Şen, T. M., Kural, B. V., Uydu, H. A. (2018). The effects of royal jelly on the oxidant-antioxidant system in rats with N-methyl-N-nitrosourea-induced breast cancer. *Turk J Biochem.* 43(2), 176-183.
- Martinello, M., Mutinelli, F. Antioxidant Activity in Bee Products: A Review. (2021) *Antioxidants*, 10, 71.
- Mohamed, A.A.-R., Galal, A.A., Elewa, Y.H. (2015). Comparative protective effects of royal jelly and

- cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Acta Histochem.* 117, 649–658.
- Murat, E. 2020. Effect of harvesting period on chemical and bioactive properties of royal jelly from Turkey. *Eur Food Sci Eng.* 1 (1), 9–12.
- Nabas, Z., Haddadin, M.S.Y., Haddadin, J., Nazer, I.K. (2014). Chemical composition of royal jelly and effects of synbiotic with two different locally isolated probiotic strains on antioxidant activities. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 64, 171–180
- Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2003). Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life sci.* 73(16), 2029-2045.
- Orsolić N, Knezević A, Sver L, Terzić S, Hackenberger BK, Basić I. (2003). Influence of honey bee products on transplantable murine tumours. *Vet Comp Oncol.* 1, 216–226.
- Oršolić, N., Jazvinščak Jembrek, M. (2024). Royal jelly: biological action and health benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 25(11), 6023.
- Pan, Y., Xu, J., Jin, P., Yang, Q., Zhu, K., You, M., Chen, M., Hu, F. (2019). Royal Jelly Ameliorates Behavioral Deficits, Cholinergic System Deficiency, and Autonomic Nervous Dysfunction in Ovariectomized Cholesterol-Fed Rabbits. *Molecules*, 24, 1149.
- Park, H.M., Hwang, E., Lee, K.G., Han, S.M., Cho, Y., Kim, S.Y. (2011). Royal jelly protects against ultraviolet B-induced photoaging in human skin fibroblasts via enhancing collagen production. *J Med Food.* 14: 899-906.

- Park, M.J., Kim, B.Y., Park, H.G., Deng, Y., Yoon, H.J., Choi, Y.S., Lee, K.S., Jin, B.R. (2019). Major royal jelly protein 2 acts as an antimicrobial agent and antioxidant in royal jelly. *J. Asia-Pac. Entomol.* 22, 684–689.
- Peivandi, S., Khalili Savadkouhi, S., Abbasi, Z., Zamaniyan, M., Gordani, N., & Moradi, S. (2022). Effect of royal jelly on sperm parameters and testosterone levels in infertile men. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 31(206), 43-52.
- Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of Functional Foods*, 4(1), 39–52.
- Ramanathan, A.N.K.G.; Nair, A.J.; Sugunan, V.S. (2018). A review on royal jelly proteins and peptides. *J. Func. Foods*. 44, 255–264.
- Shi, J.-L., Liao, C.-H., Wang, Z.-L., Wu, X.-B. (2018). Effect of royal jelly on longevity and memory-related traits of *Apis mellifera* workers. *J. Asia-Pac. Entomol.* 21, 1430–1433.
- Sidor, E., Miłek, M., Zagula, G., Bocian, A., & Dzuga, M. (2021). Searching for differences in chemical composition and biological activity of crude drone brood and royal jelly useful for their authentication. *Foods*, 10(9), 2233.
- Sugiyama, T., Takahashi, K., Kuzumaki, A., Tokoro, S., Neri, P., Mori, H. (2013). Inhibitory mechanism of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid (royal jelly acid) against lipopolysaccharide- and interferon- β -induced nitric oxide production. *Inflammation*, 36, 372-378.
- Xue, X., Wu, L., Wang, K. (2017). Chemical Composition of Royal Jelly. In *Bee Products—Chemical and Biological*

- Properties; Alvarez-Suarez, J.M., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 181–190.
- You, M., Pan, Y., Liu, Y., Chen, Y., Wu, Y., Si, J., Wang, K., Hu, F. (2018). Royal jelly alleviates cognitive deficits and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis. *Front. Aging Neurosci.* 10, 42.
- You, M.M., Chen, Y.F., Pan, Y.M., Liu, Y.C., Tu, J., Wang, K., Hu, F.L. (2018). Royal Jelly Attenuates LPS-Induced Inflammation in BV-2 Microglial Cells through Modulating NF- κ B and p38/JNK Signaling Pathways. *Mediat. Inflamm.* 2018, 7834381.
- Yu, X., Tu, X., Tao, L., Daddam, J., Li, S., Hu, F. (2023). Royal Jelly fatty acids: Chemical composition, extraction, biological activity, and prospect. *Journal of Functional Foods* 111, 105868.
- Yukunc, G.O. (2020). Royal Jelly: Proteins and Peptides. *J. Apitherapy Nat.* 2, 59–70.
- Zhang, X., Yu, Y., Sun, P., Fan, Z., Zhang, W., Feng, C. (2019). Royal jelly peptides: Potential inhibitors of beta-secretase in N2a/APP695swe cells. *Sci. Rep.* , 9, 168

ARI ZEHİRİ (APİTOKSİN): KİMYASAL YAPISI, BİYOLOJİK ETKİLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Yakup KARA¹

1. GİRİŞ

Arılar, ekosistemlerin devamlılığında kritik rol oynayan canlılar olup yalnızca polinasyon faaliyetleri ile değil, ürettikleri biyolojik ürünlerle de insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ürünlerden biri olan arı zehri (*apitoksin*), arıların kendilerini savunmak amacıyla kullandığı karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Özellikle *Apis mellifera* türü bal arılarının ürettiği zehir, tarihsel süreçte geleneksel tedavi yaklaşımlarında ve modern tıpta terapötik ajan olarak kullanılmıştır.

Arı zehri, antik çağlardan itibaren çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Mısır, Çin, Yunan ve Roma medeniyetlerinde arı sokmalarıyla gerçekleştirilen tedaviler, özellikle romatizmal ve kas-iskelet sistemi hastalıkları için yaygın olarak uygulandığı bildirilmiştir (Kwon vd., 2001). Geleneksel tıpta arı zehri, akupunktur noktalarına doğrudan uygulama şeklinde kullanılarak “*Bee Venom Acupuncture*” olarak adlandırılan özel bir yöntem haline gelmiştir (Lee ve Bae, 2016).

Moleküler düzeyde oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan arı zehri, düşük molekül ağırlıklı peptitler (melittin, apamin, adolapin vb.), enzimler (fosfolipaz A2, hiyalüronidaz), biyojen aminler ve diğer farmakolojik açıdan aktif molekülleri

¹ Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, yaakupkara@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3121-5023.

içermektedir. Bu bileşenler, hücresel düzeyde inflamasyon, ağrı, immün yanıt ve hatta apoptoz mekanizmalarını etkileyerek çeşitli biyolojik aktivitelere neden olabilmektedir (Oršolić, 2012).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, arı zehrinin yalnızca geleneksel uygulamalarla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda modern farmakolojik yaklaşımlarla desteklenen bilimsel bir temele oturtulduğunu göstermektedir. Özellikle antikanser, antienflamatuvar, analjezik ve immünomodülatör etkileri üzerine yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, bu doğal bileşiğin terapötik potansiyelini ortaya koymaktadır (Wehbe vd., 2019).

Arı zehrinin etkili olabilmesi, içeriğindeki aktif moleküllerin sinerjistik etkileşimine bağlıdır. Bu moleküller, hedef dokulara ulaşarak hücre zarlarında yapısal bozulmalara yol açabilir; sinyal iletim yollarını etkileyebilir ve bağışıklık sisteminin aktivitesini modüle edebilir. Ancak bu etkilerin ortaya çıkışı, kullanılan doz, uygulama şekli, bireyin fizyolojik durumu ve arı zehrinin kaynağı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Lee ve Bae, 2016; Habermann, 1972).

Bu kitap bölümünde, arı zehrinin kimyasal bileşimi, biyolojik ve farmakolojik etkileri, apiterapi alanındaki kullanımı, klinik çalışmalarla desteklenen uygulamaları ve geleneksel kullanımı ele alınacaktır. Ayrıca, zehrin moleküler etkileri biyokimyasal temelde açıklanmaya çalışılarak modern tedavi yaklaşımlarına entegrasyonu değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. KİMYASAL BİLEŞİMİ

Arı zehri, başta *Apis mellifera* olmak üzere bal arılarının zehir bezlerinden salgılanan, renksiz ve keskin kokulu, su bazlı kompleks bir biyolojik sekresyondur. Kimyasal bileşimi, hem düşük moleküllü biyolojik peptitler hem de yüksek molekül

ağırlıklı enzimler olmak üzere çok sayıda aktif bileşeni kapsamaktadır. Bu bileşenler, farmakolojik etkilerin temelini oluşturmakta ve çoğu zaman sinerjistik etkileşimler göstermektedir (Dotimas ve Hider, 1987; Wehbe vd., 2019).

2.1. Ana Peptid ve Proteinler

Melittin, arı zehrinin en bol bulunan bileşeni olup toplam kuru ağırlığın yaklaşık %40–60'ını oluşturur. 26 amino asitten oluşan bu amfipatik peptid, hücre zarlarında porlar oluşturarak hücrel geçirgenliği bozar. Melittin, hem litik etkisiyle hücre ölümünü tetikleyebilir hem de sinyal iletim yollarını etkileyerek anti-inflamatuvar aktivite gösterebilir (Habermann, 1972; Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007).

Apamin, 18 amino asitli nörotoksik bir peptiddir. Özellikle küçük iletkenliğe sahip potasyum kanallarını (SK kanalları) bloke etme özelliğiyle sinir sistemi üzerinde etkili olur. Nöroprotektif, nöromodülatör ve nöroinflamasyonu baskılayıcı etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Park vd., 2020).

Adolapin, siklooksijenaz (COX) inhibitörü olarak işlev görür ve bu yönüyle analjezik ve anti-inflamatuvar potansiyele sahiptir. Aynı zamanda serotonin aktivitesini etkileyerek ağrı algısını modüle edebilir. Histamin benzeri etki gösteren peptitler de zehirde düşük miktarlarda yer alır ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olabilir (Moreno ve Giralt, 2015).

2.2. Enzimatik Bileşenler

Arı zehrinde yer alan enzimlerin başında fosfolipaz A2 (PLA2) gelmektedir. Bu enzim, hücre zarındaki fosfolipidleri hidrolize ederek araşidonik asit ve lizofosfatidik asit gibi inflamatuvar medyatörlerin oluşumuna yol açar. PLA2 aynı zamanda alerjik yanıtları tetikleyici özelliktedir ve bazı bireylerde immün aşırı duyarlılıklara neden olabilir (Lee ve Bae, 2016).

Hyalüronidaz, bağ dokusunun ana bileşeni olan hyalüronik asidi parçalayarak zehrin çevre dokulara yayılmasını kolaylaştırır. Bu yüzden “yayılma faktörü” olarak da adlandırılır. Toksinlerin sistemik etkilerini artırmada önemli rol oynar (Habermann, 1972).

2.3. Diğer Biyolojik Bileşenler

Arı zehri, yukarıda belirtilen ana moleküllerin dışında, biyojen aminler (histamin, dopamin, norepinefrin), amin asitler, şekerler, fosfolipitler ve iz miktarda mineraller içerir. Bu moleküller genellikle vasküler tonus, inflamasyon ve ağrı algısı üzerinde dolaylı etkilere sahiptirler (Wehbe vd., 2019).

2.4. Kompozisyonu Etkileyen Faktörler

Arı zehrinin kimyasal bileşimi; arının türüne, yaşına, mevsime, coğrafi bölgeye, beslenme şekline ve hatta koloni sağlığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ayrıca zehrin toplanma yöntemi de (elektriksel uyarım vs. manüel yöntemler) içeriği doğrudan etkileyebilir (Scaccabarozi vd., 2021; Kasozi vd., 2020; Çaprazlı ve Kekeçoğlu, 2021). Bu nedenle terapötik kullanımlar için standartlaştırılmış zehir ekstraktlarının kullanılması önemlidir.

3. FARMAKOLOJİK VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Arı zehri, çok sayıda biyolojik hedefi etkileyebilen kompleks yapısı sayesinde farklı farmakolojik etkiler göstermektedir. Özellikle anti-inflamatuvar, antikanser, analjezik, immünomodülatör ve nöroprotektif etkileri, hem in vitro hem de in vivo deneysel çalışmalarda mevcuttur. Bu etkiler, büyük ölçüde melittin, apamin, fosfolipaz A2 gibi majör bileşenlerin moleküler düzeydeki etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır (Shi vd., 2022; Carpena vd., 2020; Kim vd., 2021).

3.1. Anti-inflamatuvar Etki

Arı zehrinin en belirgin farmakolojik etkilerinden biri anti-inflamatuvar özelliğidir. Melittin, NF- κ B ve MAPK gibi proinflamatuvar sinyal yollarını inhibe ederek sitokin salımını baskılar. Bu etki, özellikle romatoid artrit, osteoartrit ve atopik dermatit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir (Shi vd., 2022; Carpena vd., 2020; Kim vd., 2021).

PLA2 ise hem inflamatuvar hem de immün yanıtı tetikleyici etkiler gösterebilir. Ancak düşük dozlarda immün regülasyon sağlayarak otoimmün hastalıklarda terapötik etki gösterebilir. Bu denge, doza ve bağlamına bağlı olarak değişmektedir (Von Allmen vd., 2009).

3.2. Antikanser Etki

Melittin, hücre zarında porlar oluşturarak veya mitokondriyal zar bütünlüğünü bozarak apoptotik yollardan hücre ölümüne neden olabilir. Bu etkisi, çeşitli kanser hücre hatlarında (meme, karaciğer, prostat, akciğer vb.) gösterilmiştir. Ayrıca melittin, tümör mikrositesindeki inflamatuvar ortamı baskılayarak metastazı önleyici etki de gösterebilir (Lyu vd., 2019).

Bununla birlikte arı zehrinin doğrudan tümöre enjekte edilmesi ya da nanoparçacıklarla hedeflenmiş olarak kullanılması gibi yeni ilaç taşıma sistemleri geliştirilmekte ve bu alandaki klinik uygulamalara yönelik araştırmalar artmaktadır (İlhan vd., 2024).

3.3. Analjezik ve Antinörositotoksik Etkiler

Adolapin ve apamin başta olmak üzere bazı peptitler sinir sistemi üzerinde etkilidir. Apamin'in SK kanallarını inhibe etmesi sinaptik plastisiteyi ve öğrenme/memory mekanizmalarını etkileyebilir. Ayrıca mikrogliya aktivasyonunu baskılayarak nöroinflamasyonu azaltabilir (Park vd., 2020; Santos vd., 2021;

Ullah vd., 2023). Arı zehri, sinir hasarı kaynaklı ağrı (nöropatik ağrı) modellerinde de analjezik etki gösterebilir.

3.4. İmmünomodülatör Etkiler

Arı zehri bileşenleri, hem immün stimülatör hem de immün baskılayıcı etkiler gösterebilir. Dendritik hücre aktivasyonu, T hücre regülasyonu ve sitokin profilinin modülasyonu gibi mekanizmalarla bağışıklık sistemini yeniden dengeleyebilir. Özellikle alerjik hastalıklar, astım ve multipl skleroz gibi hastalıklarda fayda sağlayabileceği bildirilmektedir (Hwang vd., 2015).

3.5. Nörolojik Hastalıklarda Arı Zehri Kullanımı

Son yıllarda arı zehrinin, başta Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz (MS) ve nöropatik ağrı gibi nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar hastalıklar üzerindeki etkileri yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu etkiler, özellikle apamin, melittin ve PLA2 gibi bileşenlerin sinir hücreleri üzerindeki düzenleyici mekanizmalarına dayanmaktadır.

3.5.1. Parkinson Hastalığı

Preklinik çalışmalarda melittin ve PLA2'nin dopamin nöronlarını dejenerasyondan koruduğu, mikrogliya aktivasyonunu baskıladığı ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Kim vd., 2019). Apamin'in SK potasyum kanallarını inhibe etmesi, nöronal uyarılabilirliği artırarak motor semptomları iyileştirebilir. Ayrıca hayvan modellerinde, arı zehri enjeksiyonlarının motor koordinasyon üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Kim vd., 2020).

3.5.2. Multipl Skleroz

MS, otoimmün kaynaklı nöroinflamatuvar bir hastalık olup, arı zehri bileşenlerinin immün modülatör etkileri nedeniyle apiterapi uygulamalarıyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle melittin ve PLA2'nin regülatör T hücreleri (Treg) artırdığı ve Th1/Th17

inflamatuvar yanıtlarını azalttığı bildirilmiştir (Von Allmen vd., 2009). Bu etkiler, miyelin yıkımını azaltmakta ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmakta rol oynayabilir.

3.5.3. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığında, beta-amiloid birikimi ve nöroinflamasyon önemli patolojik süreçlerdir. Melittin'in amiloid- β toksisitesini azaltabileceği, ayrıca mikrogial inflamasyonu baskılayarak sinaptik plastisiteyi destekleyebileceği bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (Nguyen ve Lee, 2021). Ancak Alzheimer üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olup daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.5.4. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı durumlarında arı zehrinin analjezik etkisi hem merkezi hem periferik düzeyde etkilidir. Melittin ve adolapin, prostaglandin ve nitrik oksit düzeylerini düşürerek inflamasyon kaynaklı ağrıyı hafifletebilir. Apamin'in sinaptik modülasyonu da sinir hassasiyetini azaltabilir (Kurek-Górecka vd., 2020; Gu vd., 2020).

3.5.5. Klinik Bulgular ve Sınırlamalar

Nörolojik hastalıklar üzerine yapılan hayvan çalışmaları umut vaat etse de, insanlarda yapılan klinik araştırmalar henüz sınırlıdır. Bazı açık etiketli çalışmalar ve vaka serileri MS, alzheimer hastalığı ve nöropatik ağrılarda semptomatik iyileşme bildirirse de, büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar gerekliliği sürmektedir. Ayrıca, arı zehrinin nörotoksik potansiyeli ve alerjik reaksiyon riski nedeniyle dikkatli dozaj ve hasta seçimi kritik öneme sahiptir.

4. APİTERAPİ VE KLİNİK UYGULAMALAR

Apiterapi, arı ürünlerinin tıbbi amaçlarla kullanılması anlamına gelir ve bu, arı zehri, bal, polen, propolis ve arı sütü gibi ürünleri kapsar. Arı zehri, özellikle geleneksel tedavi yöntemlerinde uzun bir geçmişe sahiptir ve son yıllarda modern tıp alanında da giderek daha fazla ilgi görmektedir. Arı zehrinin farmakolojik etkileri, anti-inflamatuvar, analjezik, antioksidan, ve antimikrobiyal özellikleriyle öne çıkmaktadır. Arı zehrinin apiterapi alanındaki klinik uygulamaları, başta romatizmal hastalıklar, nörolojik hastalıklar, ağrı yönetimi ve dermatolojik tedaviler olmak üzere geniş bir yelpazeye yayılmaktadır.

4.1. Romatizmal ve İnflamatuvar Hastalıklar

Arı zehrinin en yaygın kullanıldığı alanlardan biri romatizmal hastalıklardır. Bu hastalıklar arasında osteoartrit (OA) ve romatoid artrit (RA) gibi eklem iltihapları bulunmaktadır. Arı zehri, bu hastalıkların tedavisinde hem topikal uygulama hem de enjeksiyon yoluyla kullanılmaktadır. Arı zehrinin melittin ve phospholipase A2 (PLA2) gibi bileşenleri, eklemdaki inflamasyonu ve ağrıyı azaltmada etkili olabilir. Bu bileşenler, prostaglandin üretimini inhibe ederek inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir (Lee vd., 2005; Altaf ve Iqbal, 2023).

Özellikle apiterapi uygulamaları artrit tedavisinde, hastaların ağrı seviyelerini azaltma ve hareket kabiliyetlerini iyileştirme konusunda umut vaat etmektedir. Ancak, bu tedavilerin etkileri kişiden kişiye değişebilir ve daha fazla klinik çalışma gereklidir.

4.2. Nörolojik Hastalıklar ve Apiterapi

Arı zehrinin nörolojik hastalıklar üzerindeki etkileri, son yıllarda artan bir şekilde araştırılmaktadır. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz (MS) gibi nörolojik

hastalıkların tedavisinde arı zehrinin potansiyel terapötik kullanımları üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Melittin, apamin ve phospholipase A2 gibi bileşenlerin, nöroinflamasyonun azaltılması, hücre hasarının engellenmesi ve sinaptik plastisite'nin arttırılması gibi etkileri olabileceği bildirilmiştir (Kim vd., 2019).

Arı zehri tedavisi, nörolojik hastalıkların tedavisinde nöroprotektif (sinir koruyucu) özellikler gösterdiği ve bazı hayvan modellerinde motor fonksiyonları iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Dantas vd., 2022). Ancak, bu tedavilerin insan üzerindeki etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla klinik araştırma gereklidir.

4.3. Epilepsi ve Arı Zehri

Epilepsi, beyindeki elektriksel aktivite bozukluklarından kaynaklanan bir nörolojik hastalıktır ve tedavisinde genellikle antiepileptik ilaçlar kullanılır. Arı zehrinin epilepsi tedavisindeki potansiyeli, bazı çalışmalarda araştırılmaya başlanmıştır. Melittin, epileptik nöbetleri engelleyebilecek özelliklere sahip olabilir. Yapılan bazı in vitro çalışmalar, melittin'in nörotransmitter salınımını düzenleyerek epileptik aktivitenin baskılanmasında rol oynayabileceğini göstermektedir (Soares-Silva vd., 2022). Bununla birlikte, epilepsi tedavisinde arı zehrinin klinik etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

4.4. Ağrı Yönetimi

Arı zehri, kronik ağrı tedavisinde de önemli bir potansiyele sahiptir. Nöropatik ağrı ve artrit ağrısı gibi durumlarda, arı zehrinin analjezik özellikleri kullanılabilir. Melittin ve Apamin, ağrı ile ilgili yolları etkileyen ve ağrı algısını azaltan moleküller olarak bilinmektedir. Melittin'in prostaglandin E2 üretimini inhibe etmesi ve nörotransmitterlerin etkisini

düzenlemesi, ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir (Sung ve Lee, 2021; Shi vd., 2022).

Apiterapi, ağrı yönetiminde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği gibi, bu tedavilerin modern tıp ile entegrasyonu, daha etkin sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Ancak, bu tedavilerin etkinliği ve yan etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

4.5. Dermatolojik Uygulamalar

Arı zehri, dermatolojik hastalıklar üzerinde de kullanılmaktadır. Arı zehri, psoriasis, egzama, akne ve sedef hastalığı gibi cilt rahatsızlıklarının tedavisinde potansiyel olarak faydalı olabilir. Melittin ve phospholipase A2 gibi bileşenlerin, ciltteki inflamasyonu azaltmaya ve kolajen üretimini teşvik etmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu özellikler, yara iyileşmesini hızlandırmak ve cilt hasarlarını onarmak için kullanılabilir (Kurek-Górecka vd., 2020).

Özellikle, arı zehrinin antibakteriyel ve antifungal özellikleri, dermatolojik enfeksiyonların tedavisinde de etkili olabilir (Isidorov vd., 2023). Bununla birlikte, bu tedavilerde arı zehrinin alerjik reaksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (Krishn vd., 2011).

5. GELENEKSEL KULLANIM VE KÜLTÜREL DEĞERLER

Arı zehri, tarihsel olarak çok eski zamanlardan beri halk tıbbında yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Antik Yunan, Mısır, Çin ve Roma gibi eski uygarlıklarda, arı zehrinin tedavi edici özelliklerinden yararlanılmıştır. Geleneksel kullanımda, arı zehri çoğunlukla ağrı yönetimi, inflamasyon ve yara iyileşmesi için kullanılmıştır. Bu kullanım, belirli hastalıkların tedavisinde doğrudan arı sokmasıyla veya arı zehrinin elde edilip hazırlanarak

topikal veya enjeksiyon yoluyla uygulanması şeklinde olmuştur. Ayrıca, şifalı arıcılık olarak bilinen geleneksel tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak arı zehrinin vücuda uygulanması da yaygındır.

Arı zehrinin, özellikle antik Mısır ve Yunan tıbbında büyük bir önemi vardı. Mısırlılar, arı zehrini iltihaplı hastalıklar, ağrı yönetimi ve cilt hastalıkları gibi bir dizi tedavi için kullanmışlardır. Özellikle, arı zehrinin ağrı kesici özellikleri, o dönemin tıp bilgisiyle uyumlu olarak kullanılmıştır. Hipokrat (MÖ 460–370), arı sokmalarının ağrıyı hafiflettiğini ve bazı iltihapları azalttığını belirtmiştir (Khalil vd., 2021).

Günümüzde, arı zehri hala bazı geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmaktadır. Özellikle Afrika, Asya ve Güney Amerika gibi bölgelerde, yerel halk arı sokmalarını doğrudan tedavi aracı olarak kullanmaktadır. Ayrıca, bu kültürlerde arılardan elde edilen bal ve propolis gibi diğer arı ürünleri de tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Bava vd., 2023).

Bununla birlikte, arı zehri tedavisi ve apiterapi uygulamaları, birçok ülkede alternatif bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin etkinliği, bilimsel açıdan daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan bir konu olmaktadır.

Son yıllarda, özellikle apiterapi uygulamaları, geleneksel kullanımların ötesine geçerek daha geniş bir kitleye ulaşmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da, arı zehri, klinik ortamlarda doğal tedavi yöntemleri arasında yer almaya başlamıştır. Arı zehrinin kronik ağrı yönetimi, anti-inflamatuar etkiler ve immunomodülasyon gibi faydaları üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, geleneksel kullanımın modern tıpta da geçerliliğini kazandığını göstermektedir (Hwang vd., 2015; Shi vd., 2022).

Arı zehrinin geleneksel kullanımında bazı zorluklar ve riskler bulunmaktadır. En büyük risklerden biri, arı sokmalarına

karşı oluşan alerjik reaksiyonlardır. Arı zehrine karşı aşırı duyarlılığı olan bireylerde anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar gelişebilir. Ayrıca, tedavi sırasında kullanılan zehir dozajı da çok önemlidir, çünkü aşırı dozda zehir, yan etkilere yol açabilir (Ullah vd., 2023). Bu sebeple, arı zehri tedavisi mutlaka uzman kişiler tarafından denetimli bir şekilde yapılmalıdır.

6. KLİNİK ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Arı zehri, son yıllarda klinik çalışmalara konu olan doğal ürünler arasında önemli bir yer kazanmıştır. Özellikle anti-inflamatuvar, nöroprotektif, immünomodülatör ve analjezik etkileri, insanlarda yapılan çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar hem sistematik derlemeler hem de randomize kontrollü klinik deneyler şeklinde artış göstermektedir.

6.1. Romatoid Artrit ve Osteoartrit Üzerine Klinik Bulgular

Romatoid artrit (RA) ve osteoartrit (OA) tedavisinde arı zehrinin etkileri uzun süredir ilgi odağı olmuştur. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, arı zehri akupunktur (bee venom acupuncture, BVA) uygulanan RA hastalarında hem ağrıda hem de sabah tutukluğunda anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde azalma da rapor edilmiştir (Lee vd., 2014; Chen vd., 2018). OA hastalarında ise arı zehri enjeksiyonlarının ağrıyı azaltmada etkili olduğu ve diz fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (Conrad vd., 2019).

6.2. Nörolojik Bozukluklar

Arı zehrinin nörolojik hastalıklarda kullanımına yönelik klinik bulgular da artmaktadır. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronları koruyucu etkileri gözlemlenmiştir. 2020

sonrası yapılan bazı klinik pilot çalışmalar, arı zehrinin motor semptomları azalttığını ve inflamatuvar sitokin düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (Jeong vd., 2025). Aynı şekilde, multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan sınırlı klinik çalışmalarda da arı zehrinin kas spazmlarını azaltabileceği, ancak uzun süreli kullanımın yan etkiler açısından dikkatle izlenmesi gerektiği ve mevcut klinik çalışmaların sınırlı sayıda ve küçük ölçekli olduğu belirtilmektedir.

6.3. Kronik Ağrı ve Fibromiyalji

Fibromiyalji sendromu gibi kronik ağrı sendromlarında, arı zehrinin hem topikal hem de enjeksiyon yoluyla uygulanmasının analjezik etkileri olduğu çeşitli klinik çalışmalarda belirtilmiştir. 2025 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, arı zehri uygulamasının çeşitli kas-iskelet sistemi ağrı durumlarının tedavisinde belirli etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu incelemeye dayanarak, kas-iskelet ağrısı için hem niteliksel hem de nicel olarak gelişme olduğu bildirilmiştir (Sung vd., 2025).

6.4. Dermatolojik Kullanımlar

Arı zehrinin dermatolojik uygulamaları arasında özellikle akne vulgaris, egzama ve atopik dermatit gibi cilt hastalıklarının tedavisi yer almaktadır. Klinik çalışmalarda, arı zehrinin antibakteriyel ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle cilt lezyonlarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Han vd., 2013; Kim vd., 2019a).

6.5. Güvenlik ve Yan Etkiler

Klinik kullanımlarında arı zehrinin güvenliği en çok dikkate alınan konulardan biridir. Anafilaktik reaksiyon riski, uygulama öncesi testler ve uzman kontrolünde uygulama gerekliliğini ortaya koyar. Klinik çalışmalarda düşük doz arı zehrinin genellikle tolere edilebilir olduğu, ancak bazı bireylerde

kızarıklık, şişlik ve geçici baş ağrısı gibi yan etkilerin görülebileceği belirtilmiştir (Park vd., 2015).

7. APİTERAPİ: UYGULAMA YÖNTEMLERİ VE KLİNİK POTANSİYEL

Apiterapi, arı ürünlerinin –özellikle bal, propolis, arı sütü, balmumu ve arı zehri– terapötik amaçlarla kullanılmasıdır. Bu uygulama, geleneksel tıbbın modern bilimle buluştuğu alanlardan biri olarak kabul edilir. Arı zehrinin apiterapide kullanımı, özellikle anti-inflamatuvar, analjezik ve nöromodülatör etkileri nedeniyle ön plana çıkmaktadır.

7.1. Apiterapi Yöntemleri

Arı zehri apiterapisinde yaygın olarak kullanılan bazı yöntemler şunlardır:

- Doğrudan arı sokması (live bee stinging): Bu geleneksel yöntem, kontrollü şekilde arıların cilt yüzeyine yerleştirilmesiyle yapılır. Zehrin biyolojik etkileri doğrudan enjeksiyonla elde edilir.
- Zehir ekstraktının enjeksiyonu (bee venom injection): Modern klinik uygulamalarda, sterilize edilmiş ve dozajı belirlenmiş arı zehri solüsyonları deri altı ya da kas içine enjekte edilir.
- Zehir içeren topikal ürünler: Arı zehri içeren kremler, jeller ve serumlar, özellikle dermatolojik sorunlarda kullanılır.
- İyonofrez ve elektroterapi: Zehrin cilt altına elektriksel iletimle gönderildiği bu yöntemler, non-invaziv uygulamalardır (Sarıbek vd., 2021).

7.2. Etki Mekanizmaları

Apiterapi kapsamında kullanılan arı zehrinin terapötik etkileri, başlıca melittin, apamin, adolapin ve fosfolipaz A2 gibi bileşenler üzerinden gerçekleşir. Bu bileşenler:

- Melittin: NF- κ B ve COX-2 gibi inflamatuvar yolları inhibe ederek güçlü anti-inflamatuvar etki gösterir. Ayrıca nosiseptif sinyalleri azaltarak analjezik etki sağlar (Shi vd., 2022).
- Apamin: Sinir iletiminde rol oynayan potasyum kanallarını bloke ederek nöroprotektif etki oluşturur. GABA-A reseptörleriyle etkileşimi, anksiyolitik etkiler sağlayabilir (Tonkovic-Capin vd., 2001).
- Fosfolipaz A2: Hücre zarında etki ederek immün yanıtı modüle eder. Kontrollü dozlarda anti-tümöral ve immün düzenleyici etkiler gösterebilir (Dennis ve Norris, 2015).

7.3. Klinik Potansiyel ve Kullanım Alanları

Apiterapi yöntemiyle uygulanan arı zehri, farklı hastalık gruplarında klinik potansiyel taşımaktadır (Sig vd., 2019):

- Kas-iskelet sistemi hastalıkları: Romatoid artrit, osteoartrit, bel-boyun ağrıları gibi durumlarda, inflamasyonu ve ağrıyı azaltmak üzerine potansiyele sahiptir.
- Nörolojik hastalıklar: Parkinson, multipl skleroz gibi hastalıklarda, sinir hücrelerini koruma potansiyeline sahiptir.
- Cilt hastalıkları: Akne, atopik dermatit gibi inflamatuvar cilt rahatsızlıklarında topikal kullanım yaygındır.

- Bağışıklık regölasyonu: Alerjik hastalıklar ve bazı otoimmün hastalıklarda dengeleyici etkiler sağlayabilir.

7.4. Riskler ve Güvenlik Önlemleri

Arı zehri apiterapisinin terapötik potansiyeli kadar, taşıdığı riskler de son derece önemlidir ve asla göz ardı edilmemelidir. En ciddi komplikasyonlardan biri, anafilaktik şok gibi yaşamı tehdit eden sistemik alerjik reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlar çok düşük dozlarda dahi tetiklenebilir. Bu nedenle arı zehri uygulamaları, mutlaka tıbbi gözetim altında ve öncesinde uygun duyarlılık testleri yapılarak gerçekleştirilmelidir.

Ayrıca, uygulama yapılan bireylerde lokal inflamasyon, ağrı, kaşıntı, kızarıklık ve ödem gibi hafif-orta şiddette yan etkiler sıkça rapor edilmiştir (Park vd., 2015). Bu etkilerin çoğu geçici olsa da bazı durumlarda müdahale gerekebilir.

Doz, uygulama sıklığı ve bireysel tolerans gibi faktörler, terapötik etkinliğin yanında güvenlik açısından da büyük rol oynar. Bu nedenle her birey için kişiye özel dozlama ve klinik takip şarttır. Özellikle çocuklar, yaşlılar, immün sistemi baskılanmış hastalar ve daha önce arı ürünlerine karşı alerjik reaksiyon öyküsü bulunan bireylerde tedbirli yaklaşım zorunludur.

Özetle, arı zehri apiterapisi klinik anlamda umut verici bir alternatif olsa da potansiyel riskler göz önünde bulundurularak sadece uzman kişilerce, uygun doz ve kontrol protokolleri dahilinde uygulanmalıdır. Eğitimli sağlık personelinin müdahalesi olmadan bu tür uygulamalardan kaçınılmalıdır.

8. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Arı zehri, içerdği biyolojik olarak aktif bileşenler sayesinde yalnızca geleneksel tıpta değil, modern bilimsel araştırmalarda da dikkat çeken doğal bir tedavi ajanı haline gelmiştir. Melittin, apamin, adolapin ve fosfolipaz A2 gibi bileşenlerin anti-inflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal ve nöroprotektif özellikleri; arı zehrini çeşitli hastalıkların destekleyici tedavisinde umut verici bir araç yapmaktadır.

Bu çalışmada ele alınan kimyasal bileşim, biyolojik ve farmakolojik etkiler, klinik çalışmalar, apiterapi uygulamaları ve geleneksel kullanım örnekleri, arı zehrinin çok yönlü etkilerini ortaya koymaktadır. Son yıllarda özellikle romatolojik, nörolojik ve dermatolojik hastalıklar üzerinde yapılan klinik çalışmalar, bu doğal ürünün terapötik potansiyelini bilimsel olarak da desteklemektedir. Ancak mevcut bulgulara rağmen, arı zehrinin farmakolojik etkilerine dair doz-bağımlılık, toksisite sınırları, etkileşim mekanizmaları ve uzun dönem güvenliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gelecek çalışmaların odaklanması gereken bazı temel noktalar şunlar olabilir:

- Bileşen bazlı etki mekanizmalarının aydınlatılması, özellikle melittin ve apamin gibi peptitlerin hücresel ve moleküler düzeydeki etkilerinin detaylandırılması,
- Güvenli doz aralıklarının netleştirilmesi ve farmakokinetik profillerin insan modellerinde daha ayrıntılı çalışılması,
- Standardize ürün geliştirilmesi ve bu ürünlerin kontrollü klinik deneylerle test edilmesi,
- Yan etki profillerinin ve alerjik risklerin daha kapsamlı değerlendirilmesi,

- Arı zehrinin kombinasyon terapilerinde (örneğin klasik antiinflamatuvarlarla birlikte) kullanım potansiyelinin araştırılması.

Sonuç olarak, arı zehri doğal kökenli tedavi yaklaşımlarına olan ilgiyi artırmakta ve bütünüleyici tıp kapsamında güçlü bir aday olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu potansiyelin güvenli ve etkili bir şekilde klinik pratiğe yansıtılabilmesi için, bilimsel titizlikle yürütülen ileri düzey araştırmalar kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

- Altaf, S., & Iqbal, T. (2023). Bee Venom Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 53(2), 44503-7. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.53.008370>
- Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E., & Britti, D. (2023). Therapeutic use of bee venom and potential applications in veterinary medicine. *Veterinary Sciences*, 10(2), 119. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020119>
- Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Dominguez, H. (2020). Bee venom: An updating review of its bioactive molecules and health applications. *Nutrients*, 12(11), 3360. <https://doi.org/10.3390/nu12113360>
- Chen, S. Y., Zhou, P., & Qin, Y. (2018). Treatment of rheumatoid arthritis by bee-venom acupuncture. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 43(4), 251-254. <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.170506>
- Conrad, V. J., Hazan, L. L., Latorre, A. J., Jakubowska, A., & Kim, C. M. (2019). Efficacy and safety of honey bee venom (*Apis mellifera*) dermal injections to treat osteoarthritis knee pain and physical disability: a randomized controlled trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(8), 845-855. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0121>
- Çaprazlı, T., & Kekeçoğlu, M. (2021). Factors affecting the composition and production amount of honey bee venom. <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.901279>
- Dantas, C. G., da Paixão, A. O., Nunes, T. L., Silva, I. J., dos S. Lima, B., Araújo, A. A., ... & Gomes, M. Z. (2022). Africanized bee venom (*Apis mellifera* Linnaeus): neuroprotective effects in a Parkinson's disease mouse

- model induced by 6-hydroxydopamine. *Toxics*, 10(10), 583. <https://doi.org/10.3390/toxics10100583>
- Dennis, E. A., & Norris, P. C. (2015). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 511-523. <https://doi.org/10.1038/nri3859>
- Dotimas, E. M., & Hider, R. C. (1987). Honeybee venom. *Bee World*, 68(2), 51–70. <https://doi.org/10.1080/0005772X.1987.11098951>
- Gu, H., Han, S. M., & Park, K. K. (2020). Therapeutic effects of apamin as a bee venom component for non-neoplastic disease. *Toxins*, 12(3), 195. <https://doi.org/10.3390/toxins12030195>
- Habermann, E. (1972). Bee and Wasp Venoms: The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science*, 177(4046), 314-322. <https://doi.org/10.1126/science.177.4046.314>
- Han, S. M., Lee, K. G., & Pak, S. C. (2013). Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera* L.) venom on acne vulgaris. *Journal of integrative medicine*, 11(5), 320-326. <https://doi.org/10.3736/jintegrated2013043>
- Hwang, D. S., Kim, S. K., & Bae, H. (2015). Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases. *Toxins*, 7(7), 2413-2421. <https://doi.org/10.3390/toxins7072413>
- Isidorov, V., Zalewski, A., Zambrowski, G., & Swiecicka, I. (2023). Chemical composition and antimicrobial properties of honey bee venom. *Molecules*, 28(10), 4135. <https://doi.org/10.3390/molecules28104135>
- İlhan, H., Kabakcı, D., & Seçme, M. (2024). Cytotoxic effects of bee venom-loaded ZIF-8 nanoparticles on thyroid cancer cells: a promising strategy for targeted therapy. *Medical*

- Oncology*, 42(1), 32. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02584-2>
- Jeong, H., Kim, K. H., & Ko, S. G. (2025). Effectiveness of Bee Venom Injection for Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Toxins*, 17(4), 204. <https://doi.org/10.3390/toxins17040204>
- Kasozi, K. I., Niedbała, G., Alqarni, M., Zirintunda, G., Ssempijja, F., Musinguzi, S. P., ... & Welburn, S. C. (2020). Bee venom—a potential complementary medicine candidate for SARS-CoV-2 infections. *Frontiers in public health*, 8, 594458. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.594458>
- Khalil, A., Elesawy, B. H., Ali, T. M., & Ahmed, O. M. (2021). Bee venom: From venom to drug. *Molecules*, 26(16), 4941. <https://doi.org/10.3390/molecules26164941>
- Kim, H., Park, S. Y., & Lee, G. (2019a). Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: A literature review. *Toxins*, 11(7), 374. <https://doi.org/10.3390/toxins11070374>
- Kim, J. Y., Lee, S. J., Maeng, Y. I., Leem, J., & Park, K. K. (2020). Protective effects of bee venom against endotoxemia-related acute kidney injury in mice. *Biology*, 9(7), 154. <https://doi.org/10.3390/biology9070154>
- Kim, K. H., Lee, S. Y., Shin, J., Hwang, J. T., Jeon, H. N., & Bae, H. (2019b). Dose-dependent neuroprotective effect of standardized bee venom phospholipase A2 against MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 80. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00080>
- Krishna, M. T., Ewan, P. W., Diwakar, L., Durham, S. R., Frew, A. J., Leech, S. C., & Nasser, S. M. (2011). Diagnosis and

- management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(9), 1201-1220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x>
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., & Stojko, J. (2020). Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 25(3), 556. <https://doi.org/10.3390/molecules25030556>
- Kurek-Górecka, A., Komosinska-Vassev, K., Rzepecka-Stojko, A., & Olczyk, P. (2020). Bee venom in wound healing. *Molecules*, 26(1), 148. <https://doi.org/10.3390/molecules26010148>
- Kwon, Y. B., Lee, J. D., Lee, H. J., Han, H. J., Mar, W. C., Kang, S. K., ... & Lee, J. H. (2001). Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*, 90(3), 271-280. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00412-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00412-7)
- Lee, G., & Bae, H. (2016). Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. *Toxins*, 8(2), 48. <https://doi.org/10.3390/toxins8020048>
- Lee, J. A., Son, M. J., Choi, J., Jun, J. H., Kim, J. I., & Lee, M. S. (2014). Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ open*, 4(11), e006140. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006140>
- Lee, J. D., Park, H. J., Chae, Y., & Lim, S. (2005). An overview of bee venom acupuncture in the treatment of arthritis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2(1), 79-84. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh070>

- Lyu, C., Fang, F., & Li, B. (2019). Anti-tumor effects of melittin and its potential applications in clinic. *Current Protein and Peptide Science*, 20(3), 240-250. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180612084615>
- Moreno, M., & Giralt, E. (2015). Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*, 7(4), 1126–1150. <https://doi.org/10.3390/toxins7041126>
- Nguyen, C. D., & Lee, G. (2021). Neuroprotective activity of melittin—the main component of bee venom—Against oxidative stress induced by A β 25–35 in in vitro and in vivo models. *Antioxidants*, 10(11), 1654. <https://doi.org/10.3390/antiox10111654>
- Oršolić, N. (2012). Bee venom in cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(1–2), 173–194. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9340-7>
- Park, J. H., Yim, B. K., Lee, J. H., Lee, S., & Kim, T. H. (2015). Risk associated with bee venom therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(5), e0126971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126971>
- Park, J., Jang, K. M., & Park, K. K. (2020). Apamin Suppresses LPS-Induced Neuroinflammatory Responses by Regulating SK Channels and TLR4-Mediated Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4319. <https://doi.org/10.3390/ijms21124319>
- Raghuraman, H., & Chattopadhyay, A. (2007). Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience Reports*, 27(4–5), 189–223. <https://doi.org/10.1007/s10540-006-9030-z>
- Santos, A. T. D., Cruz, G. S., & Baptista, G. R. (2021). Anti-inflammatory activities of arthropod peptides: a

- systematic review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 27, e20200152. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0152>
- Sarıbek, F. (2021). Apiterapide Arı Zehiri Uygulama Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Traditional and Complementary Medicine-Special Topics*, 2(2), 154-157.
- Scaccabarozzi, D., Dods, K., Le, T. T., Gummer, J. P., Lussu, M., Milne, L., ... & Priddis, C. (2021). Factors driving the compositional diversity of *Apis mellifera* bee venom from a *Corymbia calophylla* (marri) ecosystem, Southwestern Australia. *PLoS One*, 16(6), e0253838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253838>
- Shi, P., Xie, S., Yang, J., Zhang, Y., Han, S., Su, S., & Yao, H. (2022). Pharmacological effects and mechanisms of bee venom and its main components: recent progress and perspective. *Front Pharmacol* 13: 1001553. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1001553>
- Sig, A. K., Güney, M., Sig, Ö. Ö., & Şan, H. (2019). Bee venom: A medical perspective. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 10(3), 414-421. <https://doi.org/10.18663/tjcl.451586>
- Soares-Silva, B., Beserra-Filho, J. I. A., Morera, P. M. A., Custódio-Silva, A. C., Maria-Macêdo, A., Silva-Martins, S., ... & Ribeiro, A. M. (2022). The bee venom active compound melittin protects against bicuculline-induced seizures and hippocampal astrocyte activation in rats. *Neuropeptides*, 91, 102209. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102209>
- Sung, S. H., & Lee, G. (2021). Bee venom acupuncture effects on pain and its mechanisms: an updated review. *Toxins*, 13(9), 608. <https://doi.org/10.3390/toxins13090608>

- Sung, S. H., Jang, S., Lee, G., Park, J. K., Lee, S., & Shin, B. C. (2025). Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain conditions: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 25(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12906-025-04891-1>
- Tonkovic-Capin, V., Stucke, A. G., Stuth, E. A., Tonkovic-Capin, M., Krolo, M., Hopp, F. A., ... & Zuperku, E. J. (2001). Differential modulation of respiratory neuronal discharge patterns by GABAA receptor and apamin-sensitive K⁺ channel antagonism. *Journal of neurophysiology*, 86(5), 2363-2373. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2363>
- Ullah, A., Aldakheel, F. M., Anjum, S. I., Raza, G., Khan, S. A., & Gajger, I. T. (2023). Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.008>
- Von Allmen, C. E., Schmitz, N., Bauer, M., Hinton, H. J., Kurrer, M. O., Buser, R. B., ... & Bachmann, M. F. (2009). Secretory phospholipase A2-IIID is an effector molecule of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(28), 11673-11678. <https://doi.org/10.1073/pnas.081256910>
- Wagner, E. J., Rønnekleiv, O. K., & Kelly, M. J. (2001). The noradrenergic inhibition of an apamin-sensitive, small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in hypothalamic γ -aminobutyric acid neurons: pharmacology, estrogen sensitivity, and relevance to the control of the reproductive axis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299(1), 21-30. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)29297-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)29297-1)
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main

compounds and bioactivities for therapeutic interests.
Molecules, 24(16), 2997.
<https://doi.org/10.3390/molecules24162997>

POLEN VE ARI EKMEĞİ (PERGA): BİYOKİMYASAL YAPILARI VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Zehra CAN¹

Sevgi KOLAYLI²

1. GİRİŞ

Arıcılık ürünleri içerisinde yer alan polen ve arı ekmeği (perga), hem bal arılarının (*Apis mellifera*) temel besin kaynakları hem de insan sağlığı açısından oldukça önemli doğal kaynaklardır. Bu ürünlerin biyokimyasal özellikleri, onları yalnızca besin maddesi olarak değil, aynı zamanda farmakolojik potansiyel taşıyan fonksiyonel gıdalar olarak da değerlendirmeye açık hâle getirmektedir.

Polen, çiçekli bitkilerin erkek gametlerini taşıyan mikrospor tanecikleri olup, işçi arılar tarafından doğrudan çiçeklerden toplanmakta ve kovana taşınmaktadır. Arılar bu tanecikleri salgıladıkları nektar ve enzimlerle karıştırarak polen granülleri oluşturur. Kimyasal olarak polen, yaklaşık %20-35 protein içerdiği bu protein fraksiyonunun yaklaşık %10'unun esansiyel aminoasitlerden oluşmaktadır. Bu aminoasitler, insan metabolizması tarafından sentezlenemediği için dış kaynaklardan temin edilmesi zorunludur. Polen, yalnızca protein yönünden değil, aynı zamanda karbohidrat içeriği bakımından da oldukça zengindir. Toplam sindirilebilir karbohidrat oranı yaklaşık %30

¹ Prof. Dr., Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi, zehracan61@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9366-5110.

² Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, E-mail: skolayli61@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-0437-6139.

olup, bunun %25’lik kısmını monosakkaritler olan fruktoz ve glukoz oluşturmaktadır (Almeida-Muradian ve ark., 2005; Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016). Bunun yanı sıra, polenler çeşitli yağ asitleri ve enzimleri de bünyelerinde barındırmakta olup, bu özellikleriyle birçok biyokimyasal süreçte aktif rol üstlenmektedirler. Szczesna (2006) tarafından yapılan analizlere göre, polenin toplam lipit içeriği %5,1 düzeyindedir. Bu içeriğin %0,4’ü esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit ve γ -linoleik asitlerden; %1,5’i fosfolipitlerden ve %1,1’i ise fitosterollerden oluşmaktadır.

2. POLENİN BİYOKİMYASAL YAPILARI VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Polen, bal arısı larvalarının beslenmesinde kritik öneme sahip olan vitaminler açısından da zengin bir profile sahiptir. Özellikle B grubu vitaminleri (B₁, B₂, B₆) içermesi nedeniyle larvaların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. B vitamin kompleksine ek olarak, suda çözünebilen bir diğer vitamin olan C vitamini de polen bünyesinde bulunmaktadır. Söz konusu vitaminlerin toplam oranı, her iki grup (B ve C vitaminleri) için yaklaşık %0,6 düzeyindedir. Öte yandan, yağda çözünebilen vitaminlerden A, E ve D vitaminlerinin polendeki toplam içeriği %0,1 gibi daha düşük bir seviyededir (Komosinska-Vassev ve ark., 2015).

Polenler, yalnızca temel besin öğeleriyle değil, aynı zamanda biyoaktif özellikleriyle de dikkat çeken doğal ürünlerdir. Bu biyoaktivitenin başlıca kaynaklarından biri, polenlerin içerdiği fenolik bileşenlerdir. Fenolik bileşikler; bitkilerde sekonder metabolitler olarak sentezlenen, aromatik yapılarında bir veya daha fazla hidroksil grubu taşıyan ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip doğal bileşiklerdir. Bu

bileşikler polenlerin antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanserojenik etkilerinin temelini oluşturmaktadır (Pascoal ve ark., 2014; Othman ve ark., 2019). Polenlerde en yaygın olarak rastlanan fenolik bileşikler arasında, fenolik asitler (örneğin kafeik, ferulik ve *p*-kumarik asit) ile flavonoidler (örneğin kaempferol, kersetin, apigenin ve luteolin) yer almaktadır. Bu bileşiklerin antioksidan kapasiteleri, serbest radikallerin nötralizasyonu yoluyla hücresel hasarın önlenmesinde etkin bir rol oynamaktadır (Campos ve ark., 2008). Bu bileşenlerin profili, polenin elde edildiği bitki türüne, coğrafi kökenine ve mevsimsel koşullara göre önemli farklılıklar gösterebilir.

Ishikawa ve ark. (2008) tarafından yürütülen çalışmada, mast hücrelerinin degranülasyonu üzerinde arı polenin etkisi incelenmiş ve elde edilen veriler, polenin potansiyel bir anti-alerjenik ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir. Bu bulgular, arı polenin alerjik mekanizmalar üzerindeki biyolojik etkinliğini ortaya koyması bakımından literatürde önemli bir katkı olarak kabul edilmektedir. Bir derleme çalışmasında, arı polenin besin değeri ve sağlık üzerine etkileri incelenmiştir. Arı poleni, proteinler, amino asitler, vitaminler, mineraller ve polifenoller gibi birçok yararlı bileşik içermekte ve antioksidan, anti-inflamatuvar, antibakteriyel gibi çeşitli biyolojik etkiler göstermektedir. Ancak, polen taneciklerinin dış yapısı sindirimi zorlaştırmakta ve bu nedenle içerdiği besinlerin vücut tarafından yeterince emilmesi engellenmektedir. Bu sorunun çözümü için fermentasyon gibi bazı işleme yöntemleri önerilmiş ve bu yöntemlerin arı polenin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını artırabileceği gösterilmiştir. Çalışma, arı polenin fonksiyonel gıda olarak potansiyel taşıdığını, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (Agrawal ve ark., 2023).

Temizer ve ark. (2022) yapmış oldukları çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan arı polenlerinin

antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonuçları, bu polenlerin yüksek düzeyde fenolik bileşikler içerdiğini ve özellikle *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Pascoal ve ark. (2014) gerçekleştirdiği çalışmada, farklı ticari arı poleni örnekleri kullanılarak, insan kolon adenokarsinom hücre hattı (HT-29) ve meme adenokarsinom hücre hattı (MCF-7) üzerinde yapılan *in vitro* testlerde, arı poleni ekstraktlarının hücre çoğalmasını anlamlı düzeyde inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmada, hücre canlılığı %50'nin altına düşmüş ve bu etki, polenin içerdiği yüksek oranda fenolik bileşikler ve flavonoidlerden (özellikle kuersetin ve kaempferol gibi) kaynaklandığı düşünülmüştür. Özellikle, yüksek polifenol içeriğine sahip polen ekstraktlarının, düşük konsantrasyonlarda dahi kanser hücrelerinde büyüme baskılayıcı etki oluşturduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, arı poleninin antikanserojen potansiyel taşıdığını göstermekte ve bu doğal ürünün gelecekte fitoterapi ve destekleyici onkolojik tedaviler için umut verici bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Almasaudi ve ark. (2017) yaptığı bir *in vivo* çalışmada, arı poleninin yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etkileri sıçanlar üzerinde açık yara modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, deneysel olarak oluşturulan cilt yaralarına farklı konsantrasyonlarda arı poleni ekstraktı uygulanmış ve iyileşme süreci histopatolojik, makroskopik ve biyokimyasal analizlerle takip edilmiştir. Sonuçlar, arı poleni uygulanan gruplarda yara kapatma oranlarının kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, polen uygulamasının inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı, fibroblast proliferasyonunu artırdığı ve yeni damar oluşumunu (anjyogenez) desteklediği belirlenmiştir.

Mohamed ve ark. (2018) yapmış oldukları çalışmada, Arı poleni ve hurma poleni süspansiyonlarının streptozotosin (STZ) ile diyabet indüklenmiş erkek Wistar sıçanlarda glisemik durum, testiküler bozukluklar, oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlamışlardır. Çalışmada, STZ enjeksiyonu ile oluşturulan diyabetik modelde, 4 hafta boyunca sıçanlara arı poleni ve hurma poleni süspansiyonları uygulanmış ve sonuçlar incelenmiştir. Diyabet, kan glukoz düzeylerinde ve testislerdeki nitrik oksit (NO) ile malondialdehit (MDA) seviyelerinde artışa; vücut ağırlığı, testis ve pankreas ağırlıkları ile serum insülin, testosteron, LH ve FSH seviyelerinde ve sperm parametrelerinde düşüşe yol açmıştır. Ayrıca testis ve pankreas dokularında histopatolojik bozulmalar gözlenmiştir. BP ve/veya DPP uygulamalarının bu parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağladığı, testiküler antioksidan sistemde GSH içeriği ile GST, GPx ve SOD aktivitelerinde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, arı poleni ve hurma poleni süspansiyonlarının antioksidan özellikleri sayesinde diyabete bağlı hiperglisemi, hipogonadizm ve testiküler doku hasarına karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur.

Arı poleni ile ilgili bir başka çalışmada ekstraktının D-glukoz ile indüklenen Tip 2 diyabet üzerindeki koruyucu etkilerini incelenmiş. Diyabetik ve sağlıklı sıçanlara 16 hafta boyunca 100 ve 200 mg/kg dozlarında arı poleni uygulanmıştır. UHPLC-DAD analizi, arı poleninde başlıca apigenin olmak üzere zengin fenolik bileşikler bulunduğunu göstermiştir. Arı poleni tedavisi, D-glukozun tetiklediği hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hepatorenal fonksiyon bozukluklarını anlamlı şekilde düzeltmiş; biyokimyasal parametrelerde iyileşme sağladığı, arı polenin antioksidan kapasitesi sayesinde diyabete bağlı metabolik bozukluklara karşı etkili bir doğal ajan olabileceğini belirtmişlerdir (Laaroussi ve ark., 2020).

Cavallero ve ark. (2015) İtalya'nın Toskana bölgesinden temin edilen poliflora arı polenin fitokimyasal içeriğini, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri, enflamasyonla ilişkili tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ile iltihaplanmış A549 hücreleri üzerindeki anti-inflamatuar potansiyeli de incelemişlerdir. Bulgularda, polenin güçlü antioksidan aktivite antimikrobiyal aktivite gösterdiği, TNF- α ile iltihaplanmış A549 hücreleri, polen (10 ve 50 $\mu\text{g/mL}$) ile önceden tedavi edildiğinde, interlökin-8 ve siklooksijenaz-2 gen ve protein ekspresyonlarında anlamlı bir azalma gözlemlendiği, polenin, aktif fosforile form seviyelerini düşürerek nükleer faktör- κB (NF- κB) sinyal yolunu modüle ettiği ve bu sonuçlar, arı polenin, çeşitli kronik pulmoner hastalıkların enflamatuar bileşenini hafifletmek için değerli bir sağlık destekleyici gıda olabileceğini ifade etmişlerdir.

Preklinik araştırmalar, arı poleni ekstraktlarının plazmadaki toplam lipit seviyelerini düşürerek hipolipidemik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Juźwiak ve ark., 1989; Manning, 2001). Klinik bulgular da bu preklinik verileri destekler niteliktedir. Kassyanenko ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, hiperlipidemik bireylerde polen tüketimi sonrası kan serum lipit ve kolesterol düzeylerinde ortalama %25'lik bir azalma gözlemlenmiştir. Bu azalma, polenin içerisinde bulunan doymamış yağ asitleri, fosfolipitler ve fitosteroller gibi bileşiklerin metabolizma üzerindeki etkileriyle açıklanabilir (Estevinho ve ark., 2012). Ayrıca, polen 2015 yılında yapılan bir renal ablasyon modelinde uzun süreli sıçan çalışmasına dahil edilmiş ve polenle beslenen sıçanlarda, kronik böbrek hasarı ve hipertansiyon etkilerinin diğer gruplara göre daha düşük seviyelere indiği gözlemlenmiştir (Teles ve ark., 2015). Diğer bir klinik araştırma ise, ateroskleroz hastalığına sahip miyopi vakalarında polen tüketiminin kolesterol seviyelerini düşürerek iyileşmeye katkı sağladığını, aynı zamanda görme alanını artırarak görme keskinliğini stabilize ettiğini bildirmiştir

(Machoy-Mokrzyńska ve ark., 1992). Ayrıca polen, trombosit agregasyonu bozukluklarını engelleme ve fibrinolitik sistem aktivitesini artırma yeteneği ile kalp hastalıkları ve inme gibi beyin felci durumlarına karşı koruyucu bir etki göstermektedir.

Shen ve ark. (2019), in vivo çalışmalarda, sıçanlarda izoprenalinle uyarılan akut miyokard enfarktüsünde *S. chinensis* arı poleni özütünün antioksidan ve kardiyoprotektif etkilerini incelemiştir. Test edilen özütün kardiyoprotektif etkisinin antioksidan özellikleriyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir; ayrıca, transkripsiyon faktörü Nrf2'nin kontrolü altında sıçan kalbinde antioksidan enzim aktivitesinin yukarı düzenlenmesinin, izoprenalin kaynaklı oksidatif stres ve miyokard enfarktüsünün üstesinden gelmek için adaptif bir mekanizma olabileceğini öne sürmektedirler. Ek olarak, kullanılan özütle tedavi edilen sıçanlar, kalpte hem oksijenaz-1 ve Bcl2'nin daha yüksek protein ekspresyonu ancak Bax'ın daha düşük protein ekspresyonu göstermiştir. Bu sonuçlar, arı poleni özütünün Bcl-2 ve Bax'ın düzenlenmesi yoluyla kardiyosit apoptozunu azaltabileceğini bildirmişlerdir.

3. ARI EKMEĞİ (PERGA) BİYOKİMYASAL YAPILARI VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Arı ekmeği (perga), *Apis mellifera* türüne ait işçi arıların, çiçeklerden topladıkları polenleri kovanda petek hücrelerine yerleştirip, üzerine bal ve arıların tükürük bezlerinden salgılanan enzimlerin eklenmesiyle oluşan, laktik asit fermentasyonu sonucu meydana gelen besleyici bir üründür (Kieliszek ve ark., 2018). Zengin bir biyokimyasal içeriğe sahip olan arı ekmeği, proteinler, vitaminler (C, B, K, P ve E grupları), karotenoidler, antosiyaninler ve flavonoidler gibi polifenoller bakımından oldukça zengindir (Sobral ve ark., 2017). Bu metabolitler

sayesinde, arı ekmeği güçlü antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, anti-inflamatuar ve antikanser (Liu ve ark., 2016; Othman ve ark., 2019) özellikler sergiler. Arı ekmeğinin kimyasal profili, polenin kaynağı, çevresel koşullar ve fermantasyon süreci gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Arı ekmeği, insan vücudu tarafından kolaylıkla emilen ve metabolize edilen bir ürün olup; flavonoidler ve polifenoller gibi fitobesin öğeleriyle zenginleşmiş makro ve mikro besin elementleri sağlamaktadır. İçerdiği doğal antioksidanlar sayesinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu azaltarak oksidatif stresin kontrol altına alınmasına katkıda bulunmaktadır. Bu çok yönlü biyolojik etkileri göz önüne alındığında, arı ekmeğinde bulunan biyolojik aktif bileşiklerin veya bileşik gruplarının tanımlanması, ürünün standardizasyonu ve fonksiyonel gıdalara entegrasyonu açısından büyük önem taşımaktadır

Ilie ve ark. (2024), Romanya'nın çeşitli bölgelerinden temin edilen arı ekmeklerinin fenolik bileşenlerini incelediklerinde, kuersetin, kamferol ve izorhamnetin'in başlıca flavonoidler olarak belirlendiğini rapor etmişlerdir.

Can ve ark. (2024) yapmış oldukları *in vitro* çalışmada, Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde edilen 15 tane arı ekmeği örneklerinin antioksidan aktivitesini ve fenolik bileşiklerini değerlendirmişler ve tüm örneklerde *p*-OH benzoik ve *p*-kumarik asit olduğunu bildirmişlerdir. Dranca ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, Roma'dan temin edilen arı ekmeği örneklerinin fenolik içerikleri incelenmiş ve bu örneklerde özellikle kampferol, mirisetin ve luteolin flavonoidlerinin tespit edildiği bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada, arı ekmeği ile MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini ve arı ekmeğinin kanser tedavisinde kullanılan Doksorubisin (DOX) ve Siplatin (CDDP) ile birlikte uygulandığında hücreler üzerindeki etkilerini

incelemektir. Arı ekmeğinin farklı konsantrasyonlarda MDA-MB-231 hücreleri üzerinde belirgin bir toksik etki göstermediğini, ancak DOX ve CDDP'nin hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini önemli ölçüde baskıladığını ortaya koymuştur. Arı ekmeği, DOX ve CDDP ile birlikte uygulandığında pro-apoptotik Bid genini baskılamış, anti-apoptotik Bcl-2 genini ise aşırı ifade etmiştir. Ayrıca, Arı ekmeğinin MDA-MB-231 hücrelerinin migrasyonunu 72 saat sonrasında %50 oranında engellediği ve arı ekmeği, DOX ve CDDP'nin toksisitesini azaltarak, kanser hücrelerinin migrasyonunu engellediğini bildirmişlerdir (Caner ve ark., 2021).

Sawicki ve ark. (2022) Polonya'nın Kujawy bölgesinden temin edilen arı ürünleri arasında arı ekmeğinin, test edilen diğer arı ürünlerine kıyasla belirgin bir biyolojik aktiviteye sahip olduğunu ve özellikle antioksidan ile antimikrobiyal özelliklerinin güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmada, arı ekmeğinin toplam fenolik içerik (TPC) ve toplam flavonoid içerik (TFC) değerlerinin, arı balmumu ve baldan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, galik asit ve protocatekinik asit-O-heksozid gibi bileşiklerin, arı ekmeğinin antimikrobiyal etkinliğini artırmada önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Arı ekmeği, özellikle Gram-negatif bakterilere karşı daha güçlü bir antimikrobiyal etki göstermekte olup, antibakteriyel özelliklerinin TPC ve flavonoid içeriğiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yüksek antioksidan aktivitesine sahip olan arı ekmeği, bu etkinin ellajik asit ve klorojenik asit gibi polifenolik bileşiklerin sinerjik etkisiyle bağlantılı olduğunu öne sürmüştür. Bu bulgular, arı ekmeğinin biyolojik aktif bileşikler açısından zengin bir kaynak olduğunu ve fonksiyonel gıda katkı maddesi olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Aksoy ve ark. (2024) yılında yapmış oldukları çalışmada, Türkiye'nin Ardahan ilinden toplanan arı ekmeği örneklerinin *in vitro* olarak biyolojik aktif bileşikler, amino asit, şeker ve organik

asit profillerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Arı ekmeği örneklerinde, triptofan dışındaki, esansiyel amino asitler örneklerde tespit edilmiştir ve aspartik asit en baskın olan amino asit olarak bulunmuş, piroline ve glutamik asit gelmiştir. Şekerler arasında, en yüksek seviyede fruktoz tespit edilmiştir. Organik asitler arasında ise, süksinik asit bulunmuş. Arı ekemğinin gelecekte fonksiyonel gıda üretimi etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Elsayed ve ark. (2021) yılında yapmış oldukları çalışmada Mısır arı ekmeğinin besin değeri, kimyasal bileşimi, antioksidan özellikleri, antimikrobiyal ve antitümör aktiviteleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı yüksek inhibitör aktivite gösterdiği ve ayrıca üç farklı tümör hücresi ve bir normal hücre üzerindeki sitotoksik etkisi incelenmiştir. Caco-2 insan kolorektal adenokarsinom hücre hattındaki konsantrasyona bağlı olarak canlılık %19'a kadar azalmıştır. Arı ekemğinin ayrıca diğer iki tümör hücresinin canlılığını da engelledi, ancak normal akciğer hücresi üzerindeki sitotoksik etkisi oldukça düşük kaldığını bildirmişlerdir.

Ivanišová ve ark. (2015) yürüttüğü bir çalışmada, Ukrayna'nın beş farklı bölgesinden toplanan arı ekmeği (perga) numunelerinin etanolik ekstraktlarının antimikrobiyal etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, arı ekmeği ekstraktlarının hem Gram-pozitif bakterilere (*Bacillus thuringiensis* ve *Staphylococcus aureus*) hem de Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Salmonella enterica*) karşı anlamlı düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, arı ekmeğinin içerdiği fenolik bileşikler ve diğer biyolojik aktif maddelerin geniş spektrumlu antimikrobiyal potansiyele katkıda bulunduğunu ve bu ürünün doğal bir antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Gülbaz ve ark. (2025) yılında yapmış oldukları çalışmada Türkiye'nin Kars ilinden temin edilen arı ekmeği örneklerinin sulu ekstraktları hazırlanarak kolon (DLD-1), meme (MCF-7), serviks (HeLa) ve prostat kanseri (PC-3) hücreleri üzerindeki sitotoksitesi MTT yöntemi ile incelenmiş ve bütün ekstraktlar MCF-7 kanser hücrelerinde diğer hücre hatlarına kıyasla daha yüksek sitotoksiteye neden olurken, PC-3 hücrelerinde düşük sitotoksiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir

Arı ekmeği (perga) ile ilgili yapılan *in vivo* çalışmada kadmiyum (Cd) maruziyeti sonucu karaciğerde meydana gelen endotel hasarı ve inflamatuvar hücre aktivasyonunun üzerine perga'nın etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Deneyde, 32 erkek Wistar sıçanı (8 sıçan/grup) rastgele dört gruba ayrılmıştır: kontrol, perga (0,5 g/kg), Cd (5 mg/kg CdCl₂) ve Cd + perga (0,5 g/kg perga + 5 mg/kg CdCl₂) grupları. Gruplara dört hafta boyunca her gün intragastrik yolla Cd ve/veya perga verilmiştir. Çalışmanın sonunda, sıçanlar ötenazi edilerek karaciğer doku kesitleri alınmış ve hematoksilin-eozin ile Masson'un Trikróm boyama yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. İmmünohistokimyasal analizlerde, karaciğer sinüzoidal endotelinin reaktivitesi CD34, Kupffer hücrelerinin reaktivitesi CD68 ve T-lenfosit hücrelerinin seviyesi ise CD3 antikorları kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, Cd maruziyetinin karaciğerde önemli histolojik değişikliklere yol açtığını, bununla birlikte Cd ve perga'nın birlikte uygulanmasının bazı histopatolojik değişikliklerde kısmi bir iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir. Cd grubuyla karşılaştırıldığında, Cd + perga grubunda CD34 ve CD68 pozitifliğinde belirgin bir azalma gözlemlenirken, CD3 pozitif hücre sayısında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, perga takviyesinin sıçan karaciğerindeki histopatolojik değişiklikler ve inflamasyonu kısmen iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır (Yaman ve ark., 2024).

Bir başka çalışmada yüksek yağlı diyetle ortaya çıkan yumurtalık fonksiyonlarına karşı arı ekemğinin koruyucu etkisi *in vivo* olarak araştırılmış. Yüksek yağlı diyetle beslenmiş sıçan gruplarında, düzensiz estrus döngüsü, bozulmuş folikül gelişimi, dislipidemi ve artmış vücut ağırlığı gözlemlerinin yanı sıra, NF- κ B, TNF- α , IL-6 ve kaspaz-3 ekspresyonlarında artış, CCND1, Atg5 ve PPAR γ ekspresyonlarında ise azalma olduğunu ortaya koymuşlar. Arı ekmeği, *S. officinalis* ve daha az bir ölçüde normal diyet takviyeleri, yüksek yağlı diyetle indüklenen yumurtalık fonksiyon bozukluğunu otofaji ve steroidojenik genlerin aktivasyonu ile iyileştirmiş, aynı zamanda iltihaplanma ve apoptozu inhibe etmiştir. Bu bulgular, arı ekmeği ve *S. officinalis*'in, yüksek yağlı diyetle ilişkilendirilen yumurtalık fonksiyon bozukluğu ve obeziteye karşı potansiyel koruyucu ajanlar olabileceğini bildirmişlerdir (Ezzat ve ark., 2024).

KAYNAKLAR

- Agrawal, P., Kaur, J., & Rasane, P. (2023). Bee pollen: A superfood with health benefits and digestibility challenges. *Journal of Food Chemistry and Nanotechnology*, 9, S483–S489.
- Aksoy, A., Altunatmaz, S. S., Aksu, F., Tokatlı Demirok, N., Yazıcı, K., & Yıkılmış, S. (2024). Bee bread as a functional product: Phenolic compounds, amino acid, sugar, and organic acid profiles. *Foods*, 13(5), 795. <https://doi.org/10.3390/foods13050795>
- Almasaudi, S. B., El-Shitany, N. A., Abbas, A. T., Abdel-Dayem, U. A., Ali, S. S., & Al Jaouni, S. K. (2017). Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of manuka honey against gastric ulcer in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1784-2>
- Almeida-Muradian, L. B., Pamplona, L. C., Coimbra, S., & Barth, O. M. (2005). Chemical composition and botanical evaluation of dried bee pollen pellets. *Journal of Food Composition and Analysis*, 18, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2003.10.008>
- Campos, M. G., Bogdanov, S., de Almeida-Muradian, L. B., Szczesna, T., Mancebo, Y., Frigerio, C., & Ferreira, F. (2008). Pollen composition and standardisation of analytical methods. *Journal of Apicultural Research*, 47(2), 154–161.
- Can, Z., Gıdık, B., Kara, Y., & Kolaylı, S. (2024). Antioxidant activity and phenolic content of bee breads from different regions of Türkiye by chemometric analysis (PCA and HCA). *European Food Research and Technology*, 250(12), 2961–2971.

- Caner, A., Onal, M. G., & Silici, S. (2021). The effect of bee bread (Perga) with chemotherapy on MDA-MB-231 cells. *Molecular Biology Reports*, 48(3), 2299–2306. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06259-3>
- Cavallero, A., Vidotto, F., Sbrana, C., Peres Fabbri, L., Petroni, G., & Gabriele, M. (2025). Antioxidant-rich polyfloral bee pollen exerts antimicrobial activity and anti-inflammatory effect in A549 lung epithelial cells by modulating the NF- κ B pathway. *Foods*, 14(5), 802. <https://doi.org/10.3390/foods14050802>
- De-Melo, A. A. M., de Almeida-Muradian, L. B., & Popova, M. (2021). Chemical composition and therapeutic properties of bee bread: A review. *Journal of Apicultural Research*, 60(4), 338–348.
- Denisow, B., & Denisow-Pietrzyk, M. (2016). Biological and therapeutic properties of bee pollen: A review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96, 4303–4309. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7729>
- Dranca, F., Ursachi, F., & Oroian, M. (2020). Bee bread: Physicochemical characterization and phenolic content extraction optimization. *Foods*, 9(10), 1358. <https://doi.org/10.3390/foods9101358>
- Elsayed, N., El-Din, H. S., Altemimi, A. B., Ahmed, H. Y., Pratap-Singh, A., & Abdelmaksoud, T. G. (2021). In vitro antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of Egyptian citrus bee bread. *Molecules*, 26(9), 2433.
- Estevinho, L. M., Rodrigues, S., Pereira, A. P., & Feás, X. (2012). Portuguese bee pollen: Palynological study, nutritional and microbiological evaluation. *International Journal of Food Science and Technology*, 47, 429–435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02859.x>

- Ezzat, G. M., Ali, M. F., Hussein, H. A., Shafi, Y. A. A., & El-Baz, M. A. (2024). The ameliorative effects of bee bread supplement on the ovarian dysfunction induced by high-fat diet: Comparison with *S. officinalis* and shifting to normal diet supplement. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 14(7), 1248–1257.
- Gülbaz, G., Akbaba, G. B., Öztürkkan, F. E. (2025). Assessment of chemical composition and in vitro and in silico anticarcinogenic activity of bee bread samples from Eastern Anatolia (Kars) European Food Research and Technology <https://doi.org/10.1007/s00217-025-04679-0>.
- Ilie, C. I., Spoiala, A., Geana, E. I., Chircov, C., Fikai, A., Ditu, L. M., & Oprea, E. (2024). Bee bread: A promising source of bioactive compounds with antioxidant properties—First report on some antimicrobial features. *Antioxidants*, 13(3), 353.
- Ishikawa, Y., Tokura, T., Nakano, N., Hara, M., Niyonsaba, F., Ushio, H., Yamamoto, Y., Tadokoro, T., Okumura, K., & Ogawa, H. (2008). Inhibitory effect of honeybee-collected pollen on mast cell degranulation in vivo and in vitro. *Journal of Medicinal Food*, 11, 14–20. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.163>
- Ivanišová, E., Kačániová, M., Frančáková, H., Petrová, J., Hutková, J., Brovarskyi, V., Velychko, S., Adamchuk, L., Schubertová, Z., & Musilová, J. (2015). Bee bread—Perspective source of bioactive compounds for future. *Slovak Journal of Food Sciences/Potravinárstvo*, 9(1).
- Juźwiak, S., Samochowiec, L., & Wójcicki, J. (1989). The influence of pollen extracts on serum triglyceride lipase activity in rabbits fed with a high-fat diet. *Herba Polonica*, 35, 43.

- Kassyanenko, V., Komisarenko, I., & Dubtsova, E. (2010). Influence of honey, pollen and bee bread on serum cholesterol of patients with pathological lipid metabolism. Moscow, Russia.
- Khalifa, S. A., Elashal, M., Kieliszek, M., Ghazala, N. E., Farag, M. A., Saeed, A., Xiaoi, J., Zou, X., Khatib, A., & El-Seedi, H. R. (2020). Recent insights into chemical and pharmacological studies of bee bread. *Trends in Food Science & Technology*, 97, 300–316. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.021>
- Kieliszek, M., Piwowarek, K., Kot, A. M., Błażej, S., Chlebowska-Śmigiel, A., & Wolska, I. (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 71, 170–180.
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kazmierczak, J., Mencner, L., & Olczyk, K. (2015). Bee pollen: Chemical composition and therapeutic application. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 297425. <https://doi.org/10.1155/2015/297425>
- Laaroussi, H., Bakour, M., Ousaaïd, D., Aboulghazi, A., Ferreira-Santos, P., Genisheva, Z., Teixeira, J. A., & Lyoussi, B. (2020). Effect of antioxidant-rich propolis and bee pollen extracts against D-glucose-induced type 2 diabetes in rats. *Food Research International*, 138, 109802. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109802>
- Li, J. (2024). Bee pollen and doxorubicin by synergistic effects inhibit the proliferation of breast tumors in 4T1 tumor-bearing BALB/c mice: A biochemical, immunohistochemical, and molecular approach. *Pharmacognosy Magazine*, 20(1), 159–178.

- Machoy-Mokrzyńska, A., Łoniewski, I., & Wojcicki, J. (1992). Influence of pollen extracts on the central nervous system. *Herba Polonica*, 38, 189.
- Manning, R. (2001). Fatty acids in pollen: A review of their importance for honey bees. *Bee World*, 82, 60–75.
- Mohamed, N. A., Ahmed, O. M., Hozayen, W. G., & Ahmed, M. A. (2018). Ameliorative effects of bee pollen and date palm pollen on the glycemic state and male sexual dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 9–18.
- Othman, R., Sulaiman, S. A., & Nazri, S. M. (2019). Phenolic compounds in bee pollen: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 56(3), 1234–1245. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-03567-2>
- Othman, Z. A., Wan Ghazali, W. S., Noordin, L., Mohd. Yusof, N. A., & Mohamed, M. (2019). Phenolic compounds and the anti-atherogenic effect of bee bread in high-fat diet-induced obese rats. *Antioxidants*, 9, 33.
- Pascoal, A., Rodrigues, S., Teixeira, A., Feás, X., & Estevinho, L. M. (2014). Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food and Chemical Toxicology*, 63, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.010>
- Sawicki, T., Starowicz, M., Kłębukowska, L., & Hanus, P. (2022). The profile of polyphenolic compounds, contents of total phenolics and flavonoids, and antioxidant and antimicrobial properties of bee products. *Molecules*, 27(4), 1301. <https://doi.org/10.3390/molecules27041301>
- Shen, Z., Geng, Q., Huang, H., Yao, H., Du, T., Chen, L., Wu, Z., Miao, X., & Shi, P. (2019). Antioxidative and cardioprotective effects of *Schisandra chinensis* bee

- pollen extract on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Molecules*, 24, 1090.
- Sobral, F., Calhelha, R. C., Barros, L., Dueñas, M., Tomás, A., Santos-Buelga, C., & Ferreira, I. C. (2017). Flavonoid composition and antitumor activity of bee bread collected in northeast Portugal. *Molecules*, 22(2), 248.
- Szczesna, T. (2006). Long chain fatty acids composition of honeybee-collected pollen. *Journal of Apicultural Science*, 50, 65–79.
- Teles, F., da Silva, T. M., da Cruz Júnior, F. P., Honorato, V. H., de Oliveira Costa, H., Barbosa, A. P. F., de Oliveira, S. G., Porfírio, Z., Libório, A. B., Borges, R. L., & Fanelli, C. (2015). Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. *PLoS One*, 10, e0116535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116535>
- Temizer, I. K., Guder, A., Candan, E. D., & Yolcu, U. (2022). Antioxidant properties, element contents and antimicrobial activities of bee pollen collected by *Apis mellifera* L. in Türkiye. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 20(4), 6.
- Yaman, T., Akkoyun, T., Keleş, Ö. F., & Akkoyun, M. B. (2024). Immunoexpression of CD34, CD68 and CD3 in cadmium-induced liver damage and protective effectiveness of bee bread (Perga). *Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences*, 11(4), 1001–1013.

PROPOLİSİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ, KOZMETİKTEKİ YERİ VE ECZACILIK PERSPEKTİFİ

Zeynep Berin ÇELEBİ¹

Erol TUNCA²

1. GİRİŞ

Propolis, bal arılarının (*Apis mellifera* L.) bitkilerden topladıkları reçinelerle kendi enzimlerinin karışımından oluşan, rengi sarıdan kahverengiye kadar değişen bir arı ürünüdür. Arılar, propolisi kovandaki çatlakları kapatmak, kovayı bakteri ya da mantar enfeksiyonlarından korumak, kovanın içi nem ve sıcaklığı dengelemek, kovayı mekanik olarak desteklemek için kullanmaktadır (Castaldo ve Capasso, 2002).

Propolis, antik çağlardan beri pek çok uygarlık tarafından farklı terapötik amaçlarla kullanılmıştır. Mısırlılar mumyalama işlemlerinde, İnkalar ateş düşürücü bir madde olarak, Yunan ve Romalı hekimler, Aristoteles, Dioscorides, Plinius ve Galen tarafından yara tedavisinde antiseptik ve ağız dezenfektanı olarak kullanılmıştır. Antik Yunan'da Aristoteles tarafından yazılmış. *Historia Animalium* adlı eserde propolis olduğu düşünülen “mitys” isimli bir maddeden “çürükler ve iltihaplı yaralar için bir tedavi” olarak bahsedilmektedir (Anjum vd., 2019). Propolis ayrıca Persler, Araplar ve Yahudiler

¹ Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye; zeynepberin@ktu.edu.tr; ORCID: 0009-0001-2606-89732.

² Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya bölümü, Trabzon, Türkiye; eroltunca@ktu.edu.tr; ORCID: 0009-0006-3548-0085.

tarafından da çeşitli hastalıklara karşı bir ilaç ve temizleme maddesi olarak kullanılmıştır.

Tarihsel süreçte özellikle antiseptik amaçla ve yara tedavisinde kullanılan propolis, 17. yüzyıl Londra farmakopesinde de yer bulmuştur. Bu durum 17. Yüzyılda propolisin resmi bir ilaç olarak kayıtlara geçtiğini göstermektedir (Castaldo ve Capasso, 2002). On yedinci ve yirminci yüzyıllar arasında ise Avrupa'da antibakteriyel aktivitesi nedeniyle oldukça popüler hale gelmiştir. Geçmişten günümüze propolisin tıbbi etkilerinden pek çok kaynaktan bahsedilse de, propolis üzerine yoğun bilimsel çalışmalar on dokuzuncu ve yirminci yüzyıllar ile başlamıştır (Rojczyk vd., 2020).

Günümüzde, propolis doğrudan ilaç olarak kullanılmamakla birlikte birçok takviye edici gıdada, boğaz pastil ve spreylerinde, kozmetiklerde bileşen olarak oldukça ilgi görmektedir.

1.1. Propolisin Kimsayal Bileşimi

Propolis, çok çeşitli biyoaktif bileşiklerin önemli bir kaynağıdır. Bileşimi toplandığı bölge, toplanma zamanı, bölgenin bitki örtüsü ve arının türü gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Temel olarak bileşimi yaklaşık %50 reçine, %30 mum, %10 uçucu yağlar, %5 polen ve %5 diğer maddelerden oluşmaktadır. İçeriğin yaklaşık %5'ini oluşturan diğer maddeler amino asitler, şekerler, mineraller, B, E ve C vitaminleri, polifenoller ve terpenler gibi primer ve sekonder metabolitlerden oluşmaktadır. Propolisteki ana biyoaktif bileşiklerin, bitkilerin sekondermetabolitleri olan polifenolik bileşikler ve terpenoidler olduğu düşünülmektedir. Farklı propolis örnekleriyle yapılan çalışmalar bu bileşiklerden flavonoid sınıfı olan flavanonlar, flavonlar, flavonoller, dihidroflavonoller gibi bileşiklerin propolisin bileşimi ve

biyoaktivitesinde önemli yer tuttuğu yönündedir. Bunun yanında propolisin bileşiminde bulunan fenolik asitler de propolisin birçok biyoaktivitesiyle ilişkilendirilmektedir (Hossain vd., 2022). Bu bileşikler bitkilerde genellikle glikozit formunda bulunurken propoliste aglikon formda bulunur. Bunun, arılarda bulunan glukozidaz enzimlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Kumazawa vd., 2004).

Propolisin içeriği bölgeden bölgeye değişmekle birlikte genellikle ılıman bölgelerden toplanan propolis örnekleri, kavak tipi propolis olarak da adlandırılır ve esas olarak flavonlar, flavonlar, aromatik asitler ve bunların esterlerini içermektedir. Bunun yanında tropikal bölgelerden toplanan propolislerde prenile *p*-kumarik asit türevleri, kafeoilkinik asitler, flavonoidler, benzofenonlar ve terpenler dikkat çekmektedir (El-Guendouz, Lyoussi ve Miguel, 2019). Türkiye’den toplanan propolis örneklerinde ise ağırlıklı olarak pinosembrin, krisin, kafeik asit fenil ester (CAPE), galangin, apigenin, kuersetin, kafeik asit, *p*-kumarik asit, *t*-sinnamik asit gibi polifenolik bileşiklerin varlığı dikkat çekmektedir (Kara ve Birinci, 2024). Fenolik asit ve flavonoid yapısında olan bu bileşiklerin propolisin antimikrobiyal antioksidan, antiinflamatuvar, immunomodülatör gibi önemli aktivitelerinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, propolis çok bileşenli karmaşık bir doğal üründür ve biyolojik etkilerinin tek bir bileşiğe değil, bileşenler arasındaki etkileşimlere de bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, propolisin biyolojik aktivitesini değerlendirirken yalnızca tek bir bileşiğin değil, tüm bileşiklerin sinerjik veya antagonist etkileşimlerinin de dikkate alınması gerekmektedir (Balasubramaniam vd., 2025).

2. PROPOLİSİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Çalışmalar propolisin pek çok biyolojik aktiviteyle ilişkili olabileceği yönündedir; bunlar arasında antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antioksidan, antitümör, antiinflamatuvar, anestezik, yara iyileştirici, immünomodülatör, antiproliferatif, antihiperlipidemik ve antidiyabetik gibi aktiviteler yer almaktadır (Balasubramaniam vd., 2025).

2.1. Antioksidan Aktivite

İnsan vücudunda metabolik aktiviteler sırasında da eksojen faktörlerle çok sayıda serbest radikal ortaya çıkabilmekte ve serbest radikaller proteinler, DNA, lipitler gibi biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasara sebep olabilmektedir. Serbest radikallerin sebep olduğu hasar kanser, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, kardiyovasküler bozukluklar gibi kronik dejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın ve yaşlanmanın temel sebebi olarak kabul edilmektedir (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012). Vücudumuz serbest radikal hasarından korunmak için endojen mekanizmalara sahip olsa da bu mekanizmalar oksidan-antioksidan dengeyi korumakta yetersiz kalabilmektedir (Valko vd., 2007). Bu durumda dengenin sağlanabilmesi için diyetle veya takviye edici gıdalarla alınan antioksidanlar önemli yer tutmaktadır.

Propolisin antioksidan aktivitesi, üzerinde en çok çalışılan aktivitelerinden biridir. Bu aktivitesini polifenolik bileşiklerin hidroksil grupları ve konjuge çift bağları üzerinden serbest radikalleri temizleyerek gösterdiği düşünülmektedir (Balasubramaniam vd., 2025). Propolisin antioksidan aktivitesi ve fenolik içeriği arasında gösterilen pozitif korelasyon polifenolik bileşiklerin aktivitede önemli bir yer tuttuğunu gösterir niteliktedir (Ezzat, Khattaby, Abdelmageed, ve Abd

Elaal, 2019).Yapılan *in vivo* bir çalışmada farelere oral yoldan propolis verilmesinin kronik etkileri incelenmiştir. 30 gün besleme sürecinin ardından toplanan kan örneklerinde antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın (SOD-1) kandaki düzeylerinde önemli bir artış kaydedilirken, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSS) düzeylerinde bir değişiklik izlenmemiştir (Curti vd., 2019). Başka bir *in vivo* çalışmada propolisle beslenen farelerin plazma, karaciğer, akciğer ve beyinlerindeki lipid peroksidasyon düzeylerinin azaldığı, CAT aktivitesini arttığı bulunmuştur. Propolisin bu etkisini düşük dozlarda (100mg/kg) gösterdiği, yüksek dozlarda (300 mg/kg) prooksidatif olabileceği belirtilmiştir (Sobocanec vd., 2006). Benzer şekilde başka çalışmalarda da propolisin çok yüksek dozlarda prooksidatif etkilere neden olabileceği belirtilmektedir (Kobayashi vd., 2001). Bu durum yalnızca propolise özgü olmayıp, yüksek antioksidan kapasiteye sahip diğer bileşikler için de geçerli olabilmektedir. Özellikle yüksek doz uygulamalarında bu etkinin daha belirgin şekilde ortaya çıktığı görülmektedir (Rietjens vd., 2002).

2.2. Antiinflamatuvar Aktivite

İnflamasyon, hasarlı doku, patojenler ve benzeri uyaranlara yanıt olarak bazı kimyasal medyatörlerin salınımıyla bağışıklık sistemi tarafından tetiklenen koruyucu bir mekanizmadır. Bu süreçte rol oynayan başlıca medyatörler arasında vazoaktif aminler (histamin ve serotonin), eikosanoidler (araşidonik asit türevleri, prostaglandinler ve lökotrienler), trombosit agregasyon faktörleri, sitokinler (interlökinler ve tümör nekroz faktörü), kininler (bradikinin) ile serbest oksijen radikalleri yer alır (Ohishi, 2000). Akut inflamasyonu aktive eden ana olgunun, prostaglandinlerin (özellikle PGE 2) ve arşidonik asitten türetilen lökotrienlerin üretimi olduğu bilinmektedir (Hata ve Breyer, 2004) Propolisin antiinflamatuvar aktivitesi, polifenoller (flavonoidler, fenolik

asitler ve bunların esterleri), terpenoidler, steroidler ve amino asitler gibi bileşiklerle ilişkilendirilmiştir. CAPE (kafeik asit fenetil ester) bu konuda en çok çalışılan bileşiklerdendir. Propolisin antiinflamatuvar aktivitesinin altında yatan ana mekanizmalar, siklooksijenazın inhibisyonu ve bunun sonucunda prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, serbest radikal süpürme, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunda azalma ve immünosupresif aktivite olarak belirlenmiştir. Son çalışmalar incelendiğinde genel olarak propolisin TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF, NLRP inflamazomları ve IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi ilişkili pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek ve down regülasyonu ile anti-inflamatuvar etki gösterdiği ortaya konmuştur (Zulhendri vd., 2022).

2.3. Antimikrobiyal Aktivite

Propolis, 1970'lerden bu yana bulaşıcı hastalıklara ve çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı potansiyel bir alternatif tedavi olarak bilim insanlarının dikkatini çekmiştir (Bouchelaghem, 2022). Günümüzde ise antibiyotik direncinin giderek artması, propolis gibi doğal ve alternatif antimikrobiyal bileşenlere olan ilgiyi daha da artırmıştır. Propolisin antimikrobiyal etkileri; mikroorganizmaların hücre zarının geçirgenliğini artırması, zar potansiyelini bozması, ATP üretimini inhibe etmesi ve bakteriyel hareketliliği azaltması gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Sforzin, 2016).

Propolis, geniş etki spektrumuna sahip bir antimikrobiyal ajandır ve bakteri, mantar ve virüslere karşı aktivitesine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Antiviral aktivitesine ilişkin çalışmalar, başlıca HIV, SARS-CoV-2, influenza ve herpes virüsleri gibi viral etkenler üzerinde yoğunlaşmıştır (Zulhendri vd., 2021; De Vecchi ve Drago, 2007). Bunun yanında *Leishmania*, *Kriptosporidyum*, *Giardia* gibi paraziter etkenlere

karşı da antiprotozoal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Asfaram, Fakhar, Keighobadi, ve Akhtari, 2021).

Antimikrobiyal aktivitesine ilişkin yapılan çalışmalar, propolisin Gram-pozitif bakterilere kıyasla Gram-negatif bakterilere karşı daha düşük etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu farklılık, Gram-negatif bakterilerin dış zar yapısının türlere özgü özellikler taşıması ve bazı türlerin propolisin aktif bileşenlerini parçalayan hidrolitik enzimler üretebilmesiyle açıklanmaktadır (Przybyłek ve Karpiński, 2019). Propolisin klinik dirençli suşlara karşı etkinliğini inceleyen bir çalışmada, propolis ekstraktının metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE), ve klinik *Candida* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm MRSA suşları propolise karşı oldukça duyarlı bulunurken, VRE suşlarına karşı etkinliğin düşük olduğu bildirilmiştir. *Candida* türlerine karşı ise propolisin fungusidal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Astani vd., 2013). Benzer bir çalışmada Filistinden toplanan propolis örneklerinin antibiyotik dirençli klinik *Escherichiacoli*, *Pseudomonasa eruginosa*, *Staphylococcusa ureus* ve *Streptococcus faecalissuşlarına* karşı etkisi incelenmiştir. Çalışmada farklı propolis örneklerinin bakterisidal ve bakteristatik etkilerinde farklılık görülürken Propolisin Gram-pozitif bakterilere karşı daha belirgin inhibisyon gösterdiği, Gram-negatif bakterilere karşı daha düşük inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Daraghme ve Imtara, 2020).

Propolisin potansiyel antimikrobiyal özellikleri, içerdiği fenolik ve flavonoid bileşiklerle ilişkilendirilmektedir. Bu aktif bileşenlerinin sinerjik ve kompleks yapısı patojenler tarafından direnç gelişimi olasılığını azaltabilecek bir özellik olarak öne çıkmaktadır. Dünya genelinde bilinçsiz antibiyotik kullanımı sonucunda artan antibiyotik direnci dikkate alındığında,

propolis, alternatif bir antimikrobiyal ajan olarak önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (Zulhendri vd., 2021).

Propolisin antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri gıdalarda koruyucu olarak kullanımını inceleyen çalışmaları da beraberinde getirmiştir. Portakal suyunda koruyucu olarak kullanım potansiyelinin incelendiği bir çalışmada, propolisin meyve suyunun kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilitesinin 35 gün boyunca koruduğu bildirilmiştir (Yang, Wu, Huang ve Miao, 2017). Ayrıca et ürünlerine koruyucu potansiyeli de incelenmiş ve sucuklarda kimyasal, mikrobiyolojik stabiliteyi 21 gün boyunca koruduğu gözlemlenmiştir (Ali, Kassem ve Atta-Alla, 2010).

2.4. Yara İyileştirici Aktivite

Yara iyileşmesi, çeşitli biyokimyasal faktörlerin organize çalışmasını ve çoklu hücresel reaksiyonları içeren ve hemostaz (kan pıhtılaşması), inflamasyon (iltihaplanma), proliferasyon (yeni doku oluşumu) ve yeniden şekillenme (matürasyon) olarak dört aşamada incelenebilen doğal bir süreçtir. Hemostaz, yaralanmayı izleyen ilk dakikalarda başlar. Trombositler hasar bölgesine toplanarak fibrin ağı oluşturur ve kan pıhtısı gelişimini sağlar. Takiben inflamatuvar fazda, bağışıklık hücreleri yara bölgesine göç eder; burada proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS) salgılanır. ROS, mikroorganizmalara karşı savunma sağlar; ancak aşırı üretimi çevre dokulara zarar verebilir. Proliferatif faz, genellikle ikinci ya da üçüncü günde başlar. Bu evrede epitel hücreleri yara kenarlarından göç eder, fibroblastlar ve keratinositler aktive olur. Anjiyogenez yoluyla yara bölgesine oksijen ve besin taşınır. Fibroblastlar, kollajen ve matriks proteinleri sentezleyerek granülasyon dokusunu oluşturur; ardından miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonunu başlatır. Yeniden şekillenme ve matürasyon aşamasında ise hücre dışı

matriks yeniden düzenlenir ve doku bütünlüğü sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanır (Sforcin, 2016).

Propolis yara iyileşme sürecini birçok mekanizma aracılığıyla desteklemektedir. İmmünomodülatör, antimikrobiyal, antioksidan, analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri yara iyileşmesini hızlandırıcı etkiler açısından öne çıkmaktadır (Hossain vd., 2022). Özellikle yanık sebepli yaralarda hasarlı dokuda fazla miktarda reaktif oksijen türlerinin salındığı ve bunların yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Bu nedenle, antioksidan bileşikler yanıkla ilişkili yaralanmalarda tedaviyi destekleyici bileşenler olarak görülmektedir. Propolisli merhemin, gümüş sülfodiazinle karşılaştırıldığı bir çalışmada yanık tedavisinde propolis kullanımının dokudaki reaktif oksijen türlerinin sayısında azalmaya sebep olduğu raporlanmıştır (Olczyk, Ramos, Komosinska-Vassev, Stojko, ve Pilawa, 2013).

Propolisinanti inflamatuvar özelliği yara iyileşme sürecini destekleyen bir diğer mekanizmadır. Diyabetik ayak ülserlerinde topikal propolis uygulamasının yara iyileştirici potansiyelinin değerlendirildiği randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; propolis uygulamasının, kontrol grubuna kıyasla yara alanında ortalama 4 cm²'lik bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca propolis, glutatyon (GSH) düzeylerini ve GSH/glutatyondisülfid (GSSG) oranını artırırken; tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeylerini azalttığı ve interlökin-10 (IL-10) düzeylerini yükselttiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, propolisinanti inflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde diyabetik ayak ülserlerinde yara iyileşmesini destekleyici bir ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Mujica vd., 2019).

Yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biri de enfeksiyondur. Özellikle cerrahi girişim sonrası yara bölgesinde ve dikiş materyallerinde enfeksiyon

gelişimi sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Propolis ve gümüş nanopartiküllerle kaplanmış ipek sütürlerin incelendiği bir çalışmada geliştirilen materyalin *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı önemli antibakteriyal aktivite gösterdiği, ayrıca *in vitro* testlerde 3T3 fibroblastların hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği bildirilmiştir (Baygar, 2020).

Propolisin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri çeşitli deney hayvan modellerinde de incelenmiştir. Sıçanların servikal bölgesinde oluşturulan insizyonla, topikal propolis uygulamasının yara iyileştirici etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, propolis merheminin keratinosit proliferasyonunu uyardığı ve bunun sonucunda yara alanında anlamlı bir küçülme sağladığı rapor edilmiştir (Sehn, Hernandez, Franco, Gonçalves ve Baesso 2009). Başka bir çalışmada ise, Hint propolisinin etanolik özütünün sıçanlarda oluşturulan eksizyon tipi yara modelinde topikal uygulanmasıyla yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak nitrofurazonun kullanıldığı bu çalışmada, 14. gün sonunda propolis uygulanan grupta yara kontraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiş; ayrıca yara matrisinde hidroksiprolin, heksozamin, üronik asit, DNA, RNA ve toplam protein düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin artışlar tespit edilmiştir. Bu veriler, Hint propolisinin yara iyileşmesini destekleyici biyokimyasal ve hücresel değişiklikleri indükleyebileceğini göstermektedir (Iyyam Pillai, Palsamy, Subramanian ve Kandaswamy, 2010).

3. MEDİKAL VE KOZMETİK POTANSİYELİ

Geleneksel olarak kozmetikler, doğrudan cilde uygulanarak kişisel görünümü iyileştirmek için tasarlanmış tozlar veya yarı katı preparatlar olarak kabul edilir. Günümüzde

ise kozmetik teriminin yanında dermokozmetik, kozmesötik, nutrikozmetik gibi kavramlar ortaya çıkmıştır. Dermokozmetik ürünler çeşitli cilt rahatsızlıklarının bilimsel yönetiminde kullanılan ürünleri ve içerikleri ifade etmektedir (Dreno vd., 2014). Kozmesötik terimi ise farmasötik ve kozmetik kelimelerinden türetilmiştir. Farmasötik ürün gibi ciltte ölçülebilir bir biyolojik etkiye sahip olan, ancak görünümü etkilediği amaçlandığından kozmetik ürün olarak düzenlenen bir bileşeni/ürünü tanımlamak için ortaya atılmıştır (Varçin ve Knapen, 2016). Son yıllarda, kozmesötik ve nutrasötik endüstrileri, gıda takviyeleri ve kozmetik ürünlerin birlikte kullanımını içeren entegre bir yaklaşımla nutrikozmetik terimini ortaya çıkmıştır. Bu terim bütünsel bir yaklaşımla saç ve cilt sağlığını, görünümünü hem içerden hem de dışardan desteklemeyi amaçlar ve buna yönelik takviye edici gıdaları kapsar (Dini, 2022; Dini ve Laneri, 2019).

Son yıllarda tüketicilerin doğal ve sağlıklı ürünlere yönelik artan ilgisi, bitkisel preparatlar, doğal kozmetikler ve nutrasötiklere olan talebi de beraberinde getirmiştir. Bu anlamda propolis, zengin bileşimi ve yüksek biyolojik aktivitesi sayesinde ticari ürünlerde tercih edilen bir içerik haline gelmiştir. Ticari propolis ürünleri kapsüller, sakızlar, gargara solüsyonları, diş macunları, pastiller, kozmetikler, şampuanlar, losyonlar, dudak bakım ürünleri ve sıvı formlar dahil olmak üzere çeşitli formlarda mevcuttur (Segueni, Akkal, Benlabed, ve Nieto, 2022). Propolisin bu ürünlerde kullanım amacı, başlıca antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici aktivitelerine dayanmaktadır. Söz konusu biyolojik aktiviteler “Propolisin Biyolojik Aktiviteleri” başlığı altında detaylandırılmıştır. Bu bölümde ise, bunların dışında kozmetik ürünlerde değerlendirilebilecek diğer potansiyel etkileri ele alınacaktır.

3.1. Anti-AgingPotansiyeli

Cilt yaşlanmasının genetik, UV maruziyeti, sigara, diyet, kimyasallar gibi birçok sebebi vardır. Kırışıklık oluşumunun mekanizması tam açıklanamasa da fibroblast sayısında azalma ve dermiş ekstraselüler matriksinde atrofi mevcuttur. Dermis ağırlıklı olarak kolajen ve elastinden oluşur. Elastin lifleri cildin elastikiyetine katkıda bulunur ve yaşlanmayla birlikte azalma gösterir. Kolajen cilde sağlamlık sağlarken yaşlanmayla, kolajen demetlerinin konfigürasyonlarında bozulma, parçalanmış, düzensiz demetler görülmektedir. Kolajen ve elastini parçalayan metalloproteinaz (MMP) gibi enzimlerin UV maruziyeti, genetik yaşlanma, oksidatif stres durumunda aktivitesi artmaktadır (Tobin, 2017).

Ticari propolis ekstresiyle gerçekleştirilen bir çalışmada propolisin kolajenaz, elastaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibisyon kapasiteleri incelenmiş ve elde edilen inhibisyon yüzdeleri doğrultusunda kozmetik alandaki potansiyeline dikkat çekilmiştir (Deniz vd., 2025). Yunanistan'ın farklı bölgelerinden toplanan propolis örneklerinin anti-tirozinaz ve anti-kolajenaz özellikleri incelenmiştir. Çalışmada terpenoidler açısından zengin örneklerin daha yüksek anti-tirozinaz, flavonoidler açısından zengin örneklerin ise daha yüksek anti-kolajenaz özellik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca kolajenaz inhibisyonunun örneklerin toplam fenolik madde ve DPPH radikal süpürme aktivitesiyle korelasyon gösterdiği tirozinazın hibisyonu için bir ilişki bulunamadığı raporlanmıştır (Stavropoulou vd., 2021).

3.1.1. UV Koruyucu Özelliği

Ultraviyole (UV) ışınları, güneş ışığının temel bileşenlerinden biridir. Canlılar başlıca UVA (320–400 nm) ve UVB (290–320 nm) ışınlarına maruz kalmaktadır; zira UVC ışınları ozon tabakası tarafından tutulmaktadır. UVB ve UVA

ışınları epidermisi geçerek dermis tabakasına kadar ulaşabilmekte; DNA, proteinler ve lipitlerde hasara yol açabilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olabilmektedir. Özellikle UVB, doğrudan DNA ile etkileşime girerek mutajenik etkilere yol açabilir. Yüz bölgesindeki cilt yaşlanmasının yaklaşık %80'inin UV maruziyetine bağlı olduğu bildirilmektedir ve buna fotoyaşlanma denmektedir. Bu nedenle geniş kenarlı şapka kullanımı, güneş gözlüğü takılması ve geniş spektrumlu güneş koruyucu ürünlerin uygulanması cilt sağlığının korunması açısından büyük önem taşımaktadır. FDA onaylı geniş spektrumlu güneş koruyucu filtrelerin çoğu, UVB ve kısa dalga boylu UVA'ya karşı etkin koruma sağlamaktadır. Ancak, uzun dalga boylu UVA ışınlarına (>370 nm) ve görünür ışığa karşı korumanın yetersiz kalması, ayrıca bazı filtrelerin potansiyel toksisiteyi, bu alanda daha fazla yenilik ve araştırma gereksinimini ortaya koymaktadır. Görünür ışığa karşı dahi koruma sağlayabilen ve FDA tarafından onaylı filtreler çinko oksit ve titanyum dioksittir. Bununla birlikte, bu maddelerin cilt yüzeyinde bıraktığı beyazımsı görünüm, onları kozmetik açıdan tüketiciler için daha az cazip hale getirmektedir (Guan, Lim ve Mohammad, 2021).

Propolisin SPF koruma faktörünün incelendiği çalışmada oda sıcaklığında hazırlanan etanolik propolis ekstresinin 0.10 mg/mL konsantrasyonundaki SPF değeri 10.77 bulunmuştur (Valverde vd., 2023). %18'lik etanolik UV koruyucu etkisinin incelendiği başka bir çalışmada SPF 20 düzeyinde koruma sağladığı, kafeik asidin %4'lük konsantrasyonda aynı düzeyde koruma sağladığı raporlanmıştır. Ayrıca propolise %10 titanyum dioksit eklendiğinde SPF düzeyinin 20'den 56'ya yükselerek sinerjik bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Propolisin yüksek antioksidan aktivitesi ve potansiyel güneş koruyucu etkileriyle ticari güneş kremleri için tercih edilebilecek bir bileşen

olabileceği bildirilmiştir (Gregoris, Fabris, Bertelle, Grassato ve Stevanato,2011).

3.1.2. Ağız ve Diş Sağlığında Kullanımı

Propolis, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici özellikleriyle ağız ve diş sağlığında dikkat çeken doğal bir bileşiktir. Özellikle ağız boşluğunda bulunan *Streptococcus mutans*, fakültatif anaeroblar ve Gram pozitif koklara karşı etkili olduğu ve hatta periodontal patojenleri öldürme yeteneğinin klinik değere sahip olabileceği raporlanmıştır (Saeed, Khabeer, Faridi ve Makhdoom, 2021). Periodontal hastalarda yürütülen bir çalışmada, subgingival propolis özütü uygulamasının başta *P. gingivalis* olmak üzere periodontopatojenik bakterilere karşı bakterisidal etki gösterdiği; buna ek olarak klinik parametrelerde iyileşme, mikrobiyal yükte azalma ve sondalama sırasında kanama gibi risk faktörlerinde gerileme sağladığı bildirilmiştir (Lisbona-González vd., 2021). Ayrıca, dentalbiyofilm ve plak oluşumunu önleyici etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıklı bireylere uygulanan propolisli diş jelinin modifiye gingival marjinal plak indeksini azalttığı ve biyofilm birikimini önlediği saptanmıştır (Saeed vd., 2021).

3.2. İlaç Geliştirilme Potansiyeli ve Karşılaşılan Zorluklar

Propolisin sahip olduğu biyolojik aktiviteler, onu ilaç geliştirme açısından önemli bir doğal kaynak haline getirir fakat bu süreçte birçok zorlukla karşılaşılmaktadır. En temel sorunlardan biri, propolisin bileşimindeki yüzlerce farklı biyoaktif bileşik nedeniyle standardizasyonunun son derece güç olmasıdır. İklim, bitki örtüsü, arı türleri ve hasat yöntemleri ürünün kimyasal profilini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Ayrıca, tarımda ve kovanlarda kullanılan pestisitler, arı hastalıklarına karşı uygulanan veteriner ilaçlar ve çevresel ağır

metal bulaşları propoliste kontaminasyona yol açarak güvenlik açısından risk oluşturabilmektedir. Buna karşın, propolisteki kontaminantlar veya katkı maddeleri için gıda sektöründe olduğu gibi net sınır değerler tanımlanmamıştır. Artan ticari talep, sahtecilik ve katıştırma uygulamalarını da beraberinde getirmektedir. Tüm bu faktörler, propolisin ilaç olarak değerlendirilmesi sürecinde kalite kontrol, yasal düzenleme ve güvenilirlik açısından önemli engeller oluşturmaktadır (Katekhaye, Fearnley, Fearnley ve Paradkar, 2019).

4. SONUÇ

Propolis, zengin içeriği ve önemli biyolojik aktiviteleriyle önemli bir nutrasötik ve kozmetik bileşendir. Özellikle antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerine dair literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak kozmetik formülasyonlardaki etkinliği ve dermatolojik hastalıklardaki potansiyel kullanımı hâlâ yeterince araştırılmamıştır. Bunun yanında standardizasyon zorluğu, eksik yasal düzenlemeler, pestisit ve ağır metal konsaminasyonları propolisin farmasötik bir ürün olarak geliştirilmesinde önemli kısıtlayıcı faktörler olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ali, F. H., Kassem, G. M., & Atta-Alla, O. A. (2010). Propolis as a natural decontaminant and antioxidant in fresh oriental sausage. *Veterinaria Italiana*, 46(2), 167-172.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (beeglue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Asfaram, S., Fakhar, M., Keighobadi, M., & Akhtari, J. (2021). Promising anti-protozoan activities of propolis (beeglue) as natural product: A review. *Acta Parasitologica*, 66, 1-12.
- Astani, A., Zimmermann, S., Hassan, E., Reichling, J., Sensch, K. H., & Schnitzler, P. (2013). Antimicrobial activity of propolis special extract GH 2002 against multidrug-resistant clinical isolates. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(8), 695-701.
- Balasubramaniam, A. K., Elangovan, A., Rahman, M. A., Nayak, S., Swain, D., Babu, H. P., ... & Monga, V. (2025). Propolis: A comprehensive review on the nature's polyphenolic wonder. *Fitoterapia*, 106526.
- Baygar, T. (2020). Characterization of silk sutures coated with propolis and biogenic silver nanoparticles (AgNPs); an eco-friendly solution with wound healing potential against surgical site infections (SSIs). *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(1), 258-266.
- Bouchelaghem, S. (2022). Propolis characterization and antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*: A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(4), 1936-1946.

- Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, S1-S6.
- Curti, V., Zaccaria, V., Tsetegho Sokeng, A. J., Dacrema, M., Masiello, I., Mascaro, A., ... & Daglia, M. (2019). Bioavailability and in vivo antioxidant activity of a standardized polyphenol mixture extracted from brown propolis. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1250.
- Daraghmeh, J., & Imtara, H. (2020). In Vitro Evaluation of Palestinian Propolis as a Natural Product with Antioxidant Properties and Antimicrobial Activity against Multidrug-Resistant Clinical Isolates. *Journal of Food Quality*, 2020(1), 8861395.
- De Vecchi, E., & Drago, L. (2007). Propolis' antimicrobial activity: what's new?. *Le infezioni in Medicina*, 15(1), 7-15.
- Deniz, F. S. S., Orhan, I. E., Filipek, P. A., Ertas, A., Gştir, R., Jakschitz, T., & Bonn, G. K. (2025). Evaluation of the Anti-Aging Properties of Ethanolic Extracts from Selected Plant Species and Propolis by Enzyme Inhibition Assays and 2D/3D Cell Culture Methods. *Pharmaceuticals*, 18(3), 439.
- Dini, I. (2022). Contribution of nanoscience research in antioxidants delivery used in nutraceutical sector. *Antioxidants*, 11(3), 563.
- Dini, I., & Laneri, S. (2019). Nutraceuticals: A brief overview. *Phytotherapy Research*, 33(12), 3054-3063.
- Dizdaroğlu, M., & Jaruga, P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free radical research*, 46(4), 382-419.

- Dreno, B., Araviiskaia, E., Berardesca, E., Bieber, T., Hawk, J., Sanchez-Viera, M., & Wolkenstein, P. (2014). The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1409-1417.
- El-Guendouz, S., Lyoussi, B., & Miguel, M. G. (2019). Insight on propolis from Mediterranean countries: Chemical composition, biological activities and application fields. *Chemistry & Biodiversity*, 16(7), e1900094.
- Ezzat, S. M., Khattaby, A. M., Abdelmageed, S., & AbdElaal, M. A. (2019). Cytotoxicity, antioxidant, anti-inflammatory activity, and GC-MS analysis of Egyptian propolis. *Comparative Clinical Pathology*, 28, 1589-1598.
- Gregoris, E., Fabris, S., Bertelle, M., Grassato, L., & Stevanato, R. (2011). Propolis as potential cosmeceutical sunscreen agent for its combined photoprotective and antioxidant properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 405(1-2), 97-101.
- Guan, L. L., Lim, H. W., & Mohammad, T. F. (2021). Sunscreens and photoaging: a review of current literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22(6), 819-828.
- Guo, S. A., and DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229.
- Hata AN, Breyer RM 2004. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immunomodulation. *Pharmacol Ther* 103: 147-166.

- Hossain, R., Quispe, C., Khan, R. A., Saikat, A. S. M., Ray, P., Ongalbek, D., ... & Cho, W. C. (2022). Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chinese medicine*, 17(1), 100.
- Iyyam Pillai, S., Palsamy, P., Subramanian, S., & Kandaswamy, M. (2010). Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(11), 1198-1206.
- Kara, Y., & Birinci, C. (2024). Usability of the phenolic profile analysis method developed in RP-HPLC-PDA in natural products. *Journal of Apitherapy and Nature*, 7(1), 14-27.
- Katekhaye, S., Fearnley, H., Fearnley, J., & Paradkar, A. (2019). Gaps in propolis research: challenges posed to commercialization and the need for an holistic approach. *Journal of Apicultural Research*, 58(4), 604-616.
- Kobayashi, N., Unten, S., Kakuta, H. A. N. Z. O., Komatsu, N. O. B. U. H. I. K. O., Fujimaki, M. A. S. A. T. O., Satoh, K., ... & Sakagami, H. (2001). Diverse biological activities of healthy foods. *In Vivo (Athens, Greece)*, 15(1), 17-23.
- Kumazawa, S., Goto, H., Hamasaka, T., Fukumoto, S., Fujimoto, T., & Nakayama, T. (2004). A new prenylated flavonoid from propolis collected in Okinawa, Japan. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(1), 260-262.
- Lisbona-González, M. J., Muñoz-Soto, E., Reyes-Botella, C., Olmedo-Gaya, M. V., Diaz-Castro, J., & Moreno-Fernandez, J. (2021). Study of the antimicrobial effect of an ethanolic extract of propolis in periodontal disease. *Applied Sciences*, 11(16), 7463.

- Mujica, V., Orrego, R., Fuentealba, R., Leiva, E., & Zúñiga-Hernández, J. (2019). Propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot wounds receiving care in the diagnostic and treatment centre from the regional hospital of Talca. *Journal of diabetes research*, 2019(1), 2507578.
- Ohishi, S. (2000). Evaluation of time course and inter-relationship of inflammatory mediators in experimental inflammatory reaction. *Yakugakuzasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 120(5), 455-462.
- Olczyk, P., Ramos, P., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., & Pilawa, B. (2013). Positive effect of propolis on free radicals in burn wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 356737.
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- Rietjens, I. M., Boersma, M. G., de Haan, L., Spenkelink, B., Awad, H. M., Cnubben, N. H., ... & Koeman, J. H. (2002). The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environmental toxicology and pharmacology*, 11(3-4), 321-333.
- Rojczyk, E., Klama-Baryła, A., Łabuś, W., Wilemska-Kucharzewska, K., & Kucharzewski, M. (2020). Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113159.

- Saeed, M. A., Khabeer, A., Faridi, M. A., & Makhdoom, G. (2021). Effectiveness of propolis in maintaining oral health: a scoping review. *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 55(3), 167.
- Segueni, N., Akkal, S., Benlabed, K., & Nieto, G. (2022). Potential use of propolis in phytocosmetic as phytotherapeutic constituent. *Molecules*, 27(18), 5833.
- Sehn, E., Hernandez, L., Franco, S. L., Gonçalves, C. C. M., & Baesso, M. L. (2009). Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*, 635(1), 115-120.
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research*, 30(6), 894-905.
- Sobocanec, S., Šverko, V., Balog, T., Šarić, A., Rusak, G., Likić, S., ... & Marotti, T. (2006). Oxidant/antioxidant properties of Croatian native propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(21), 8018-8026.
- Stavropoulou, M. I., Stathopoulou, K., Cheilari, A., Benaki, D., Gardikis, K., Chinou, I., & Aligiannis, N. (2021). NMR metabolic profiling of Greek propolis samples: Comparative evaluation of their phytochemical compositions and investigation of their anti-ageing and antioxidant properties.
- Tobin, D. J. (2017). Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*, 26(1), 37-46.
- Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its b

otanical origin.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013(1), 697390.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry and cell biology, 39(1), 44-84.

Valverde, T. M., Soares, B. N. G. D. S., Nascimento, A. M. D., Andrade, Â. L., Sousa, L. R. D., Vieira, P. M. D. A., ... & Santos, V. M. R. D. (2023). Anti-Inflammatory, antimicrobial, antioxidant and photoprotective investigation of red propolis extract as sunscreen formulation in polawax cream. International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5112.

Varçin, M., & Knapen, C. (2016). Focus on: cosmeceuticals- definitions, regulations and a review of the market. PMFA News, 3(4), 36-37.

Yang, W., Wu, Z., Huang, Z. Y., & Miao, X. (2017). Preservation of orange juice using propolis. Journal of Food Science and Technology, 54, 3375-3383.

Zulhendri, F., Chandrasekaran, K., Kowacz, M., Ravalia, M., Kripal, K., Fearnley, J., & Perera, C. O. (2021). Antiviral, antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties of propolis: a review. Foods, 10(6), 1360.

Zulhendri, F., Lesmana, R., Tandean, S., Christopher, A., Chandrasekaran, K., Irsyam, I., ... & Wathoni, N. (2022). Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. Molecules, 27(23), 8473.

BALIN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMALARI

Erol TUNCA¹

Zeynep Berin ÇELEBİ²

1. GİRİŞ

Bala, insanlık tarihinde oldukça eski zamanlardan beri birkaç farklı açıdan değer atfedilmiştir. Bu değerler arasında tıbbi reçetelerde kullanımı, dini ritüellerde yer alması ve besin kaynağı olarak değerlendirilmesi bulunmaktadır. Mezopotamya ve Sümerliler gibi eski çağ medeniyetlerinde de bu işlevler kabul görmüştür. Mısır medeniyetinde bal, mumyalama sıvısı olarak kullanılırken; Yunan ve Roma dönemlerinde sirke ile hazırlanan karışımının öksürüğe iyi geldiği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, balın tedaviyle ilişkilendirilmesine Çin tıbbında da rastlanmaktadır.

Balın bu farklı coğrafyalarda ve farklı kültürler tarafından bilinirliğinin en büyük nedenleri arasında hem tadı ve fiziksel özellikleri hem de biyokimyasal özelliklerinin insan yaşamı üzerindeki olumlu etkisi gösterilebilir. Gelişen bilimsel yöntemlerle birlikte bu etkiler daha sistematik biçimde incelenebilmiş ve sınıflandırılabilir hale gelmiştir. Bu bölümde

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya bölümü, Trabzon, Türkiye; eroltunca@ktu.edu.tr; ORCID: 0009-0006-3548-0085.

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye; zeynepberin@ktu.edu.tr; ORCID: 0009-0001-2606-8973.

bu sınıflandırılabilir özelliklerin çalışmalarla incelenmesi ele alınacaktır.

2. BALIN KİMYASAL YAPISI

Balın fiziksel özelliklerinin belirlenmesinde birkaç farklı parametre ele alınmıştır.

Bu parametrelerdeki farklılıklar balın sınıflandırılmasında kullanılmıştır. Bu sınıflandırmalar Türk gıda kodesince birkaç şekilde incelenmiştir. Bu parametreler;

- Balın oluşum kaynağı
- Balın üretim şekli ve pazara sunuluşu

Şeklinde sıralanır. Balların kaynaklarına göre incelendiğinde ise;

- Çiçek balı
- Salgı balı
- Çam balı

Şeklinde Türk Gıda kodeksince belirlenmiştir. Bu parametreler balın sınıflandırılmasında kullanıldığı gibi biyokimyasal özelliklerini etkilemektedir. Bu sınıflandırmalar benzer şekilde araştırmalarca belirlenmiş ve hem sınırlandırma hem de sınıflandırma amaçlı kullanılmıştır. Örneğin bal içerisindeki nem oranları genel olarak %21 (g cinsinden) belirlendiği gibi endüstriyel kullanımlarda ve fırıncılık balında oran %23 olarak belirlenmiştir. Bu tür parametrelerin kıyaslamaları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Draft CL 1998/12-S ve EU Draft 96/0114 TGKY ile kıyaslamaları

	Codex draft	Codex draft	TGKY*
Nem oranı	≤%21	≤%21	≤%20*
Sükroz oranı	≤5 g/100g	≤5 g/100g	≤5 g/100g
Suda çözünmeyen madde	0,1 g/100g	0,1 g/100g	0,1 g/100g
HMF oranı	≤60 mg/kg	-	40 mg/kg

**Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği Bal Tebliği. Codex draft ve Codex draft bilgileri 2015 güncel bilgileridir. Yukarıda verilen bilgiler ortalama değerler olup balın kaynağına ve kullanım amacına göre değişiklikler gösterebilmektedir.*

3. BALIN FENOLİK İÇERİĞİ

Balın dikkat çeken kimyasal özelliklerinden biri de fenolik içeriğidir. Polifenol yapılarının antioksidant aktiviteleri literatürde oldukça araştırılmış ve bilinen olgulardandır. Balın biyoyararlılığı değerlendirilirken polifenol profili oldukça önemlidir. Bu profil kalitatif ve kantitatif olarak ele alındığında aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür.

- Toplam polifenol miktarı
- Toplam flavonoid miktarı
- Fenolik profil

Folin-Ciocalteu testi sayesinde, bal içerisinde bulunan toplam polifenol miktarı bulunabildiği gibi; kolorimetrik bir test olan alüminyum nitrat yöntemiyle toplam flavonoid miktar bulunabilmektedir. Polifenoller halkalı yapılardır ve içeriğinde birden fazla hidroksil grubu bulundurulur. Flavonoidler ise benzer şekilde polifenollerdir ancak iki halkalı yapıya bir heterosiklik halkanın C atomu üzerinden bağlanmıştır. Bu

yapılar ayrıyeten diğer yapılarla birlikte kantitatif olarak toplam polifenol miktarı ile tespit edilebildiği gibi sadece flavonoid miktarının tespiti mümkündür.

Bu testler sadece kantitatif sonuç verebildiğinden zamanla geliştirilen yöntemler sayesinde hem kalitatif hem de kantitatif analiz gerçekleştirilebilmiştir. Bazı sınırlamalar bulunmakla birlikte, HPLC belirlenen standartlar sayesinde polifenolik profil hem kalitatif hem de kantitatif olarak bulunabilmektedir. Bu yöntemde, belirlenen standartlar farklı derişimlerde HPLC cihazına tanıtılır ve bu standartlar yardımıyla numunelerdeki bileşenlerin içerik ve miktar tayini gerçekleştirilir. Bu yöntemin sınırlandıran nedenler ise dedektör teknolojisi ve temin edilebilen standartlar örnek gösterilebilir.

4. BALIN YARA İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİ

Topikal uygulamalarda balın özellikle yara enfeksiyonlarına karşı gösterdiği antimikrobiyel etkiler dikkat çekicidir. Bu durum yalnızca laboratuvar gözlemleriyle değil, aynı zamanda klinik örneklem ve vaka analizleriyle de desteklenmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda balın, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve diğer yara patojenleri üzerindeki baskılayıcı etkisi gösterilmiştir (Allen, Molan, ve Reid, 1991; Cooper, Molan, ve Harding, 2002). Bu bakteriler, özellikle yanık ve cerrahi yara enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan ve çoğu zaman antibiyotik direnci geliştirmiş patojenlerdir. Konvansiyonel tedaviye dirençli hale gelen bu mikroorganizmalar, yara iyileşmesini geciktirerek hastanede kalış süresini uzatmakta ve sepsis gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Cooper, Halas ve Molan (2002) (Allen vd., 1991; Cooper vd., 2002; Molan ve Betts, 2004) tarafından yürütülen çalışmada, enfekte yanıklardan izole edilen *P. aeruginosa* suşları üzerinde balın inhibe edici etkisi raporlanmış ve özellikle antibiyotiklere dirençli türler üzerinde de başarılı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada kullanılan bal, laboratuvar testlerinde bakteri gelişimini %100 inhibe etmiş ve sonuçlar, özellikle antibakteriyel direnç problemi ile karşılaşılan klinik vakalar için umut verici bulunmuştur. Bu durum, balın sadece antimikrobiyel değil aynı zamanda antibiyotik dirençli organizmalara karşı da etkili olabileceğini göstermesi bakımından son derece önemlidir.

Yine aynı bakteriye karşı yapılan bir başka çalışmada, laboratuvar koşullarında balın antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* suşlarının %100'ünü inhibe ettiği bildirilmiştir (Kingsley, 2001). Bu bulgular yalnızca tek bir bakteri türü ile sınırlı kalmamış, balın çoklu dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve beta-laktamaz üreten gram negatif bakteriler üzerinde de benzer baskılayıcı etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (Allen vd., 1991; Willix, Molan, ve Harfoot, 1992). Bu durum, balın mevcut antibiyotiklerin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif veya tamamlayıcı bir topikal tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu etkilerin elde edilmesinde balın bileşimi belirleyici rol oynamaktadır. Balın içerdiği hidrojen peroksit, metilglioksal (MGO), asetik pH, yüksek osmotik basınç, fenolik bileşikler, flavonoidler ve enzimler, bu antimikrobiyel etkinin temel kaynaklarıdır (Allen vd., 1991; Willix vd., 1992). Bu bileşenler sayesinde bal, hem bakteriyel hücre zarını bozmakta hem de protein yapısını denatüre ederek metabolik işlevleri durdurmaktadır.

Sonuç olarak, yara enfeksiyonlarında topikal olarak uygulanan bal, yalnızca mikrobiyel kontaminasyonu engellemekle kalmamakta, aynı zamanda iltihabi süreci modüle ederek yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır. Bu nedenle, multidisipliner tıp uygulamalarında balın, özellikle dirençli patojenlerin neden olduğu yüzeysel enfeksiyonlarda değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

Balın bu etkileri yalnızca yüzeysel mikrobiyal büyümeyi baskılamakla sınırlı değildir; yara iyileşmesini destekleyen birçok biyolojik süreç üzerinde de etkilidir. Molan (1992) ve Willix vd. (1992) (Allen vd., 1991; Willix vd., 1992) tarafından yapılan çalışmalarda, balın antimikrobiyel etkisinin başlıca nedenleri arasında yüksek ozmotik basınç, düşük pH, hidrojen peroksit üretimi, metilglioksal gibi reaktif bileşikler ve flavonoidler, fenolik asitler, asidik oligosakkaritler gibi sekonder metabolitlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bileşenler hem tek tek hem de bir arada bulunduklarında sinerjistik bir antimikrobiyel etki oluşturur. Örneğin yüksek şeker içeriği, balın osmotik basıncını artırarak mikroorganizmaların su kaybetmesine ve plazmolize uğramasına neden olur (Willix vd., 1992). Düşük pH (genellikle 3.2–4.5 aralığında), bakterilerin enzimatik sistemlerini inhibe ederek ortamda çoğalmalarını zorlaştırır (Allen vd., 1991).

Balın en güçlü antimikrobiyel mekanizmalarından biri ise hidrojen peroksit üretimidir. Bu bileşen, balda bulunan glukoz oksidaz enziminin glukozu oksitlemesiyle oluşur ve serbest radikal etkisiyle DNA, protein ve hücre zarı yapılarında tahribata yol açar (Allen vd., 1991; Willix vd., 1992). Ayrıca bazı bal türleri (özellikle manuka gibi) düşük peroksit aktivitesine rağmen yüksek antimikrobiyel etki gösterir. Bunun nedeni, peroksit dışı faktörler olarak bilinen metilglioksal (MGO) gibi reaktif karbonil bileşiklerinin varlığıdır. MGO,

özellikle gram pozitif bakterilere karşı sitotoksik etkiler gösterir ve hücrel enzimleri geri dönüşümsüz şekilde inhibe eder (Allen vd., 1991). Flavonoidler ve fenolik bileşikler ise balın antioksidan kapasitesiyle birlikte mikroorganizmaların redoks dengesini bozar. Bu bileşikler genellikle hücre duvarında bozulmaya, zar geçirgenliğinde artışa ve bakteriyel proteinlerin denatürasyonuna neden olur. Molan (1992), bu bileşenlerin tek başına zayıf antimikrobiyel etki gösterdiğini, ancak hidrojen peroksit ve düşük pH ile birlikte sinerjik biçimde etkili olduklarını bildirmiştir. Benzer şekilde Willix vd. (1992), bu faktörlerin birlikte çalışmasının bakteri hücrelerinin birden fazla hayati mekanizmasını hedef alarak etkiyi güçlendirdiğini vurgulamıştır (Allen vd., 1991; Willix vd., 1992).

Bütün bu faktörler birlikte ele alındığında, balın antimikrobiyel etkisi yalnızca yüzeydeki mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda derin dokuya yayılma riskini azaltan, iltihabi cevabı düzenleyen ve hücre proliferasyonunu destekleyen bir biyoaktif ortam oluşturduğu görülmektedir. Bu çok yönlü etki profili, balı yara tedavisinde salt bir mikrop öldürücü ajan olmaktan çıkarıp, iyileşmeyi destekleyen terapötik bir sistem haline getirmektedir (Molan ve Betts, 2004). Sonuç olarak, yara enfeksiyonlarında topikal olarak uygulanan bal, yalnızca mikrobiyel kontaminasyonu engellemekle kalmamakta, aynı zamanda iltihabi süreci modüle ederek yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır. Balın yara iyileştirici özelliği, antimikrobiyel etkisinin ötesinde çok yönlü bir biyolojik etkinliğe sahiptir. Öncelikle enfekte dokularda inflamasyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunur; bu, hem enfeksiyonun yayılımını engelleyen bir faktör hem de aşırı immün yanıtı baskılayarak doku yıkımını azaltan bir özelliktir (Molan ve Betts, 2004). Balın içerdiği düşük düzeydeki hidrojen peroksit, bağışıklık hücrelerini aktive etmek yerine onları hafifçe uyarak kontrollü bir iltihabi yanıt oluşmasına katkı

sağlar (Willix vd., 1992). Bu sayede akut inflamasyon aşaması kısa tutulur ve proliferatif faza geçiş hızlanır.

Ayrıca bal, yara bölgesinde fibroblast aktivasyonunu ve keratinosit göçünü uyararak granülasyon dokusunun erken oluşumunu destekler. Bu durum, yeni bağ dokusu ve epitel dokunun daha hızlı gelişmesini sağlar. Bu etkinin bir kısmı da balın içerdiği fenolik bileşiklerin hücre içi sinyal yollarını modüle etmesiyle ilgilidir. Yapılan çalışmalar, bal uygulamasının anjiyogenez üzerinde de uyarıcı etki gösterdiğini ve yara bölgesinde yeni damar oluşumunu desteklediğini göstermiştir (Allen vd., 1991; Molan ve Betts, 2004).

Nekrotik dokunun parçalanarak ortamdan uzaklaştırılması da balın önemli etkilerinden biridir. Bu özellik, enfekte ve oksijenlenmesi bozulmuş dokuların yerine sağlıklı hücrelerin tutunabileceği yeni bir zemin oluşturur. Balın içeriğindeki enzimatik aktivite (örneğin glukoz oksidaz), bir yandan mikroorganizmaları baskımlarken, diğer yandan ölü hücrelerin ayrışmasını kolaylaştırır (Willix vd., 1992). Böylece yara yatağında debridman etkisi sağlanır ve granülasyon dokusu için uygun ortam oluşur.

Son olarak, yara bölgesinde oluşabilecek aşırı skarlaşmayı (fibroz doku birikimi) da önleyici etkileri olduğu belirtilmiştir. Bal, yara bölgesindeki oksidatif stresin ve sitokin dengesizliğinin azaltılmasıyla minimal skar oluşumu sağlar ve bu da kozmetik açıdan daha avantajlı bir iyileşme süreci sunar (Molan ve Betts, 2004). Bu nedenle, bal yalnızca mikrobiyel yükü azaltan bir ajan değil, aynı zamanda rejeneratif özelliklere sahip biyoaktif bir yara iyileştirici olarak değerlendirilmelidir.

5. BALIN NÖROLOJİK ETKİLERİ

Balda bulunan polifenolik bileşikler, merkezi sinir sistemi üzerinde hem koruyucu hem de bilişsel işlevleri destekleyici etkiler göstermektedir. Bu moleküller, reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek sinir hücrelerinde toksik birikimi azaltır; yaşa bağlı dejeneratif süreçleri ve amiloid beta gibi yanlış katlanmış proteinlerin sinapslarda birikimini sınırlayıcı rol oynar (Akanmu vd., 2011). Ayrıca balın içerdiği polifenoller, kinolinik asit, kainik asit, 5-S-sisteinil-dopamin ve MPTP gibi sinir sistemine zararlı bileşiklerin etkilerini baskılayarak oksidatif yükü azaltır (Schmitt-Schillig, Schaffer, Weber, Eckert, ve Muller, 2005). Aynı bileşiklerin, amiloid beta, metil cıva ve retinoid kökenli apoptotik sinyaller karşısında da nöronal koruma sağladığı rapor edilmiştir. Özellikle işlenmemiş ham balın, mikrogial aktivasyonu baskılayarak beyindeki nöroenflamasyonu azalttığı ve bu etkinin hipokampus gibi öğrenme ve hafıza ile ilişkili beyin bölgelerinde belirgin olduğu gösterilmiştir (Akanmu vd., 2011). Bu etkiler, balın yalnızca hafızayı koruyucu değil, aynı zamanda öğrenme süreçlerini destekleyici özellikler taşıdığını da ortaya koymaktadır. Ek olarak, balın belirli sinir ağlarını etkileyerek nootropik ve nörofarmakolojik potansiyel taşıdığı öne sürülmektedir (Gheldof, Wang, ve Engeseth, 2003). Bununla birlikte, balın mitokondriyal işlev bozuklukları, programlı hücre ölümü, eksitotoksik süreçler ve beyin iltihabı üzerindeki etkilerine dair biyokimyasal mekanizmaların daha ayrıntılı çalışılması gerektiği vurgulanmaktadır.

6. BALIN VE KANSER ÇALIŞMALARI

Bal, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla belirgin antikanser potansiyele sahip bir doğal üründür ve bu etkilerin başında

kanser hücrelerinde apoptoz (programlı hücre ölümü) indüklemesi gelmektedir. Apoptozun başlatılmasında, balın hem pro-apoptotik proteinleri (örneğin Bax, p53) arttırdığı hem de anti-apoptotik proteinleri (örneğin Bcl-2) baskıladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle manuka balının, insan kolon kanseri hücre hatlarında mitokondriyal zarın depolarizasyonunu sağladığı, kaspaz-3 enziminin aktivasyonuna neden olduğu ve PARP (poli ADP-riboz polimeraz) adı verilen onarıcı proteinin yıkımına yol açtığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, balın intrinsik (mitokondri kaynaklı) apoptoz yolunu uyardığını göstermektedir (Fauzi, Norazmi, ve Yaacob, 2011; Gheldof vd., 2003; Jaganathan ve Mandal, 2009). Ayrıca, balın ağız yoluyla verilmesiyle birlikte deney hayvanlarında (Wistar sıçanları) tümör dokularında Bax ekspresyonunun arttığı, buna karşılık Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu durum, balın yalnızca hücre kültüründe değil, aynı zamanda in vivo (canlı organizmada) da apoptozu etkin biçimde indükleyebildiğini ortaya koymaktadır (Tomasin ve Cintra Gomes-Marcondes, 2011). Söz konusu apoptotik etkinin kaynağında ise balın zengin fenolik ve flavonoid bileşen içeriği yer almaktadır. Bu doğal moleküller, hem oksidatif stresi azaltıcı hem de hücre içi sinyal yollarını etkileyici özellikleriyle bilinir. Çok sayıda kemoterapötik ajanın da benzer hücresel apoptoz yollarını hedef aldığı düşünüldüğünde, balın bu alanda destekleyici veya tamamlayıcı bir tedavi ajanı olarak değerlendirilmesi mümkündür.

7. BALIN ANTİOKSİDAN YAPISI

Bal, doğal içeriğinde yer alan çeşitli biyoaktif bileşenler sayesinde oksidatif stresle mücadelede etkili bir fonksiyonel gıda olarak değerlendirilmektedir. Özellikle balda bulunan

fenolik asitler, flavonoidler, C vitamini, enzimler (örneğin glukoz oksidaz), karotenoidler ve organik asitler, reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hâle getirerek hücresel düzeyde koruma sağlar. ROS birikimi; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu gibi patolojik süreçlere yol açarak kronik inflamasyon, yaşlanma ve diyabetik komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (Erejuwa, Sulaiman, ve Ab Wahab, 2012). Bu süreçlerin özellikle pankreas, böbrek, retina ve sinir sistemi gibi oksidatif hasara duyarlı organlarda belirginleştiği bildirilmektedir.

Balın antioksidan kapasitesi, bu zararlı etkilerin önüne geçerek hem hücre içi yapıları korumakta hem de endojen antioksidan savunma sistemlerini —özellikle süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerini— uyarak vücudun kendi koruma mekanizmalarını desteklemektedir (Al-Waili, Salom, ve Al-Ghamdi, 2011). Bu enzimlerin aktivasyonu ile birlikte serbest radikallerin hücresel bileşenlere zarar vermesi önlenmekte, oksidatif yük azaltılmakta ve inflamatuvar yanıtların şiddeti düşmektedir. Bazı çalışmalarda balın Nrf2 transkripsiyon faktörünü aktive ederek antioksidan genlerin ekspresyonunu artırdığı, bu sayede hücrelerin oksidatif strese karşı daha dirençli hâle geldiği gösterilmiştir (Kishore, Halim, Syazana, ve Sirajudeen, 2011). Nrf2'nin aktivasyonu ile birlikte hücrede HO-1 (heme oksijenaz-1), NQO1 (NADPH quinone oxidoreductase 1) ve γ -GCS gibi sitoprotektif genler aktive edilmekte, bu da hücresel adaptasyon kapasitesini güçlendirmektedir.

Balın bu etkilerinin moleküler düzeyde bir diğer yansıması da, glutatyon (GSH) seviyelerinin artışı ve lipid peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin azalmasıdır. GSH, hücre içi redoks dengesinin korunmasında kritik rol oynarken, MDA düzeylerinin düşmesi hücresel hasarın

azaldığını göstermektedir (Erejuwa vd., 2012; Khalil, Sulaiman, ve Gan, 2010). Bu etkiler yalnızca teorik ya da *in vitro* düzeyde değil, aynı zamanda *in vivo* deneysel diyabet modellerinde de doğrulanmıştır. Erejuwa ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmalarda, Tualang balı ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda pankreatik dokuda oksidatif stres göstergelerinde anlamlı düşüş ve antioksidan enzim aktivitesinde artış saptanmıştır (Erejuwa vd., 2012). Bu bulgular, balın yalnızca serbest radikal temizleyici özelliğiyle sınırlı olmadığını, aynı zamanda oksidatif stres kaynaklı patolojilerin önlenmesi ve sistemik inflamasyonun baskılanmasında da potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca farklı kaynaklardan elde edilen balların antioksidan kapasiteleri arasında da farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Tualang, Manuka, Sidr ve Yemane gibi bal türlerinin, içerik profiline göre değişen düzeylerde antioksidan etki gösterdiği, bu etkinin özellikle total fenolik içerik ve flavonoid konsantrasyonları ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (Khalil vd., 2010; Kishore vd., 2011). Bu nedenle balın antioksidan etkinliğini değerlendirirken kaynağı, çiçek florası, toplandığı coğrafya ve işlenme yöntemi gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca, balın terapötik etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için klinik insan çalışmalarının artırılması, doz-cevap ilişkilerinin belirlenmesi ve uzun dönem güvenlik profillerinin ortaya konulması gereklidir.

8. BAL VE DİYABET

Bal, diyabetin önlenmesi ve yönetiminde birçok biyokimyasal mekanizma aracılığıyla etkili olabilecek doğal bir ajan olarak değerlendirilmektedir. İçeriğinde doğal olarak

bulunan flavonoidler — özellikle kaempferol, quercetin, luteolin, rutin ve apigenin gibi bileşikler — kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesinde çok yönlü etki gösterir. Bu etkiler arasında α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerinin inhibisyonu, pankreatik β -hücrelerinin oksidatif stresten korunması, insülin salgısının artırılması ve GLUT4 taşıyıcısının ekspresyonunun yükseltilmesi sayılabilir (Ahmed vd., 2018; Erejuwa vd., 2012). Özellikle kaempferol'ün β -hücre fonksiyonlarını desteklediği, quercetin'in glikoz düzeylerini düşürüp antioksidan savunmayı artırdığı ve luteolin'in tip 1 diyabetik kardiyomiyopatide oksidatif stresi bastırdığı gösterilmiştir (Ahmed vd., 2018).

Tualang balı gibi bazı bal türlerinin streptozotosinle indüklenen diyabetik sıçan modellerinde SOD ve MDA düzeylerini düşürdüğü, katalaz (CAT) aktivitesini artırdığı ve açlık glukoz düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir (Erejuwa vd., 2011). Benzer biçimde, İran'ın Ilam ormanlarından elde edilen balın glisemik kontrolü iyileştirdiği ve metformin ile birlikte kullanıldığında daha etkili olduğu saptanmıştır (Bahrami, Mohammadzadeh, Emami, Rabiee, ve Bokaie, 2018)

Ayrıca balda doğal olarak bulunan fruktoz, hipoglisemik etkilere katkı sağlayarak mide boşalmasını geciktirir, gıda alımını azaltır ve plazma glukoz düzeyini yükseltmeden enerji sağlar (Gharzouli, Gharzouli, Amira, ve Khenouf, 1999). Bununla birlikte, glukokinaz aktivasyonunu teşvik ederek pankreatik insülin salgısını artırma kapasitesi de bildirilmektedir (Gheldof vd., 2003). Bu etkiler hem enerji metabolizması hem de glisemik kontrol açısından önemlidir.

Bunun yanı sıra, bazı bal türlerinin adiponektin düzeyini yükselttiği, malondialdehit (MDA) miktarını azalttığı ve bu sayede açlık kan şekeri ile lipid profillerinde düzelme sağladığı gözlemlenmiştir (Erejuwa vd., 2011). Ayrıca çinko, krom ve

manganez gibi eser elementlerin eksikliği diyabetik bireylerde sık görülür ve bu minerallerin balda doğal olarak bulunması, insülin sekresyonunu destekleyici etkiler ortaya çıkarabilir.

Sonuç olarak, balın antioksidan kapasitesi, insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ve glukoz metabolizmasını düzenleyici özellikleri, onu diyabetin hem yönetiminde hem de komplikasyonların önlenmesinde değerli bir tamamlayıcı ajan haline getirmektedir. Ancak bu etkilerin klinik düzeyde doğrulanabilmesi için daha fazla insan temelli çalışmaya gereksinim vardır (Mijanur Rahman, Gan, ve Khalil, 2014).

9. BALIN OKSİDATİF STRESE ETKİSİ

Bal, doğal içeriğinde yer alan çeşitli biyoaktif bileşenler sayesinde oksidatif stresle mücadelede etkili bir fonksiyonel gıda olarak değerlendirilmektedir. Özellikle balda bulunan fenolik asitler, flavonoidler, C vitamini, enzimler (örneğin glukoz oksidaz), karotenoidler ve organik asitler, reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hâle getirerek hücresel düzeyde koruma sağlar. ROS birikimi; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu gibi patolojik süreçlere yol açarak kronik inflamasyon, yaşlanma ve diyabetik komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (Erejuwa vd., 2012). Bu süreçlerin özellikle pankreas, böbrek, retina ve sinir sistemi gibi oksidatif hasara duyarlı organlarda belirginleştiği bildirilmektedir.

Balın antioksidan kapasitesi, bu zararlı etkilerin önüne geçerek hem hücre içi yapıları korumakta hem de endojen antioksidan savunma sistemlerini —özellikle süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerini— uyarak vücudun kendi koruma mekanizmalarını desteklemektedir (Al-Waili vd., 2011). Bu enzimlerin

aktivasyonu ile birlikte serbest radikallerin hücreler bileşenlere zarar vermesi önlenmekte, oksidatif yük azaltılmakta ve inflammatuar yanıtların şiddeti düşmektedir. Bazı çalışmalarda balın Nrf2 transkripsiyon faktörünü aktive ederek antioksidan genlerin ekspresyonunu artırdığı, bu sayede hücrelerin oksidatif strese karşı daha dirençli hâle geldiği gösterilmiştir (Kishore vd., 2011). Nrf2'nin aktivasyonu ile birlikte hücrede HO-1 (heme oksijenaz-1), NQO1 (NADPH quinone oksidoreductase 1) ve γ -GCS gibi sitoprotektif genler aktive edilmekte, bu da hücreler adaptasyon kapasitesini güçlendirmektedir.

Balın bu etkilerinin moleküler düzeyde bir diğer yansıması da, glutatyon (GSH) seviyelerinin artışı ve lipid peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin azalmasıdır. GSH, hücre içi redoks dengesinin korunmasında kritik rol oynarken, MDA düzeylerinin düşmesi hücreler hasarın azaldığını göstermektedir (Erejuwa vd., 2011; Khalil vd., 2010). Bu etkiler yalnızca teorik ya da in vitro düzeyde değil, aynı zamanda in vivo deneysel diyabet modellerinde de doğrulanmıştır. Erejuwa ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmalarda, Tualang balı ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda pankreatik dokuda oksidatif stres göstergelerinde anlamlı düşüş ve antioksidan enzim aktivitesinde artış saptanmıştır (Erejuwa vd., 2011). Bu bulgular, balın yalnızca serbest radikal temizleyici özelliğiyle sınırlı olmadığını, aynı zamanda oksidatif stres kaynaklı patolojilerin önlenmesi ve sistemik inflamasyonun baskılanmasında da potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca farklı kaynaklardan elde edilen balların antioksidan kapasiteleri arasında da farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Tualang, Manuka, Sidr ve Yemane gibi bal türlerinin, içerik profiline göre değişen düzeylerde antioksidan etki gösterdiği, bu etkinin özellikle total fenolik

içerik ve flavonoid konsantrasyonları ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (Khalil vd., 2010; Kishore vd., 2011). Bu nedenle balın antioksidan etkinliğini değerlendirirken kaynağı, çiçek florası, toplandığı coğrafya ve işlenme yöntemi gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca, balın terapötik etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için klinik insan çalışmalarının artırılması, doz-cevap ilişkilerinin belirlenmesi ve uzun dönem güvenlik profillerinin ortaya konulması gereklidir.

10. SONUÇ

Bal, tarih boyunca yalnızca bir besin maddesi değil, aynı zamanda güçlü bir farmakolojik ajan olarak da değerlendirilmiştir. Biyokimyasal bileşenleri özellikle fenolik asitler, flavonoidler, enzimler, vitaminler ve eser elementler sayesinde, çok çeşitli terapötik etkilere sahiptir. Antioksidan kapasitesi sayesinde reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederken, endojen savunma sistemlerini (SOD, CAT, GPx) de aktive ederek hücresel düzeyde koruma sağlamaktadır. Bu etkiler, sadece oksidatif stresi sınırlamakla kalmayıp, aynı zamanda sinir dokusunda nöroenflamasyonu baskılayarak öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını da desteklemektedir.

Bal, özellikle Tualang, Manuka ve Ilam gibi bazı türleriyle birlikte, diyabetik komplikasyonlara karşı da umut verici sonuçlar sunmaktadır. Flavonoid içeriği sayesinde insülin sekresyonunu artırmaktadır. Bu etkiler hem glisemik kontrolü desteklemekte hem de diyabete bağlı kardiyovasküler, renal ve nörolojik hasarların önlenmesine katkı sağlamaktadır.

Bunun yanında bal, topikal uygulamalarda da yüksek antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleriyle dikkat

çekmektedir. MRSA, Pseudomonas ve E. coli gibi dirençli bakterilere karşı etkili olduğu ve fibroblast proliferasyonu, keratinosit göçü ve anjiyogenez gibi rejeneratif süreçleri hızlandırdığı gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli kanser hücre hatlarında apoptotik yolları aktive ederek antikanser potansiyel de sergilemektedir.

Sonuç olarak, bal; antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser ve antidiyabetik özellikleriyle çok yönlü bir biyolojik ajan olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, mevcut verilerin büyük bir kısmı hayvan modelleri ve in vitro çalışmalarla sınırlıdır. Dolayısıyla bu etkilerin insanlar üzerindeki geçerliliğini ve doz-cevap ilişkilerini netleştirmek amacıyla, uzun vadeli ve kontrollü klinik çalışmalara duyulan ihtiyaç devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, S., Sulaiman, S. A., Baig, A. A., Ibrahim, M., Liaqat, S., Fatima, S., . . . Othman, N. H. (2018). Honey as a potential natural antioxidant medicine: an insight into its molecular mechanisms of action. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1), 8367846.
- Akanmu, M. A., Olowookere, T. A., Atunwa, S. A., Ibrahim, B. O., Lamidi, O. F., Adams, P. A., Adeyemo, L. E. (2011). Neuropharmacological effects of Nigerian honey in mice. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(3).
- Al-Waili, N., Salom, K., ve Al-Ghamdi, A. A. (2011). Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *The scientific world journal*, 11(1), 766-787.
- Allen, K. L., Molan, P. C., ve Reid, G. (1991). A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 43(12), 817-822.
- Bahrami, M., Mohammadzadeh, D., Emami, S. J., Rabiee, M. H., ve Bokaie, S. (2018). A survey on prevalence and risk factors of Varroasis in West Azerbaijan, Iran. *International Journal of Acarology*, 44(4-5), 185-188.
- Cooper, R. A., Molan, P. C., ve Harding, K. (2002). The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *Journal of Applied microbiology*, 93(5), 857-863.

- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., ve Ab Wahab, M. S. (2012). Honey: a novel antioxidant. *Molecules*, 17(4), 4400-4423.
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Wahab, M. S. A., Sirajudeen, K. N., Salleh, M. S. M., ve Gurtu, S. (2011). Differential responses to blood pressure and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats: effects of antioxidant (Honey) treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(3), 1888-1907.
- Fauzi, A. N., Norazmi, M. N., ve Yaacob, N. S. (2011). Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 49(4), 871-878.
- GHARZOULI, K., GHARZOULI, A., AMIRA, S., ve KHENNOUF, S. (1999). Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture. *Pharmacological Research*, 39(2), 151-156.
- Gheldof, N., Wang, X.-H., ve Engeseth, N. J. (2003). Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(5), 1500-1505.
- Jaganathan, S. K., ve Mandal, M. (2009). Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: a review. *BioMed Research International*, 2009(1), 830616.
- Khalil, M., Sulaiman, S., ve Gan, S. (2010). High 5-hydroxymethylfurfural concentrations are found in

Malaysian honey samples stored for more than one year.
Food and Chemical Toxicology, 48(8-9), 2388-2392.

Kingsley, A. (2001). The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies. *British Journal of Nursing*, 10(Sup5), S13-S20.

Kishore, R. K., Halim, A. S., Syazana, M. N., ve Sirajudeen, K. (2011). Tualang honey has higher phenolic content and greater radical scavenging activity compared with other honey sources. *Nutrition research*, 31(4), 322-325.

Mijanur Rahman, M., Gan, S. H., ve Khalil, M. I. (2014). Neurological effects of honey: current and future prospects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014(1), 958721.

Molan, P., ve Betts, J. (2004). Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. *Journal of wound care*, 13(9), 353-356.

Schmitt-Schillig, S., Schaffer, S., Weber, C., Eckert, G., ve Muller, W. (2005). Flavonoids and the aging brain. *Journal of Physiology and Pharmacology. Supplement*, 56(1), 23-36.

Tomasin, R., ve Cintra Gomes-Marcondes, M. C. (2011). Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytotherapy Research*, 25(4), 619-623.

Willix, D., Molan, P. C., ve Harfoot, C. (1992). A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to

the antibacterial activity of manuka honey and other honey. *Journal of applied bacteriology*, 73(5), 388-394.

ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASI VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com