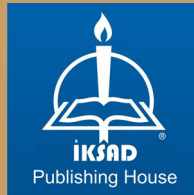


Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

# ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ VE FAYDALARI

1. CİLT



# ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ VE FAYDALARI

1. CİLT

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ



Copyright © 2023 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,  
distributed or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TURKEY TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©  
**ISBN: 978-625-367-082-5**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
May / 2023  
Ankara / Turkey  
Size = 16 x 24 cm

## **ÖNSÖZ**

Bu kitap ön lisans ve lisans programlarında okutulan biyokimya derslerinde eksikliği çekilen kaynak ve ders materyali eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Bu kitapta yer alan bal, propolis ve arı sütü konuları ön lisans ve lisans programlarında kaynak olarak kullanılabilir. Bu kitabın hocalar ve öğrenciler için kaynak olması dileğiyle.

**Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. [sbilgic@adiyaman.edu.tr](mailto:sbilgic@adiyaman.edu.tr)

## TEŞEKKÜR

Bizi kitap yazmaya cesaretlendiren ve ayrıca kitabın hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Publishing House yönetim kuruluna ve çalışanlarına da teşekkür ederiz.

**Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ**

**Ankara-2023**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
BÖLÜM 1.....	7
BAL.....	7
GİRİŞ.....	7
1. BAL .....	7
1.1. Balın Tıbbi Geçmişi.....	8
1.2. Balın Kimyasal Bileşimi .....	8
1.3. Baldaki Biyoaktif Bileşikler .....	10
2. BALIN SAĞLIĞA FAYDALARI .....	11
2.1. Yara Tedavisi .....	11
2.2. Pediatrik Bakım .....	12
2.3. Diyabetik Ayak Ülseri .....	13
2.4. Gastrointestinal (GI) Bozukluklar.....	13
2.5. Ağız Sağlığı .....	14
2.6. Farenjit ve Öksürük.....	15
2.7. Astım.....	16
2.8. Gastroözofageal Reflü Hastalığı .....	17
2.9. Dispepsi, Gastrit ve Peptik Ülser .....	17
2.10. Gastroenterit.....	18
2.11. Kabızlık ve İshal .....	19
2.12. Karaciğer ve Pankreas Hastalıkları .....	19
2.13. Bal ve Diyabet.....	20
2.14. Metabolik ve Kardiyovasküler Sağlık .....	20

2.15. Kanser ve Onkogenez .....	22
2.15.1. Meme Kanseri .....	23
2.15.2. Karaciğer Kanseri.....	24
2.15.3. Kolorektal Kanser .....	24
2.15.4. Nörolojik Hastalıklar.....	25
3. BALIN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ .....	27
3.1. Antioksidan Etkisi.....	27
3.2. Antimikrobiyal Etkisi.....	28
3.3. Apoptotik Etkisi .....	29
3.4. Anti-inflamatuar ve İmmünomodülatör Etkisi.....	31
3.5. Antidiyabetik Etkisi .....	32
3.6. Anti-Obezite Etkisi .....	33
3.7. Hipolipidemik Etkiler .....	34
3.8. Antihipertansif Etkiler .....	35
<b>BÖLÜM 2.....</b>	<b>38</b>
<b>PROPOLİS .....</b>	<b>38</b>
GİRİŞ.....	38
1. PROPOLİS .....	38
1.1. Propolis'in Kimyasal Bileşenleri .....	39
1.2. Propolisin Sağlığa Faydaları .....	411
1.2.1. Gastrointestinal Bozukluk .....	411
1.2.2. Jinekolojik Bakım .....	422
1.2.3. Ağız sağlığı .....	422
1.2.4. Onkolojik Tedavi.....	43
1.2.5. Dermatolojik Bakım.....	44
2. PROPOLİS'İN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ .....	46
2.1. Antimikrobiyal Etkisi.....	46

2.2. Antiviral Etkisi.....	47
2.3. Antibakteriyel Etkisi .....	48
2.4. Antifungal Etkisi.....	49
2.5. Anti-parazitik Etkisi.....	511
2.6. Antiproliferatif ve Sitotoksik Etkisi.....	514
2.7. Anti-enflamatuvar Etkisi.....	517
2.8. Antioksidan Etkisi.....	518
2.9. Ateroskleroz ve Kardiyo-Koruyucu Etkisi .....	611
2.10. Nöroprotektif Etkisi .....	622
<b>BÖLÜM 3.....</b>	<b>623</b>
<b>ARI SÜTÜ .....</b>	<b>623</b>
GİRİŞ.....	623
1. ARI SÜTÜ .....	623
1.1. Arı Sütünün Kimyasal Bileşimi .....	624
1.2. Arı Sütünde Bulunan Biyoaktif Bileşikler .....	624
2. ARI SÜTÜ'NÜN SAĞLIĞA FAYDALARI .....	625
2.1. Üreme Sağlığı .....	625
2.2. Nörodejeneratif ve Yaşlanma Hastalıkları.....	627
2.3. Yara İyileştirme Etkinliği .....	628
2.4. Yaşlanma Karşıtı Etkinlik.....	629
3. ARI SÜTÜNÜN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ .....	70
3.1. Antimikrobiyal Etkisi.....	71
3.2. Antioksidan Etkisi.....	72
3.3. İmmünomodülatör Etkisi .....	73
3.4. Anti-Kanser Etkisi .....	74
3.5. Anti-Diyabetik Etkisi .....	75
3.6. Anti-Hiperkolesterolemik Etkisi .....	76



3.7. Anti-Hipertansiyon Etkisi .....	78
3.8. Anti-inflamatuar Etkisi .....	79
3.9. Hepato-Renal Koruyucu Etkisi .....	80
KAYNAKÇA .....	82

## BÖLÜM 1

### BAL

#### GİRİŞ

Son yıllarda arı ürünlerinin hem geleneksel hem de modern tıpta hızlı bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca arı ürünlerinin sağlık yararlarını ve biyolojik özelliklerini araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu durum arı ürünlerinden nutrasötiklerin ve fonksiyonel gıdaların artan şekilde geliştirilmesine yol açmaktadır. Bu ürünlerin biyolojik etkileri vasıtasıyla gelişmiş sağlık bakımına ve kronik hastalıkların azalmasına olumlu katkıda bulunulabilir.

#### 1. BAL

Bal, bal arısı tarafından işlenen ve çok sayıda faydası bulunan besleyici bir sıvıdır. Bal, insanlara faydalı olan yüksek besleyici bileşenleri nedeniyle dünya çapında tanınmaktadır. Geleneksel olarak Mısırlılar, Yunanlılar, Romalılar ve Çinliler mide ülseri de dahil olmak üzere bağırsak yaralarını iyileştirmek için kullanmışlardır. Ayrıca öksürük, boğaz ağrısı ve kulak ağrıları tedavisinde de kullanılmıştır. Geleneksel tedavide bal, hem haricen hem de dahili olarak kullanılmıştır. Örneğin; Lotus balı Hindistan'da göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Aynı zamanda bal vücuttaki hayati organları güçlendirmek için enerji sağlamak ve beslenmeyi sürdürmek için fonksiyonel bir gıda olarak kullanılmaktadır. Balın; glikoz, fruktoz, flavonoid, polifenoller ve organik asitler gibi aktif bileşenleri balın

kalitesini belirler. Bal, dünyada birçok ülkede üretilmekte olup, fonksiyonel özellikleri ve besin değerleri nedeniyle enerji veren bir gıda olmanın yanı sıra önemli bir ilaç olarak da kabul edilmektedir. Ayrıca balın; biyokimyasal, fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri iyi bilinmektedir (Ajibola 2015).

### **1.1. Balın Tıbbi Geçmişi**

Taş devri resimlerinden elde edilen kanıtlara göre hastalıkların 8000 yıl önce bile bal ve arı ürünleri ile tedavi edildiği anlaşılmaktadır. Antik parşömenler, tabletler ve kitaplar-Sümer kil tabletleri (MÖ 6200), Mısır papirüsleri (MÖ 1900-1250), Veda (Hindu kutsal kitabı) 5000 yıl, Kutsal Kuran, İncil ve Hipokrat (MÖ 460-357) gibi farklı kaynaklar balın ilaç olarak kullanıldığını göstermektedir. Bal geleneksel tıpta göz hastalıkları, astım, boğaz enfeksiyonları, tüberküloz, susuzluk, hıçkırık, yorgunluk, baş dönmesi, hepatit, kabızlık, solucan istilası, basur, egzama, ülser ve yaraların iyileşmesi gibi çeşitli hastalık durumlarında kullanılmıştır (Bergman et al. 1983).

### **1.2. Balın Kimyasal Bileşimi**

Günümüzde yaklaşık olarak 300 bal türü bilinmektedir. Bu çeşitler, bal arıları tarafından toplanan farklı nektar türleri ile ilgilidir. Balın ana bileşimi, kuru ağırlığının %95-97'sini oluşturan karbonhidratlardır. Bal, aşırı doymuş şeker çözeltisi olarak da bilinmektedir. Doğal bal, %82,4 karbonhidrat, %38,5 fruktoz, %31 glikoz, %12,9 diğer şekerler, %17,1 su, %0,5 protein, organik asitler, multimineraler, amino asitler, vitaminler, fenoller ve sayısız diğer küçük bileşiklerden oluşmaktadır.

Bunun yanı sıra bal; fenolik asit, flavonoid,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, proteinler, karotenoidler dahil olmak üzere biyoaktif bileşenler içermektedir. Ayrıca sağlık açısından çok yararlı olan bal; glikoz oksidaz ve katalaz gibi bazı enzimler bulundurmaktadır (Moniruzzaman et al. 2012).

Saf bal; flavonoidler, polifenoller, indirgeyici bileşikler, alkaloidler, glikozitler, kardiyak glikozitler, antrakınon ve uçucu bileşiklerden oluşur. Monosakkaritler (fruktoz ve glikoz) balın en önemli şekerleri olup balın besinsel ve fiziksel etkilerinin çoğuna katkıda bulunabilirler. Bu şekerlerin birçoğu balın olgunlaşması sırasında oluşur. Glikoz oksidasyonunun bir ürünü olan glukonik asit, balda bulunan ana organik asittir. Ayrıca balda; az miktarda asetik, formik ve sitrik bulunmuştur. Bu organik asitler balın asidik (pH 3,2 ile 4,5 arası) özelliğinden sorumludur. Bal; asparajin ve glutamin hariç dokuz esansiyel amino asit ve esansiyel olmayan tüm amino asitlerden oluşur. Enzimler (diyastaz, invertazlar, glikoz oksidaz, katalaz ve asit fosfataz) balın ana protein bileşenlerini oluştururlar. Baldaki vitamin seviyesi düşüktür. Bu seviye önerilen günlük alım miktarına yakın değildir. Suda çözünen vitaminlerin tümü balda bulunur ve en yaygın olanı C vitamini dir. Balda fosfor, sodyum, kalsiyum, potasyum, kükürt, magnezyum ve klor gibi başlıca minerallerin tümü dahil olmak üzere yaklaşık 31 değişik mineral bulunmuştur. Balda silisyum (Si), rubidyum (Rb), vanadyum (V), zirkonyum (Zr), lityum (Li) ve stronsiyum (Sr) gibi birçok temel eser bileşen tespit edilmiştir. Ancak

kurşun (Pb), kadmiyum (Cd) ve arsenik (As) gibi bazı ağır metaller kirletici olarak bulunabilir (Vorlova and Pridal 2002).

### **1.3. Baldaki Biyoaktif Bileşikler**

Yapılan çalışmalar sonucu, balın potansiyel biyomedikal etkilerine katkıda bulunan yaklaşık 600 uçucu bileşim tespit etmiştir. Bal; biyoaktif bileşikler açısından oldukça zengindir. Balda uçucu bileşikler genellikle düşük seviyede bulunur. Bunun yanı sıra bal; aldehytler, alkoller, hidrokarbonlar, ketonlar, asit esterler, benzen ve türevleri, piran, terpen ve türevleri, norisoprenoidler, kükürt, furan ve siklik bileşikler içerir. Antioksidan işlevi gören flavonoidler ve polifenoller balda bulunan iki ana biyoaktif moleküldür. Elde edilen verilere göre balda otuza yakın polifenol türünün varlığı gösterilmiştir.

Bu polifenollerin baldaki varlığı ve seviyeleri çiçek kaynağına, iklimsel ve coğrafi koşullara bağlı olarak değişebilir. Galanjın, quercetin, kaempferol, luteolin ve isorhamnetin gibi bazı biyoaktif bileşikler tüm bal türlerinde bulunurken, naringenin ve hesperetin yalnızca belirli çeşitlerde bulunur. Genel olarak balda en çok bulunan fenolik ve flavonoid bileşikler şunlardır: gallik asit, siringik asit, ellagik asit, benzoik asit, sinamik asit, klorojenik asit, kafeik asit, izorhamnetin, ferulik asitler, mirisetin, krizin, kumarik asit, apigenin, quercetin, kaempferol, hesperetin, galanjın, kateşin, luteolin ve naringenin (Nurul Syazana et al. 2012; Gun et al. 2016).

Gıda zincirlerinin doğal bir parçası olan polifenoller ve vitaminler gibi bileşiklerin biyoaktif olduğu kabul edilmektedir. Fenolik bileşikler

biyoaktif bileşiklerdir. Ayrıca fenoller, aromatik bir halkaya sahip organik bileşikler olarak tanımlanır. Balda fenolik bileşikler genellikle flavonoidler olarak bulunur. Çeşitli fenolik bileşikler vasıtasıyla arı ürünlerinin antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, anti-inflamatuar, antifungal, antiproliferatif, antikanser ve antimetastatik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra bunların, yara iyileştirme ve kalp koruyucu aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda fonksiyonel özelliklere katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Biesalski et al. 2009).

## **2. BALIN SAĞLIĞA FAYDALARI**

### **2.1. Yara Tedavisi**

Bal geleneksel olarak yaraları, böcek ısırıklarını, yanıkları, cilt bozukluklarını ve çıbanları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Balın yara iyileştirme kapasitesi bilimsel olarakda ispatlanmıştır. Bu durum balın yara onarımını destekleyici ve antimikrobiyal bir ajan olarak etkinliğini doğrulamaktadır. Bal, proteolitik enzimin dinamik ekspresyonu ile sonuçlanan, yara matrisinde bulunan plazminojenin aktivasyonunu destekler. Plazmin, kan pıhtısının geri çekilmesine ve fibrin yıkımına neden olur. Ayrıca plazmin; yara yatağında yapışık ölü dokularla birlikte fibrin pıhtılarını parçalayan bir enzimdir.

Yara bakımında balın etkinliğini, özgüllüğünü ve hassasiyetini destekleyen klinik çalışmalar bulunmaktadır. Elde edilen verilere göre geleneksel ve modern yara bakımında bal kullanımının pansuman uygulamasından daha yüksek etkiye sahip olduğu gösterilmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; antiseptiklere veya antibiyotiklere

yanıt vermeyen enfekte yaralarda bile balın yara iyileştirme özelliklerini uyardığı rapor edilmiştir. Bal; otolitik debridmana yardımcı olur ve sağlıklı granüle yara yatağının büyümesini hızlandırır. Bal uygulamasından sonra yarada hızlı iyileşme, yara temizliği, enfeksiyonun temizlenmesi ve doku rejenerasyonu gibi terapötik etkiler gözlemlenir. Aynı zamanda bu uygulama yarada en aza indirgenmiş iltihaplanmayı ve doku yapışmasının daha düşük olmasını sağlar (Subrahmanyam 1998).

Deneysel araştırmalar sonucunda balın; antibakteriyel, antiviral, anti-enflamatuar ve antioksidan aktivitelerini içeren biyoaktiviteleri nedeniyle yara iyileşmesinde kullanımını destekleyici veriler elde edilmiştir. Bal; lökositleri ve doku onarım basamaklarını başlatan sitokinleri serbest bırakmaya teşvik eder. Ayrıca bal, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisini aktive eder (B ve T lenfositlerin çoğalması ve fagositik aktivite). Bunun yanı sıra balın, antikor oluşumunu indüklediği de bildirilmiştir. Balın; akut yaraların kontrolünde, yaraların tedavisinde, yüzeysel ve kısmi kalınlıktaki yanıklarda kullanıldığı bilinmektedir (Simon et al. 2009).

## **2.2. Pediatrik Bakım**

Bal, etkilenen cilt yüzeyinin epitelizasyonunu artırarak ileostomi ve kolostomi gibi stomaların yakınındaki cilt hasarının düzelmesine katkıda bulunur. Ayrıca bal'ın aşırı peçete ve çocuk bezi kullanımına bağlı oluşan pediatrik dermatit, egzama ve sedef hastalığına karşı faydalı etkileri olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bal mumu ve zeytinyağı ile karıştırılan balın, sedef hastalığı veya atopik dermatit

rahatsızlığı olan hastalarda olumlu sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra bal, sedef hastalığında cilt enfeksiyonu insidansını azaltan çeşitli nitrik oksit metabolitlerini de bulundurmaktadır (Al-Waili 2003).

### **2.3. Diyabetik Ayak Ülseri**

Bal tüketimi diyabetik ayak ülseri tedavisi için düşük maliyetli ve etkili bir tedavidir. Bu ülseler genellikle mikrobiyal enfeksiyonlarla komplike hale gelir ve iyileşme süreci yavaşlar. Enfeksiyon dışında, diyabetik periferik nöropati hastalarında immün yanıtın azalması nedeniyle ağrı, şişlik ve kızarıklık gibi semptomlar mevcut olmayabilir ve bu da tanıyı zorlaştırır. Ayrıca venöz ülselerin tedavisi için bal kullanmanın hastalarda olumlu sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda da tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra balın varlığında mükemmel tolere edilebilirlik ve yara yatağında minimal travmalar oluşabilir (Mohamed et al. 2014).

### **2.4. Gastrointestinal (GI) Bozukluklar**

Doğal bal; şeker ve nişasta gibi moleküllerin emilimini kolaylaştıran enzimlerden oluşur. Balda bulunan şeker molekülleri vücut tarafından kolayca emilebilecek formdadır. Ayrıca bal vücuttaki sindirim süreçlerine yardımcı olan mineraller, fitokimyasallar ve flavonoidler gibi besinleride bulundurur. Saf formdaki bal; *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp. ve diğer birçok Gramnegatif tür dahil olmak üzere patojenik bakterilere ve enteropatojenlere karşı bakterisidal özelliklere sahiptir.



Araştırmalar, doğal balın yüksek miktarda prebiyotik içerdiğini göstermektedir. Bal üzerinde yapılan bazı *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmalar, balın *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria*'nın büyümesini hızlandıran ve gastrointestinal sistemdeki probiyotik güçlerini katalize eden önemli bir besin takviyesi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca *in vitro* koşullar altında, inülin, oligofruktoz ve oligosakkaritler gibi baldaki prebiyotik bileşenler; bağırsak mikrobiyotası için faydalı olan *Lactobacillus acidophilus* ve *L. plantarum* sayılarını 10-100 kat arttırmıştır (Cardarelli et al. 2008).

Bal'ın; periodontal ve diğer oral bozuklukları, dispepsi gibi çeşitli gastrointestinal sistem durumları ve oral rehidrasyon tedavisi için yararlı olduğu öne sürülmüştür. *In vitro* çalışmalara göre balın *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisidal aktivite gösterdiği öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra bal; oral rehidrasyon tedavisinin bir parçası olarak etkili olabilir. Klinik araştırmalarda balın, gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin ve çocukların tedavilerinde terapötik etkiler göstermiştir. Ayrıca bal ile tedavi edilen hastalarda ishal süresinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (McGovern et al. 1999).

## 2.5. Ağız Sağlığı

Bal'ın; periodontal hastalık, stomatit ve ağız kokusu gibi birçok ağız hastalığının tedavisinde faydalı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bal; diş plağının, diş eti iltihabının, ağız ülserlerinin ve periodontitis'in önlenmesi için de uygulanmıştır. Balın antibakteriyel ve anti-enflamatuar özellikleri, granülasyon dokusunun büyümesini uyararak

hasarlı hücrelerin onarımını da sağlar. *Porphyromonas gingivalis*, periodontite neden olan gram-negatif bir bakteridir. Bal, bu anaerobik bakteriye karşı antimikrobiyal aktivite gösterir ve periodontal hastalığı önler. Ağızdaki mukoza zarının iltihaplanması (stomatit) sonucu ağız dokularında kızarıklık ve şişmeler oluşabilir. Bu durum belirgin ve ağrılı ülserlere yol açabilir. Bal dokulara çok hızlı nüfuz eder ve stomatite karşı etkilidir. Ağız kokusu, kötü kokulu nefese neden olan bir ağız sağlığı durumudur. Ağız boşluğundaki kokunun çoğu, parçalayıcı mikropların aktivitesinden kaynaklanır. Bu konuda yapılan çalışmalarda bal'ın, metilglioksal bileşeninden kaynaklanan güçlü antibakteriyel aktivitesi nedeniyle ağız kokusunu iyileştirdiği bildirilmiştir (Song et al. 2012).

## **2.6. Farenjit ve Öksürük**

Genellikle boğaz ağrısı olarak bilinen farenjit, *Streptococcus* türlerinin orofarinks'te ve nazofarinks'te neden olduğu akut bir enfeksiyondur. Streptokokların yanı sıra virüsler, streptokok dışı bakteriler, mantarlar ve kimyasal kirleticiler gibi tahriş edici maddeler de boğaz ağrısına neden olabilir. Bal; anti-inflamatuar, antiviral ve antifungal özellikleriyle boğaz ağrısı tedavisinde etkilidir. Bal, boğazın iç astarını kaplar ve boğazı yatıştırırken zararlı mikropları da yok eder (Bilgic and Armagan 2020).

Bu konuda yapılmış bazı araştırmalarda, bal'ın üst solunum yolu enfeksiyonlarının neden olduğu öksürük tedavilerinde kullanılan dekstrometorfan'dan ve difenhidramin'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bal'ın; antioksidan ve antimikrobiyal

özelliklerinden dolayı bal alımını (2,5 ml) takiben hem çocuklarda hem de yetişkinlerde inatçı öksürüğü en aza indirdiği ve uykuyu iyileştirdiği tespit edilmiştir. Çocuklar üzerinde farklı doğal ürünlerle yapılan karşılaştırmalı bir araştırmada, bal'ın pnömoni için kullanılan en iyi seçenek olduğu (% 82,4) bildirilmiştir (Memon et al. 2013).

## **2.7. Astım**

Bal, halk hekimliğinde iltihabi, öksürüğü ve ateşi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda bal'ın astıma bağlı semptomları azalttığı ve astımı önleyebilecek bir madde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hayvan modellemelerinde kronik bronşit ve bronşiyal astım oral bal tüketimi ile tedavi edilmiştir. Bunun yanı sıra, başka çalışmalarda bal ile yapılan tedavinin, hava yolundaki astıma bağlı histopatolojik değişiklikleri azaltarak ovalbumin kaynaklı hava yolu iltihabını etkili bir şekilde önlediği ve astımın indüklenmesini de engellediği gösterilmiştir. Bal'ın solunmasının da mukus salgılayan goblet hücresi hiperplazisini etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı ıspatlanmıştır (Ghashm et al. 2010).

Popüler tıpta bile bal yaygın olarak öksürüğü yatıştırıcı olarak kullanılır. Balın solunum sistemindeki koruyucu aktivitesine ilişkin bilimsel çalışmalar ağırlıklı olarak astımla ilgilidir. Astım, genellikle alerjenlerin aktivitesinin bir sonucu olarak, alt solunum yollarının geri dönüşlü tıkanması ile karakterize edilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başka bir çalışmada ise bal inhalasyonunun, ovalbümin kaynaklı kronik astımlı bir tavşan modelinde alt solunum yollarının iltihaplanmasını azaltabildiği görülmüştür. Bal, alerjen yoluyla astımın

indüklenmesinden sonra meydana gelen yapısal değişiklikleri hem önleme hem de iyileştirme yeteneğine sahiptir. Ayrıca bal'ın bronkoalveolar lavajdan çıkan sıvıda bulunan iltihaplı hücrelerin sayısını azaltabildiği ve goblet hücrelerinin bronşiyal hiperplazisini de engelleyebildiği bilinmektedir. Farklı bir çalışmada ise alerjik rinitte standart ilaçlarla birlikte bal'ın tedavideki rolü araştırılmıştır. Yüksek dozlarda bal tüketiminin (dört hafta boyunca günde 1 g/kg vücut ağırlığı) denendiği bir çalışmada ise tedavinin bitiminden bir ay sonrasında genel semptomların iyileştiği tespit edilmiştir (Asha'ari et al. 2013).

## **2.8. Gastroözofageal Reflü Hastalığı**

Gastroözofageal reflü hastalığı; yemek borusunda ve hatta akciğerlerde anormal mide reflü içeriğinin neden olduğu mukozal bir enfeksiyondur. Bu hastalığın başlıca semptomları; mide ekşimesi, iltihaplanma ve asit yetersizliğidir. Bal tüketimi, yemek borusu ve mide astarını kaplayarak bu semptomların engellemesini sağlar. Dolayısıyla bal tüketimi sonucu yiyecek ve mide suyunun yukarı doğru akışı engellenmiş olur. Bal, sfinkter üzerindeki dokuları yeniden büyümelerine yardımcı olmak için daha fazla uyarabilir ve sonunda asit reflü olma ihtimali azalır (Abdellah and Abderrahim 2013).

## **2.9. Dispepsi, Gastrit ve Peptik Ülser**

Dispepsi; başta mide ve ince bağırsağın ilk kısmı olmak üzere gastro intestinal organların anormal şekilde işlev gördüğü kronik bir hastalıktır. Dispepsi'nin semptomları; epigastrik ağrı, mide ekşimesi,

şişkinlik ve mide bulantısı şeklindedir. Dispepsi, sonunda kansere neden olabilecek peptik ülserin ön belirtisidir. Gastrit; mide duvarı astarının tahrişi ve iltihaplanması anlamına gelir. Peptik ülser ise mide yada onikiparmak bağırsağını kaplayan erozyonları veya açık ağrılı ülserleri ifade eder. Balın, gastrit ve peptik ülserle neden olan ajan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) için güçlü bir inhibitör olduğu tespit edilmiştir. Klinik araştırmalar bal'ın, mide asidi salgısını azalttığını ve iyileştirici aktiviteyi artırdığını göstermiştir. Bu nedenle bal, antibakteriyel özelliği ve koruyucu etkisi nedeniyle besin takviyesi olarak alınır (Lychkova et al. 2014).

## 2.10. Gastroenterit

Mide gripi olarak da bilinen gastroenterit, sindirim sisteminin iltihaplanmasına neden olur. Bu durumda, enfeksiyöz ajanlarının yayılması; gıda kaynaklı, su kaynaklı veya kişiden kişiye yayılma şeklinde olabilir. Gastroenterit semptomları arasında dehidrasyon, sulu ishal, şişkinlik, karın krampları ve mide bulantısı bulunmaktadır. Bu duruma neden olabilen *Salmonella*, *Shigella* ve *Clostridium* gibi birçok enfeksiyöz ajan vardır. Bu konuda yapılan klinik araştırmalarda, infantil gastroenteritin bal kullanılarak tedavi edildiği ispatlanmıştır. Çalışmalarda, standart elektrolit oral rehidrasyon solüsyonundaki glikozun bal ile değiştirilmesinin gastroenteritli hastaların iyileşme sürelerini azalttığı görülmüştür. Ayrıca baldaki yüksek şeker içeriğinin bağırsakta elektrolit ve su geri emilimini artırdığı tespit edilmiştir (Abdulrhman et al. 2010; Azirak et al. 2019).

### **2.11. Kabızlık ve İshal**

Bal, geleneksel antiviral tedaviye kıyasla viral diyarenin patogenezi ve süresini en aza indirdiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, şiddetli ishal veya kabızlık, şişkinlik ve mide rahatsızlığı yaşayan enflamatuvar bağırsak sendromu teşhisi konan bireylerin, aç karnına bal ile tedavi edildiği rapor edilmiştir (Zhang et al. 2014).

### **2.12. Karaciğer ve Pankreas Hastalıkları**

Bal; ağrıyı yatıştırmaya, karaciğer sistemlerini dengelemeye ve toksinleri nötralize etmeye yardımcı olur. Karaciğer sistemindeki komplikasyonlar oksidatif hasara bağlı olarak gelişebilir. Bal, hasar görmüş karaciğer üzerinde potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olan antioksidan aktiviteler sergiler. Parasetamole bağlı karaciğer hasarlı sıçanlarda yapılan bir araştırmada, bal'ın antioksidan ve hepatoprotektif aktivitesinin karaciğer hasarını en aza indirdiği gösterilmiştir. 1 : 1 fruktoz / glikoz oranına sahip bal, karaciğer hücrelerinde yeterli glikojen depolaması sağladığından, yağlı karaciğer hastalığından muzdarip bireyler için yararlı olan kan şekeri seviyesinin desteklenmesine yardımcı olur. Karaciğerde yetersiz glikojen depolanması, zamanla glikoz metabolizmasını bozan stres hormonlarının serbest bırakılmasına yol açar. Bozulmuş glikoz metabolizması insülin direncine yol açar ve yağlı karaciğer hastalığının ana faktörüdür. Başka bir çalışmada ise bal ile tedaviden sonra kan şekeri seviyesinde önemli bir azalmanın olduğu bildirilmiştir (Erejuwa et al. 2010).

### **2.13. Bal ve Diyabet**

Bal'ın, diabetes mellitus tedavisinde yararlı etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu sonuçlar, diyabetin kontrolünde standart antidiyabetik ilaçlara ek olarak bal veya diğer güçlü antioksidanlarında kullanılmasının terapötik açıdan yararlı olduğunu göstermektedir. Antioksidanların kullanılmasının yanı sıra, serbest radikallerin oluşumunu azaltmayı hedefleyen diğer müdahaleler de geleneksel diyabet tedavisine ek olarak kullanılabilir. Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus klinik deneylerinde bal tedavisi, tip 1 diyabette ve normal olanlarda sü kroza veya glikoza göre önemli ölçüde daha düşük glisemik indeks ile ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabet; bal, glikoz ve sukroz için benzer değerlere sahiptir. Diyabetik hastalarda bal, dekstrana kıyasla plazma glikoz seviyesinde önemli ölçüde azalma sağlayabilir. Ayrıca bal; normal ve hiperlipidemik hastalarda kan lipitlerini, homosistein ve C-reaktif protein içeriğini azaltır. Bal'ın diyabet tedavisindeki terapötik etkileri sadece glisemiye kontrol etmekle sınırlı değildir. Bunun yanı sıra bal'ın bu etkileri, ilişkili metabolik komplikasyon hastalıklarını iyileştirmek için de genişletilebilir (Yapucu Günes and Eser 2007).

### **2.14. Metabolik ve Kardiyovasküler Sağlık**

Doğal yabani bal, epinefrinin neden olduğu kalp rahatsızlıklarına ve vazomotor işlev bozukluklarına karşı kalbi koruyucu ve terapötik etkiler gösterir. Bal'ın zararlı radikalleri temizleme aktivitesi ile toplam fenolik içerik arasında uyumlu bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bal tüketimi neticesinde metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinde önemli bir azalmanın

olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bal; vazodilatasyon, vasküler homeostazi dengeleme ve lipid profilinde iyileştirmeler gibi kardiyoprotektif etkiler de sergiler. Baldaki flavonoidler; koroner vazodilasyonu iyileştirir, trombositlerin pıhtı oluşturma yeteneğini azaltır, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu önler, yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) artırır ve endotel fonksiyonları iyileştirir (Bilgic et al. 2018a).

Balda bulunan flavonoidler, polifenolikler, C vitamini ve monofenolikler gibi antioksidanlar, kardiyovasküler yetmezlik riskinde azalma ile ilişkilendirilebilir. Koroner kalp hastalığında; antioksidan, antitrombotik, anti-iskemik ve damar gevşetici gibi flavonoidlerin koruyucu etkileri incelenebilir. Flavonoidler, üç mekanizma yoluyla koroner kalp hastalığı riskini azaltır: (a) koroner damar genişlemesini iyileştirmek, (b) kandaki trombositlerin pıhtılaşma yeteneğini azaltmak ve (c) düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksitlenmesini engellemek. Geniş bir antioksidan çeşidi yelpazesi olmasına rağmen, farklı bal türlerinde kafeik asit, quercetin, fenetil ester, kaempferol, galangin ve akasetin yoğun olarak bulunur. Bu konuda çeşitli araştırmalarda, bazı bal polifenollerinin kardiyovasküler bozuklukları azaltmada umut verici bir farmakolojik işleve sahip olduğu gösterilmiştir (Kamaruzaman et al. 2014).

Bal'ın metabolik tepkisini incelemek için yapılan bir çalışmada ise metabolik sendromlara karşı iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Bu sendromlar; hiperglisemi, hipertansiyon, abdominal obezite, dislipidemi olarak görülür. Baldaki polifenoller; enflamatuar ve



anjiyojenik mekanizmaların downregülasyonu yoluyla aterosklerotik lezyonları azaltır. Hiperlipidemisi olan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, balın toplam kolesterolü düşürdüğü ve plazma glikoz seviyelerinin yükselmesini önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO), balda bulunan ve aynı zamanda kardiyoprotektif fonksiyonlara sahip bir metabolittir (Bogdanov et al. 2008).

### **2.15. Kanser ve Onkogenez**

Mevcut çalışmalar, bal'ın çeşitli mekanizmalar yoluyla antikanser etkiler sergilediğini göstermektedir. Araştırmalar, bal'ın apoptozu indükleyen, antimitojenik, antiproliferatif ve anti-inflamatuar yollar dahil olmak üzere çoklu hücre sinyal yollarına müdahalesi yoluyla antikanser özelliğine sahip olduğunu göstermiştir. Bal bağışıklık tepkilerini değiştirme yeteneğine sahiptir. Ayrıca bal'ın hücre çoğalmasını önlediği, apoptozu indüklediği, hücre döngüsü ilerlemesini modifiye ettiği ve çeşitli kanser türlerinde mitokondriyal membran depolarizasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Bu kanser türleri arasında cilt kanseri hücreleri (melanom), adenokarsinom epitel hücreleri, rahim ağzı kanseri hücreleri, endometrial kanser hücreleri, karaciğer kanseri hücreleri, kolorektal kanser hücreleri, prostat kanseri hücreleri, renal hücreli karsinom, mesane kanseri hücreleri, küçük hücreli akciğer kanseri, kemik kanseri hücreleri (osteosarkom), lösemi ve ağız kanseri hücreleri (oral skuamöz hücreli karsinom) bulunmaktadır. Ayrıca bal'ın; meme kanseri, karsinom, melanom, kolon karsinomu, karaciğer kanseri ve mesane kanseri dahil olmak

üzere hayvan modellemelerinde çeşitli tümör formlarını inhibe ettiği belirtilmiştir (Aliyu et al. 2013).

### **2.15.1. Meme Kanseri**

Östrojen sinyal yollarındaki dengesizlikler ve östrojenlerin yayılma seviyeleri; meme kanseri büyümesinde ve yayılmasında önemli rollere sahiptir. Meme kanseri tedavileri, östrojen reseptörü (ER) sinyal yolunun hedeflenmesiyle ilişkilidir. Fitoöstrojenler, östrojen reseptörlerine bağlanmalarını sağlayan memeli östrojeniyle ortak bir yapıya sahip fitokimyasalların bir alt sınıfıdır. Bal'ın, ER sinyal yolunu modüle etmedeki etkinliği birçok deneysel çalışma ile araştırılmıştır. Başka bir çalışma, bal'ın MCF-7 hücrelerinde bifazik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bal'ın bu iki fazlı aktivitesi, fitoöstrojenlerin östrojen reseptörlerine bağlanmasıyla ortaya çıkan düşük konsantrasyonlarda antiöstrojenik etki ve yüksek konsantrasyonlarda östrojenik etki yaptığı ispatlanmıştır. Ayrıca, göğüs kanseri hücrelerinde bal'ın sitotoksik aktiviteleri vasıtasıyla laktat dehidrojenaz (LDH) salgısını arttırdığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bal'ın meme kanseri hücre dizisi üzerinde sitotoksik etkiler uyguladığı görülmektedir. Bu nedenle bal, meme kanseri hücre dizilerine karşı oldukça spesifik ve seçici sitotoksik etkiler göstermektedir. Ayrıca bal, kemoterapötik bir ajan olarak iyi bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir (Fauzi et al. 2011; Tanbek et al. 2017).

### **2.15.2. Karaciğer Kanseri**

En yaygın karaciğer kanseri türü hepatoselüler karsinomdur. Bal'ın karaciğer kanseri hücreleri üzerindeki antitümör etkileri çeşitli deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. HepG2 hücrelerinin bal ile tedavi edilmesi sonucu hücrelerdeki nitrik oksit (NO) seviyesinin en aza indiği ve HepG2 hücre sayısının büyük ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu durumun hücrelerde genel antioksidan kapasiteyi arttırdığı da bilinmektedir. HepG2 hücrelerinin varlığını sürdürmesi, reaktif oksijen türleri tarafından desteklenir. Yeterli seviyelerde bu reaktiflerin bulunması hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını tetiklediği doğrulanmıştır. Bal tedavisi sonucu NO miktarının azalması farklı çalışmalarda da rapor edilmiştir. Dolayısıyla, azalan bu reaktif türlerin ve artan antioksidan etkinlik, kanserli hücre proliferasyonunu inhibe eder ve HepG2 hücrelerinin sayısını düşürür. Bunun yanı sıra bal'ın farklı konsantrasyonlara dayalı olarak HepG2 hücreleri üzerinde sitotoksik, antimetastatik ve antianjiyojenik etkiler uyguladığı gösterilmiştir (Abdel Aziz et al. 2009).

### **2.15.3. Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser; genellikle kolonun veya rektumun iç astarında başlayan ve merkeze doğru büyüyen bir polip olarak başlar. Bazı polipler tehlikeli olmamasına rağmen bazıları ise sonunda adenomlara dönüşerek kansere neden olabilir. Monofloral balların kolon kanseri hücre dizelerine karşı kemopreventif etkilerini araştıran bir çalışmada, bal'ın kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda bal'ın etkisini incelemek için kolon kanseri

hücrelerinde hidrojen peroksit kaynaklı inflamasyon kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlarda balın kanserli hücrelerde iltihaplanmayı engellediği tespit edilmiştir. Ham balın kolon kanseri hücre dizeleri üzerindeki apoptotik etkilerini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada ise balın bu hücrelerde antiproliferatif etkisi doğrulanmıştır. Ayrıca, yüksek fenolik konsantrasyonlarda (quercetin ve flavonoidler gibi), kolon kanseri hücrelerine karşı önemli antiproliferatif etkiler gözlemlenmiştir (Tastemir Korkmaz et al. 2021).

Bal'ın antiproliferatif ve antikanser etkileriyle sonuçlanan moleküler mekanizmalar arasında hücre döngüsünün durdurulması, mitokondriyal yolun aktivasyonu, mitokondriyal dış zar geçirgenliğinin indüklenmesi, apoptozun indüklenmesi, oksidatif stresin modülasyonu, inflamasyonun azaltılması, insülin sinyalinin modülasyonu ve kanser hücrelerinde anjiyogenezin inhibisyonu bulunmaktadır. Ayrıca bal; kanseri teşvik eden proteinleri, genleri ve sitokinleri modüle ederek kanser hücresi üzerinde potansiyel etkiler gösterir. Bal; jelatinaz ve proteaz aktivitelerini inhibe ederek yara iyileşme tepkisini önleyen, kanser hücrelerinin canlılığını azaltan ve metastaz insidansını azaltan antianjiyojenik etkilere sahiptir. Sonuç olarak bal'ın, kanser oluşumunun başlangıç, çoğalma ve ilerleme olarak bilinen üç ana aşamasını bloke ederek kanserin gelişimini önlediği doğrulanmıştır (Erejuwa et al. 2014).

#### **2.15.4. Nörolojik Hastalıklar**

Nutrasötik ajanların yeni nöroprotektif tedaviler olarak gösterilmesine yönelik önemli bilimsel literatürler bulunmaktadır. Bu konuda bal,

oldukça umut verici bir nutrasötik antioksidan olarak görülmektedir. Bal; anksiyolitik, antidepresan, antikonvülsan ve antinosiseptif etkiler göstermektedir. Dolayısıyla merkezi sinir sisteminin oksidatif içeriğini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca bal üzerine yapılan birçok çalışma, bal polifenollerinin nootropik ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu öne sürmektedir. Bal'ın polifenol bileşenleri; nörotoksisiteye, yaşlanmaya ve amiloid beta dahil yanlış katlanmış proteinlerin patolojik birikimine yol açan biyolojik reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller. Bunun yanı sıra baldaki bu polifenol bileşenler; kinolinik asit ve kainik asit dahil olmak üzere eksitotoksinler ve 5-S-sisteinil-dopamin ve 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin dahil olmak üzere nörotoksinler aracılığıyla oksidatif strese karşı koyar. Bu bileşenler; amiloid beta, metil cıva kaynaklı ve retinoid yoluyla doğrudan apoptotik engelleri ortadan kaldırır. Ayrıca ham bal ve bal polifenolleri; immünojenik nörotoksinler veya iskemi hasarı yoluyla indüklenen mikrogliya kaynaklı nöroinflamasyonu azaltır. Bu konuda en önemli olgu bal polifenollerinin; hafızayla ilgili bir beyin yapısı olan hipokampustaki nöroinflamasyona karşı koymasındadır. Bal polifenolleri hafıza bozukluklarını önler ve moleküler düzeyde hafıza üretimini tetikler. Farklı araştırmalarda ise bal'ın hafızayı iyileştiren nörofarmakolojik etkilerinin altında belirli nöral devrelerdeki değişikliklerin yattığı öne sürülmektedir (Bilgic et al. 2020).

Balın sinir sistemindeki koruyucu etkisi ile ilgili olarak, polifenoller merkezi bir rol oynamaktadır. Ayrıca bal; nörotoksik olan reaktif oksijen türlerine karşı temizleyici aktivite ve yaşlanmaya dahil olan

çeşitli nörolojik patolojilere karşı koyabilirler. Beta amiloid gibi yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi yaşa bağlı bazı nörolojik patolojilerin temelini oluşturur. Polifenoller bu patolojik birikimlerin oluşumunu engelleyebilir. Bal'ın antihipnotik, anksiyolitik, antikonvülsan ve antinosiseptif etkileri hayvanlarda üzerinde denenmiş ve nörofarmakolojik etkileri kanıtlanmıştır. Başka bir çalışmada bal'ın anti-hipnotik etkisi, bal'ın oral uygulanması ve kısa etkili bir barbitürat olan pentobarbital ile araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre bal verilen hayvanlarda uyku süresinin kısaldığı, kaygının düzeldiği ve kasılmaların azaldığı tespit edilmiştir. Farklı bal örneklerinin antinosiseptif etkileri de gösterilmiştir. Ağızdan bal tatbik edilen farelerin ağrı eşiklerinde bir artışın meydana geldiği fark edilmiştir. Bal'ın bu analjezik aktivitesine muhtemelen opioid reseptörleri aracılık etmektedir (Aziz et al. 2014).

### **3. BALIN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ**

#### **3.1. Antioksidan Etkisi**

Gıdalarda ve insan vücudunda tespit edilen antioksidanlar, oksidan hasarı önlemede rol oynarlar. Araştırmalar, doğal balın yaşlanma üzerinde çok sayıda işlevleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca bal'ın; metabolizma sırasında üretilen oksijen kaynaklı serbest radikallerin işlenmesinde bir işlevi olduğunda tespit edilmiştir. Bu bileşenler; hücre zarlarındaki lipitler, protein bileşenleri, enzimler ve DNA ile etkileşime girerler. Bu zarar verici reaksiyonlar çeşitli hastalıklara yol açabilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin verebileceği zararlara karşı koruyucu rol oynarlar. Koruyucu antioksidanlarda hem enzimatik hem

de enzimatik olmayan maddeler işlev görür. Bal'ın radikal absorbands aktivite değerleri fenolik düzey ile ilişkilidir. Bundan dolayı, bal'ın antioksidan aktivitesinden sorumlu ana faktörün fenolik bileşikler olduğu ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra bazı araştırmalarda, antioksidan aktivitenin balda bulunan çok çeşitli aktif bileşiklerin kombinasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bilimsel literatüre göre bal, oksidatif stresin kontrolünde antioksidan olarak kullanılabilir (Gheldof et al. 2003).

### **3.2. Antimikrobiyal Etkisi**

Bal'ın antimikrobiyal aktivitesi için ana faktörler, enzimatik glikoz oksidasyon reaksiyonu ve bunun bazı fiziksel yönleridir. Ancak bal'ın antimikrobiyal aktivitesini gösterebilen diğer faktörler arasında yüksek ozmotik basınç/düşük su aktivitesi, düşük pH/asidik ortam, düşük protein içeriği, yüksek karbon-nitrojen oranı, yüksek indirgeyici şeker seviyesi bulunmaktadır. Bı neden ile balda; düşük redoks potansiyeli, çözünmüş oksijeni ve diğer kimyasal ajanları/fitokimyasalları sınırlayan bir viskozite de bulunmaktadır. Bal'ın düşük su aktivitesi ve su asitliği, glikoz oksidaz ve hidrojen peroksit gibi özelliklerinden dolayı bal, mayaların ve bakterin üremesine izin vermez. Peroksidaz bal'ın tüm antibakteriyel seviyesinin kaynağı değildir, ancak balda terpenler, pinocembrin, benzil alkol, 3,5-dimetoksi-4-hidroksibenzoik asit (şırınga asidi), metil-3, 5-dimetoksi-4-hidroksibenzoat (metil şırınga), 2-hidroksi-3-fenilpropiyonik asit, 2-hidroksibenzoik asit, 3,4,5-trimetoksibenzoik asit ve 1,4-dihidroksibenzen dahil olmak üzere

düşük antibakteriyel seviyeye sahip birçok ürün keşfedilmiştir (Obi et al. 1994; Bilgic et al. 2018b).

Birçok araştırma, bal'ın antibakteriyel aktivitesinin minimum inhibitör konsantrasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bal, tam önleyici büyüme için gerekli minimum konsantrasyona sahiptir. Pek çok bal türü arasında manuka balı en yüksek seviyede peroksit olmayan aktiviteye sahiptir. Araştırmalar, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'un manuka balı tarafından önemli ölçüde önlenebileceğini göstermiştir. Bal'ın antibakteriyel etkinliğinin birçok bakteriyel patojen ve mantar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Wilkinson and Cavanagh 2005).

### **3.3. Apoptotik Etkisi**

Kanser hücreleri, yetersiz apoptotik dönüşüm ve kontrolsüz hücresel çoğalma ile karakterizedirler. Kanser tedavisi için uygulanan kimyasalların, apoptozu indükleyici etkileri bulunmaktadır. Bal, mitokondri zarının depolarizasyonu yoluyla birçok kanser hücresinde apoptoz yapar. Bal, yüksek fenolik bileşeniyle ilişkili olarak insan kolon kanseri hücre dizilerinde kaspaz 3 aktivasyonunu ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) bölünmesini artırır. Ayrıca kolon kanserinde pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu modüle ederek apoptoz yapar. Aynı zamanda bal; p53, kaspaz 3 ve proapoptotik protein Bax'ın ekspresyonunu indükler ve anti-apoptotik protein Bcl2'nin ekspresyonunu ise azaltır. Bal, p53'ün aktivasyonuna yol açan serbest oksijen radikallerini üretir. Daha sonra p53 ise Bcl-2 ve Bax gibi pro- ve anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu modüle eder. Bal'ın oral yoldan verilmesi, Wistar farelerinin tümör dokusunda proapoptotik



protein Bax ekspresyonunu artırır ve anti-apoptotik protein Bcl-2 ekspresyonunu ise azaltır. Bal'ın intravenöz enjeksiyonu, kaspaz 9'un dahil edilmesi yoluyla kanser hücre dizeleri üzerindeki apoptotik etkisini gösterir. Bu durumda yürütücü protein olan kaspaz-3 aktive edilmiş olur. Apoptoz, PARP aktivasyonu, DNA fragmantasyonu ve Bcl-2 ekspresyonu kaybı da dahil bal tarafından yapılmaktadır. Dolayısıyla kullanılan birçok kemoterapötik apoptoz indükleyici ajan olduğundan, bal'ın apoptotik özellikleri onu kanser önleyici ajan olarak olası bir doğal madde haline getirmektedir (Tomasin and Gomes-Marcondes 2011).

Bal'ın kanser üzerindeki potansiyel etkileri, hem önleme hem de ilerleme ve tedavi açısından araştırılmıştır. Çalışmaların çoğu *in vitro* olup, farklı hücre dizeleri ve farklı bal türleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tümörü indükleyen veya nakleden fareler/sıçanlar üzerinde *in vivo* bazı çalışmalar da yapılmıştır (Azirak et al. 2022a).

Bal; kanserin farklı aşamalarında, başlangıç, çoğalma ve ilerleme aşamalarında etkilidir. Bal'ın antitümöral etkileri genellikle apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün durdurulması, oksidatif stresin modülasyonu, inflamasyonun iyileştirilmesi, mitokondriyal dış zar geçirgenliğinin indüklenmesi ve anjiyogenezin inhibisyonu gibi farklı mekanizmalara atfedilir. Apoptoz, hasarlı hücreleri ortadan kaldıran programlanmış bir hücre ölüm sürecidir. Kaspaz (3, 8, 9), Bax, p53 gibi bazı proapoptotik proteinlerin yukarı doğru regülasyonları, Bcl2 ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) gibi diğer antiapoptotik proteinlerin aşağı doğru regülasyonları nedeniyle bal, iyi bir apoptoz indükleyicisi

olarak kabul edilir. Serbest radikalların ve oksidatif stres'in kanserdeki rolü; uyarıcı veya inhibe edici etkisinin ne olduğu tartışmalıdır. Bununla birlikte tümör büyümesinin engellenmesi, bal'ın antioksidan özellikleriyle bağlantılı olduğu kabul edilmektedir (Erejuwa et al. 2014; Gür et al. 2022).

### **3.4. Anti-inflamatuar ve İmmünomodülatör Etkisi**

Kronik inflamasyon, dokulara zarar vererek iyileşmeyi engelleyebilir. Mevcut literatüre göre bal'ın; hayvan modellerinde, hücre kültürlerinde ve klinik deneylerde inflamatuvar yanıtı azalttığı tespit edilmiştir. Baldaki fenolik içeriğin, anti-inflamatuar etkiden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu fenolik ve flavonoid bileşikler, siklooksijenaz-2'nin (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) proinflamatuvar aktivitelerinin baskılanmasına neden olur. Bal ve bileşenlerinin iNOS, ornitin dekarboksilaz, tirozin kinaz ve COX-2 dahil olmak üzere proteinlerin düzenlenmesinde yer aldığı belirtilmiştir. Farklı bal türlerinin; tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve IL-6 üretimini indüklediği keşfedilmiştir. Ayrıca bal; doku kültüründe birincil ve ikincil bağışıklık tepkileri sırasında T ve B lenfositleri, antikorlar, eozinofiller, nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücrelerin oluşumunu artırır (Azirak et al. 2022b).

Yavaş absorpsiyonun, kısa zincirli yağ asidi fermantasyon ajanlarının üretimine yol açtığı belirtilmiştir. Bal'ın tüketilmesi bu zincirlerin üretimine neden olan bir mekanizmayı işletir. Aynı zamanda bu kısa zincirli yağ asidlerinin immünomodülatör etkileri doğrulanmıştır. Dolayısıyla bal, fermente edilebilir şekerler yoluyla bağışıklık tepkisini

indükleyebilir. Balda bulunan bir şeker olan nigerooligosakkaritlerin immüno-güçlendirici etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bal'ın şekersiz bileşenleri de immünomodülasyondan sorumludur (Schley and Field 2002).

### 3.5. Antidiyabetik Etkisi

Bal'ın tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus üzerinde yararlı etkileri olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Fruktozamin, glikozile edilmiş hemoglobin ve glikoz ölçümü, diyabetli hastalarda glisemik kontrol uygulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Güvenç et al. 2022).

Bal'ın diyabete karşı etkisi ile ilgili birçok çalışma *in vivo* olarak tavşan ve sıçanlarda yapılmıştır. Bu konuda, balla takviye edilmiş bir diyetin, diyabetik aloksantin ile indüklenen sıçanların ve streptozotosin (STZ) ile indüklenen sıçanların serumundaki glikoz konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Fruktozamin ve glikozile edilmiş hemoglobin ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Ancak başka bir çalışmada bal'ın metformin ve glibenklamid gibi bazı antidiyabetik ilaçlarla kombinasyonunun hem glikoz serum konsantrasyonunda hem de fruktozaminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış klinik çalışmalara göre diğer tatlandırıcılardan farklı olarak bal tüketiminin, diyabetik ve diyabetik olmayan gönüllülerde yemek sonrası glisemik yanıtı azalttığı, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda glukoz serum konsantrasyonunu düşürdüğü ortaya konulmuştur. Ayrıca elde edilen verilere göre balın antidiyabetik ve hipoglisemik kapasitesi, dozuna bağlı olarak antioksidan yeteneğine bağlanmaktadır. Özellikle

tip 2 diabetes mellitus'un patogenezi, çeşitli organ ve dokularda oksidatif stres'in ve serbest oksijen radikallerinin varlığı ile yakından ilişkili olduğu görünmektedir. Adipoz doku ve kaslar tarafından glikoz emiliminin artması, bu radikallerin üretimini arttırarak oksidatif strese yol açar. Bu durum glikojen sentezini ve glikoz alımını etkileyen mekanizmaya katkıda bulunur. Bunun yanı sıra oksidatif stres, bal tedavisi ile restore edilebilen insülin sinyal yolunun bozulması nedeniyle insülin direncine yol açabilir (Bilgiç and Aktaş 2021).

Pankreas  $\beta$ -hücrelerinde de, oksidatif stres önemli bir rol oynar. Bunun sonucunda yanlış insülin salgılanması ve  $\beta$ -hücrelerinin apoptozunda artış görülür. Genel olarak bal'ın serbest radikalleri temizleme aktivitesinin pankreatik oksidatif stresi iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca bal'ın antioksidan aktivitesi; tip 2 diabetes mellitustan etkilenen hastalarda lipid oksidatif metabolizmadaki bozulmaları önlemeye yardımcı olur (Kim et al. 2006).

### **3.6. Anti-Obezite Etkisi**

Obezite, metabolik sendromdaki (MetS) merkezi bir oluşumdur. MetS tanısı için kriterlerden biri, artan bel çevresi ile tanımlanan visseral yağ birikimine bağlı merkezi obezitedir. Vücutta aşırı, kullanılmayan enerji depolanır ve yağ dokusu hipertrofiye olur. Bu durum hiperplazi ile sonuçlanır. Daha sonra dokuya giden kan akışının azalmasına yol açarak hipoksik bir ortama neden olur. Aynı zamanda, yağ dokusunun kendisi, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), leptin, resistin ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi bir dizi proinflamatuvar aracı üretir. Bu enflamatuvar faktörler, diğer MetS

bileşenlerinin oluşumuna yol açan enflamasyonu ve makrofaj infiltrasyonunu teşvik eder (Bilgiç and Ozer 2022).

Bal'ın obeziteye karşı koruyucu etkileri çok sayıda deneysel hayvan çalışması ile doğrulanmıştır. Örneğin; bal ile kısa süreli besleme, sükroz ve karışık şeker diyeti ile beslenen sıçanlarla kıyaslandığında toplam enerji alımı açısından herhangi bir farklılık olmamasına rağmen, daha düşük bir kilo alımı ile sonuçlanmıştır. Benzer şekilde, 365 gün boyunca uzun süreli bal uygulanması, uzun süreli sükroz verilen farelere kıyasla genel kilo alımını önemli ölçüde önlediği tespit edilmiştir. Bal'ın anti-obezite etkisi konusunda yapılan başka bir çalışmada ise yonca balından %20 karbonhidrat içeren bir diyet verilen farelerin, sıvı sükrozdan izoenerjik bir diyet verilen farelere göre belirgin şekilde daha düşük kilo aldığı ve yağ dokusu ağırlığında önemli ölçüde azalma olduğu rapor edilmiştir (Nemoseck et al. 2011).

### **3.7. Hipolipidemik Etkiler**

Aterojenik dislipidemi, MetS'in temel metabolik risk faktörlerinden biridir. Bu durum; düşük yoğunluklu lipoproteinden (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) içeren yükseltilmiş serum trigliseritten (TG), apolipoprotein B (apo B) içeren lipoproteinlerden ve düşük serum HDL düzeylerinden oluşur. Artan üst vücut yağı (iç organ veya deri altı); sistemik dolaşımda ve karaciğere giden portal dolaşımda dolaşan serbest yağ asitlerinin miktarına katkıda bulunur. Portal dolaşımdaki yağ asitlerinin çoğu, sistemik serbest yağ asitleri kaynaklıdır. Obez kişilerde ektopik yağ olarak adlandırılan aşırı visseral yağ; karaciğerde, kalpte ve iskelet kasında birikir. Bu durum insülin direnci ve lipolizin

engellenmesi ile sonuçlanır. Daha sonra splanknik dolaşım yoluyla visseral adipoz dokudan karaciğere artan bir serbest yağ asiti akışı olacaktır. Sonunda, karaciğerdeki fazla yağ asitleri; VLDL'ye dahil edilir ve TG'yi üretmek için kullanılır. VLDL'deki TG daha sonra kolesteril esterler karşılığında HDL'ye aktarılır. Obez bireylerde artan oksidatif stres nedeniyle, biriken LDL oksitlenir ve aterosenez ile sonuçlanan inflamatuvar yanıtları tetikler. Sonunda, bu patofizyoloji aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırır (Aktaş et al. 2020c).

Bu konuda yapılan bir çalışmada bal'ın kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise obez deneklere, kontrol grubundaki sükröz yerine 30 gün boyunca günde 250 mL musluk suyunda çözülmüş 70 g bal denenmiştir. Bal'ın; dislipidemik deneklerde TG seviyelerini %19, TC'yi %3,3 ve LDL'yi %4,3 oranında düşürmeyi başardığı tespit edilmiştir (Nordestgaard 2016).

### **3.8. Antihipertansif Etkiler**

Hipertansiyon; MetS'nin oluşumunu gerçekleştiren etkenlerden biri olarak bilinir. Hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan birçok faktör bulunmaktadır. Ayrıca hipertansiyon; kan basıncı, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon yoluyla kan damarlarının çapını kontrol ederek otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Bunun yanı sıra hipertansiyon ile ilgili olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ana etkileri ise kan damarlarının vazokonstriksiyonu, kalp tarafından kardiyak çıktının artması ve renal tübüller tarafından sodyum

tutulmasıdır. Adipositlerden salgılanan iştah baskılayıcı bir hormon olan leptin, obez bireylerde artmaktadır. Ayrıca leptin'in sempatik sinir sistemini uyardığı, dolayısıyla obezite ile ilişkili yüksek kan basıncına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Leptin'in kan basıncını arttırdığı başka bir mekanizma ise dorsomedial hipotalamustaki (DMH) nöronal devrelerin düzenlenmesidir (Kılıç et al. 2020).

Obezitede üzerine yürütülen deneysel hayvan çalışmalarında 7 gün boyunca DMH'de leptin reseptörü antagonisti enjeksiyonunun kalp atış hızında ve sistolik kan basıncında önemli bir azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin II reseptörleri gibi renin-anjiyotensin sistemi bileşenlerinin insan adipoz dokularında ve kemirgenlerde bir endokrin organ işlevi gösterdiği tespit edilmiştir (Engeli et al. 2000).

MetS'de hipertansiyon gelişimine yol açabilen ve renal oksidatif stresi içeren diğer bir patolojik mekanizmadır. MetS gibi kronik tıbbi durumlarda, reaktif oksijen türlerinden özellikle hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) uzun süreli maruz kalmak, Akt sinyal yolunun aşağı doğru regülasyonuna ve Nrf2'nin bozulmuş nükleer translokasyonuna neden olarak antioksidan yanıtı inhibe eder. Spontan hipertansif sıçanlarda (SHR) renal oksidatif stresi azaltmak için 84 gün boyunca 1 g/kg/gün TH takviyesinin etkili olduğu tespit edilmiştir. Benzer başka bir çalışmada ise bal'ın antioksidatif özellikleri, vasıtasıyla STZ ile indüklenen diyabetik SHR'de 21 gün boyunca TH takviyesinin, tedavi edilmemiş diyabetik SHR'ye kıyasla sistolik kan basıncını önemli ölçüde ( $p < 0.01$ ) azalttığı görülmektedir (Aktaş and Bilgiç 2020).

Yapılan çalışmalarda fruktoz, sükroz ve yağ açısından yüksek diyetlerin kan basıncını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu konudaki bir çalışmada ise %20 bal ilavesiyle hiperkalorik bir diyet alan sıçanların, tedavi edilmeyen sıçanlara kıyasla kan basıncında herhangi bir artışın gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bal'ın ani kan basıncını düşürücü etkisi de hipertansif deneklerde gözlemlenmiştir. %60 bal solüsyonunun inhalasyon yoluyla uygulanması, tedaviden 60 ve 120 dakika sonra kan basıncında belirgin bir düşüş göstermiştir. Sonuçta bal'ın anlık hipotansif etkileride rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda bal'ın antihipertansif etkilerinin olduğu görülmektedir (Erejuwa et al. 2011).



## BÖLÜM 2

### PROPOLİS

#### GİRİŞ

Arı tutkalı olarak da tanımlanan propolis, çeşitli botanik kaynaklardan elde edilen bal arısı bileşiklerinin reçineli bir karışımından oluşan doğal bir bileşendir. Literatürde, kimyasal özellikleri nedeniyle propolis'e atfedilen çeşitli tıbbi faydalar gösterilmektedir. Dolayısıyla, çok sayıda terapötik etkilere sahip propolis ve farmakolojik bileşiklerin temel çeşitleri ve bu avantajların gerçekleştirildiği biyokimyasal etkiler bilinmektedir. Etkili bir antioksidan ve anti-enflamatuar ajan olarak propolis birçok sağlık alanında umut verici bir bileşen olarak görülmektedir. Ayrıca, propolis'in gıda takviyesi olarak kullanılma olasılığı bulunmaktadır.

#### 1. PROPOLİS

Propolis, işçi arılar (*Apis mellifera*) tarafından ağaç tomurcuklarından toplanan ve tükürük, polen ve balmumu ile karıştırılan eksüdalardan üretilen doğal reçineli bir maddedir. Propolis, tanımlanmış 300'den fazla bileşik içerir. Propolis'in içerisinde esas olarak reçineler (%50), bal mumu (%30), aromatik ve esansiyel yağlar (%10), arı poleni (%5) bulunur. Bunların yanı sıra propolis; (%5) oranında polifenoller, flavonoidler, amino asitler, vitaminler ve mikro besinler gibi çoklu organik bileşiklerden oluşur. Propolisteki aktif bileşenlerin çoğu, sebze ve meyvelerde yaygın olarak bulunan polifenolik fitokimyasalları

içerir. Bunlar; fenolik asitler, flavonoidler (flavanonlar, flavonlar, flavanoller, vb.), stilbenler ve tanenlerdir. Aktif bileşiklerin propolis içerikleri; botanik orijinine ve coğrafi konumuna göre önemli ölçüde değişmektedir.

Propolis, genel olarak arıların farklı bitki türlerinden biriktirdiği reçinemsî maddeyi ifade etmektedir. Aynı zamanda propolis, halk arasında arı tutkalı olarak da bilinir. Propolis kelimesinde pro, savunma ve polis ise şehir veya topluluk anlamındadır. Başka bir deyişle propolis sözcüğü arı kovanı anlamına gelen Yunancadan türetilmiştir. Propolis; arı kovanında çatlakların kapatılmasında ve yeniden inşasında işlev görür. Ayrıca arı kovanının iç yüzeyini düzleştirmek, kovanın iç sıcaklığını 35 °C'de tutabilmek, ayrışmayı ve yırtıcıların istilasını önlemek için kullanılır. Propolis hücre duvarını sertleştirdiğinden aseptik bir iç ortama katkıda bulunur. Bu madde genellikle ısıtıldığında yumuşak ve yapışkan hale gelir. Ayrıca hoş bir kokuya sahiptir. Propolis ve ekstraktları, antiseptik, anti-enflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antimikotik, antifungal, antiülser, antikanser ve immünomodülatör özelliklerinden dolayı çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Shehu et al. 2016).

### **1.1. Propolis'in Kimyasal Bileşenleri**

Propolis'in kimyasal bileşimleri, bitki kaynaklarının reçineleri ve balzamlarıdır. Araştırmaların ilerlemesiyle birlikte propolis'in 300'den fazla kimyasal bileşeni tespit edilmiştir. Reçineler dışında propoliste bulunduğu tespit edilen kimyasal bileşiklerin ana grupları mumlar, polifenoller (fenolik asitler, flavonoidler) ve terpenoidlerdir.

Polifenoller ve terpenoidler en aktif bileşenler olarak kabul edilir. Flavonoid grubu ise krisin, pinocembrin, apigenin, galangin, kaempferol, quercetin, tektokrisin, pinostrobin ve diğerlerini içerir. Propolis bileşiklerinin bir diğer kritik grubu aromatik asitlerdir. Bunların arasında en sık ferulik, sinnamik, kafeik, benzoik, salisilik ve p-kumarik asitler bulunur. Propoliste, flavonoid bileşiklerinin içeriği %6,2 ile %18,8 arasında değişmektedir. Flavonoidler arasında pinocembrin (ortalama %4,7), pinobenchin (ortalama %3,1), galangin (ortalama %2,2) ve krisin (ortalama %2,1) oranında bulunur. Ayrıca propolis; karakteristik kokusundan sorumlu olan diğer fenolik bileşikler (örn. artepillin C) ve terpenleri (terpineol, kafur, geraniol, nerol, farnesol) içermektedir. Propoliste mikro ve makro elementler (Mn, Fe, Si, Mg, Zn, Se, Ca, K, Na, Cu) ile B1, B2, B6, C ve E vitaminleri bulunur. Kimyasal bileşimin bu çeşitliliği, antibakteriyel madde olarak propolis'e ek bir avantaj sağlar. Birçok aktif bileşenin kombinasyonu ve bunların çeşitli oranlarda bulunması bakteri direncinin oluşmasını engeller (Aktas and Bayram, 2020).

Propolis; esas olarak %50 reçine, %30 mum, %10 uçucu yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik bileşiklerden oluşmaktadır. Ayrıca propoliste bulunan önemli organik bileşikler ise fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehytler ve alkollerdir. Bunun yanı sıra elektroforez ile propolis ekstraktlarında on iki farklı flavonoid (pinocembrin, acacetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, catechin, naringenin, galangin ve quercetin) tespit edilmiştir. Ayrıca propoliste kafeik asit, sinamik asit

olmak üzere iki fenolik asit ve resveratrol adı verilen bir stilben türevide bulunmaktadır. Ayrıca propoliste süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenzin trifosfataz ve asit fosfataz gibi birkaç enzim de yer almaktadır (Lotfy 2006).

## **1.2. Propolis'in Sağlığa Faydaları**

### **1.2.1. Gastrointestinal Bozukluk**

Parazitlerle enfeksiyon, genellikle enfekte bir yüzeyle temas halinde ortaya çıkar. Gastrointestinal yolunun parazitik enfeksiyonunun semptomları arasında karın ağrısı, ishal, şişkinlik ve mide bulantısı bulunur. Propolis'in; antikanser, antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteler dahil olmak üzere birçok biyolojik etkinliği olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyonların tedavisinde propolis'in klinik kullanımını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada propolis etanolik özütünün, *Giardia duodenalis* trofozoitlerinin büyümesi ve yapışması üzerindeki *in vitro* etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada propolis'in trofozoitlerin büyümesini ve yapışmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca propolis'in bu parazitik organizmaların ayrılmasını da teşvik ettiği ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra Giardiasis'e karşı etkinliği, giardiasis verilen propolisli çocuk ve yetişkinlerin %52 ila %60 arasında bir iyileşme oranı gösterdiği, geleneksel ilaç verilenlerde ise %40'lık bir iyileşme oranı gösterdiği klinik çalışmalarda da rapor edilmiştir. Başka bir deneysel çalışmada ise propolis'in mide ülserasyonunu tedavi etmek için kullanılabilecek antihistaminik, anti-inflamatuar, antiasit ve anti-*H. pylori* aktivitelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Paulino et al. 2015).

### 1.2.2. Jinekolojik Bakım

Endikatif vajinitin yaygın nedenleri bakteriyel vajinoz (BV) ve vulvovajinal kandidiyazdır (VVC). *Lactobacillus* spp.'nin vajinada tükenmesi, vajinal enfeksiyonların ayırt edici bir özelliğidir. Enfeksiyona, maya benzeri mantarlar gibi vajinal patojenlerin aşırı çoğalması ve yüksek vajinal pH eşlik eder. Diyabet hastaları, *Candida albicans*'ın neden olduğu vajinal enfeksiyonlara daha yatkındır. %5'lik sulu propolis solüsyonunun uygulanması ile yapılan bir çalışmada, bu enfeksiyonun iyileştiği tespit edilmiştir.

Propolis'in antibiyotik ve antimikotik etki sağlamanın yanı sıra anestetik özelliğinden dolayı erken semptomatik rahatlama sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle propolis, tekrarlayan Vulvovajinal kandidiyazis için kullanılabilir. Bu durumda propolis'in farmakolojik tedavi ile antibiyotik kullanamayan hastalar için alternatif bir seçenek olabilir. Propolis'in geleneksel antifungal nistatine karşı etkinliği tatmin edici sonuçlar göstermiştir. Ayrıca propolis ekstrakt solüsyonu insan hücrelerinde düşük toksisite gösterir ve kronik vajinit için alternatif bir tedavi olabilir. Bunun yanı sıra bu solüsyon, antifungal özelliklere sahip olup *C. Albicans*'ın biyofilm büyümesine ve antifungal ilaç direncine karşı tekrarlayan Vulvovajinal kandidiyazis için antibiyofilm materyali olarak kullanılabilir (Capoci et al. 2015).

### 1.2.3. Ağız sağlığı

Ağız boşluğu, bol miktarda bakteriyel mikrofloraya sahiptir. Bu durum aşırı bakteri üremesine ve ağız hastalıklarına yol açabilir. Çalışmalar

propolis'in, antibakteriyel özelliklerinden dolayı bakteriyel plak gelişimini ve periodontite neden olan patojenleri kısıtlayabildiğini göstermiştir. Propolis solüsyonları, klorheksidine kıyasla insan sakızı fibroblastları üzerinde daha düşük bir sitotoksik etki gösterir. Bunun yanı sıra propolis içeren gargaralar cerrahi yaraların iyileşmesinde etkinlik göstermiştir. Bu durum gargara olarak kullanılan solüsyonlarda propolis kullanımını teşvik etmektedir. Propolis solüsyonu diş fırçalarını dezenfekte etmek için de kullanılabilir. Propolis diş macunu jelinin %3 etanolik ekstraktı, bir grup hastada diş hastalıklarına ve diş eti iltihabına karşı oldukça etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca propolis özleri, insanlarda ağız kokusu sorununun iyileştirilmesinde de kullanılmaktadır. Propolis diş macunu ve propolis gargara; diş eti iltihabına ve periodontite neden olan bakteri plağını ve patojenik mikroflorayı azaltmak için kullanılır. Dolayısıyla propolis terapötik bir ajan olarak etkin bir şekilde kullanılabilir (Pereira et al. 2011).

#### **1.2.4. Onkolojik Tedavi**

Bu konuda yapılan çalışmalarda, propolis'in insan meme kanseri hücrelerinde apoptozu indükleyerek antitümör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bundan dolayı propolis'in insan meme kanseri tedavisine yönelik potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, propolis'in tümör hücrelerine karşı seçici toksik özellikleri nedeniyle normal hücrelere karşı düşük veya sıfır toksisite sergilediği doğrulanmıştır. Bu yüzden propolis, meme kanserini tedavi etmek için önemli bir ajan olarak görülmektedir. Başka bir çalışmada ise propolis'in etanolik ekstraktının, melanom tümörü büyümesi üzerindeki etkisi

araştırılmıştır. Bu çalışmada propolis'te yaygın bir flavonoid olan galangin'in apoptozu önemli ölçüde indüklediği ve *in vitro* olarak melanom hücrelerini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Ayrıca propolis'in; endoplazmik retikulum stresini, apoptozisi ve kaspaz aktivitesini indüklediği ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı doğrulanmıştır. Bundan dolayı propolis'in insan akciğer kanseri hücreleri üzerinde seçici bir sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum propolis'in kanser hücresi çoğalmasını en aza indirebildiğini göstermektedir (Demir et al. 2016).

### **1.2.5. Dermatolojik Bakım**

Propolis; krem ve merhem gibi dermatolojik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Propolis'in; cilt bakım ürünlerinde kullanımı antialerji, anti-enflamasyon, antimikrobiyal özellikleri ve kollajen sentezini teşvik edici etkisine dayanmaktadır. Propolis'in ve geleneksel ilaçlardan gümüş sülfadiazin'in etkisini karşılaştıran başka bir çalışmada ise propolis'in, onarım sürecini desteklediği ve yara yataklarını iyileştirmede serbest radikal aktiviteyi önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca akne hastalarında yapılan bir klinik çalışmada etanolik ekstrakt propolis'in akne vulgaris tedavisinde yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra propolis, dokuların kollajen içeriğini arttırarak iyileşme sürecinde yarada pozitif kollajen metabolik etki göstermiştir. Farklı bir çalışmada ise propolis'in, özellikle insan diyabetik ayak ülseri gibi koşullar altında, yara kapanmasını desteklemek ve yara iyileşmesini sağlamak için

alternatif bir terapi olarak kullanıldığı gösterilmiştir (Henshaw et al. 2014).

Propolis içerdiği flavonoidler, fenolik bileşikler, terpenler ve enzimler gibi bileşenler sayesinde antifungal ve antibakteriyel aktiviteler sergileyerek yara iyileşme sürecinde olumlu etkiler gösterir. Aynı zamanda onarım sürecini destekleyecek bir şekilde yara yatağındaki serbest radikallerin aktivitesini de azaltır. Ayrıca propolis, dokulardaki hem tip I hem de tip III kollajen miktarını arttırarak kollajen metabolizması üzerinde büyük etkiler gösterir. Diğer taraftan propolis'in serbest radikallerin azaltılması ve kollajen birikimi, hücre dışı matrisin dengelenmesine ve granülasyon dokularının oluşturulmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Propolis'in, fibröz bir hücre dışı matris ağı geliştirerek ve fibronektin parçalanmasını önleyerek fibronektin metabolizmasını değiştirebilen potansiyel bir apiterapötik ajan olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca propolis'in sahip olduğu quercetin ve resveratrol gibi aktif bileşenler vasıtasıyla C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> miyoblastlarında fibronektin biyosentezini ve TGF'ye bağımlı fibronektin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Her iki bileşende fibronektinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli roller oynarlar. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalar, epitel hücrelerin hareketliliğinin ve göçünün, hücre dışı matristeki azaltılmış fibronektin içeriğine bağlı olduğunu göstermiştir. Propolis içerdiği bu glikoprotein'in azaltılmış miktarları, vasıtasıyla yaraları etkili bir şekilde tedavi ettiği ve granülasyon dokuları ürettiği rapor edilmiştir.



Bu nedenle, propolis'in fibronektin metabolizması üzerindeki etkisi, yara iyileşme mekanizmasını değiştirebilir (Olczyk et al. 2014).

## 2. PROPOLİS'İN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

### 2.1. Antimikrobiyal Etkisi

Propolis'in antibakteriyel aktivitesi iki düzeyde değerlendirilmelidir. Birincisi, mikroorganizma üzerindeki doğrudan etkiyle, diğeri ise organizmanın doğal savunmasının aktivasyonu ile sonuçlanan bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla bağlantılıdır. Propolis'in mekanizmalarının analizi sonucu, onun mikroorganizmada hücre zarının geçirgenliği, zar potansiyelinin bozulması, adenosin trifosfat (ATP) üretimi ve bakteri hareketliliğini azaltması üzerindeki etkisi değerlendirilebilir. Genel olarak propolis'in antimikrobiyal aktivitesini değerlendirirken Gram-pozitif bakterilerin aktivitesinin Gram-negatif bakterilere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum Gram negatif bakterilerin dış zarının türe özgü yapısı ve propolis'in aktif bileşenlerini parçalayan hidrolitik enzimlerin üretimi ile açıklanmaktadır. Artepillin C (3,5-diprenil-p-kumarik asit), propoliste bulunan çok sayıda fenolik bileşikten (p-kumarik asidin prenil türevi) biridir. Yapılan çalışmalarda propolis'in etanolik ekstraktları, heksan ekstraktlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek bir artepillin C konsantrasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca bu ekstraktlar, MRSA *S. aureus* üzerinde yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir. Anaerobik bakteri *Porphyromonas gingivalis*'e karşı yapılan çalışmalarda, artepillin C'nin membran taşıması ile bakteriyostatik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Artepillin C; NF-kappaB'nin modülasyonunun

aracılığı, prostaglandin E(2) ve nitrik oksidin inhibisyonu ile anti-inflamatuar etkiler gösterir (Paulino et al. 2008).

## 2.2. Antiviral Etkisi

Propolis'in çok çeşitli virüslere karşı antiviral özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada çeşitli herpesvirüs, adenovirüs, rotavirüs ve koronavirüs suşlarına karşı propolis türevi flavonoidleri, yani krisin, kaempferol, acacetin, galangin ve quercetin araştırılmıştır. Propolis'in SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bir lipozomal kapsülleme içinde verilen propolis'in, SARS-CoV-2'yi *in vitro* nötralize etmede remdesivir kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Birçok hesaplamalı ve moleküler yerleştirme çalışmalarında, propolis'in ve fenolik bileşenlerinin; proteazlar ve başak proteinlere müdahale etmedeki etkinliği gösterilmektedir (Gur and Aktaş, 2020).

Ayrıca propolis'in; reaktif türlerin ekspresyonunu, tirozin nitrasyonunu ve miyeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederek enfekte konakçı hücrelerde oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir. Propolis'in, enfekte hücrelerde hücresele antioksidan sistemdeki önemli bir enzim olan katalazın ekspresyonunu da sürdürdüğü doğrulanmıştır. Bunun yanı sıra propolis, HSV enfeksiyon modellerinde interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üretimini de indükler. IFN- $\gamma$ , deriye lenfosit göçünün önemli bir uyarıcısıdır. Sonuç olarak propolis'in, HSV enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonların semptomlarını hafifletmede önemli bir rol oynadığı doğrulanmıştır (Harisna et al. 2021).

### 2.3. Antibakteriyel Etkisi

Bilimsel literatürde propolis'in antibakteriyel özellikleri çokça çalışılmış ve iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, propolis'in hem aerobik hem de anaerobik olmak üzere yaklaşık 600 bakteri türü üzerindeki etkisine ilişkin bildirilen verilerin analizleri literatürde bulunmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda propolis etkisine duyarlı belirli bakteri türlerinin bilgileri ve minimum inhibitör konsantrasyon değerleri (tahlillerde hiçbir mikroorganizma büyümesinin gözlemlenemediği minimum konsantrasyon) yer almaktadır. Genel olarak, propolis'in Gram-pozitif bakterilere karşı Gram-negatif bakterilere göre daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bakterilerin aralarındaki bu farkın, Gram-negatif bakterilerin dış zarında, propolis'in aktif bileşenlerinin etkinliğini potansiyel olarak tehlikeye atabilecek ve azaltabilecek bakteriyel hidrolitik enzimlerin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (Aktaş and Armağan, 2019).

Propolis'in potansiyel antimikrobiyal özellikleri, fenolik ve flavonoid içeriğiyle ilişkilendirilmektedir. Diğer taraftan bu bileşenlerin konsantrasyonunun her zaman *in vitro* gözlenen antimikrobiyal aktivite ile ilişkili olmadığında gösterilmiştir. Bu nedenle, propolis'in biyolojik aktivitesinin değerlendirilmesinde bazı standartlar oluşturmak için başka testlerin kullanılması önerilmiştir. Aslında, değişen konsantrasyonlardaki aktif bileşenlerin bolluğu, propolis'in bakteri direncinin oluşmasını önleyebilen özelliğidir.

Ayrıca coğrafi kökenin; propolis'in bileşimini ve antibakteriyel özelliklerini etkilediği görülmektedir. Özellikle Orta Doğu'dan gelen propolis'in hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif suşlara karşı en yüksek aktiviteyi sergilediği görülmüştür. Almanya, İrlanda ve Kore'den gelen propolis'in ise en düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Propolis, doğrudan antimikrobiyal etkiye sahip olmasının yanı sıra, geleneksel antibiyotiklerle ve bal gibi diğer doğal ürünlerle birlikte etkinliklerini artıran sinerjistik olarak hareket eder (Oksuz et al. 2005).

#### **2.4. Antifungal Etkisi**

Propolis'in kimyasal bileşimindeki varyasyondan etkilendiği bilinmektedir. Antifungal etkideki bu varyasyon, farklı coğrafi kökenlerden gelen propolis'in farklı mantar türlerine karşı etkisini analiz eden çok sayıda çalışma yapılmıştır. Propolis'in *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* gibi mantar türlerine karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca propolis'in *Aspergillus flavus* gibi mantarlara karşı aflatoksijenik bir özellik gösterdiği ve mantarların konidial büyümesini inhibe ettiği görülmüştür.

Propolis özü, onikomikoz etkeni olarak tanımlanan mayalara karşı yapılan *in vitro* testlerde mükemmel performans göstermiştir. Bu deneylerde, propolis'in düşük konsantrasyonlarda fungistatik ve fungisidal bir ajan olarak hareket ettiği gözlenmiştir. Bu konuda, 80 *Candida* maya suşuna (20 *C. albicans* suşu, 20 *C. tropicalis* suşu, 20 *C. krusei* suşu ve 15 *C. guilliermondii* suşu) karşı Brezilya propolis

aktivitesini incelemek için deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Propolis'in açık bir antifungal aktivitesi, hassasiyet sırasına göre şu şekilde rapor edilmiştir: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. krusei* > *C. Guilliermondii*. *C. albicans* en hassas ve *C. guilliermondii* en dirençlidir. Minimum inhibe edici konsantrasyonlar 8-12 mg/mL aralığında rapor edilmiştir. Propolis'in hidroalkolik ekstraktı kullanan tam protezli hastalarda da tükürükteki *Candida* türlerinin sayısında bir azalma gözlemlenmiştir. Hem yeşil hem de kırmızı Brezilya propolis'i, dermatofitoza neden olan farklı *Trichophyton* mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterdiği ve kırmızı propolis'in daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Brezilya kırmızısı propolis'in n-heksan ekstraktı, flukonazol gibi antifungal ajanlara dirençli *Candida* türlerine karşı etkilidir (Aktaş and Özgöçmen, 2020).

Başka bir çalışmada ise onikomikoz lezyonlarından elde edilen *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans* ve diğer maya türlerinin mantar izolatlarına karşı Brezilya propolisinin alkollü bir ekstraktı test edilmiştir. Bu çalışmada tüm mayaları inhibe edebilen propolis konsantrasyonunun 50 µg/mL flavonoid içerdiği, 20 µg/mL flavonoid ile maya hücre ölümünün desteklendiği görülmüştür. En hassas tür *Trichosporon* sp. olarak kaydedildi.

Yapılan çalışmalarla propolisteki fenolik bileşiklerin varlığının; *C. pelliculosa*, *C. parapsilosis*, *C. famata*, *C. glabrata* ve *Pichia ohmeri*'ye karşı fungisidal aktiviteden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, 26 veya daha fazla bileşenden 3-asetilpinobanksin, pinobanksin-3-asetat, pinocembrin, *p*-kumarik asit ve kafeik asit gibi

propolis bileşenlerinin anti-fungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, propolis ekstraktındaki antifungal aktiviteden sorumlu ana biyoaktif bileşiklerin 2',4'-dihidroksi-3-metoksikalkon ve 2',4'-dihidroksikalkon olduğu öne sürülmüştür (Banskota et al. 2001).

## 2.5. Anti-parazitik Etkisi

Propolis'in çeşitli hücre içi ve hücre dışı patojenik protozalara karşı anti-parazitik özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, Libya'nın farklı bölgelerinden çeşitli propolis özlerinin, farklı etkinlik düzeyleriyle *in vitro* anti-plazmodiyal aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. EC<sub>50</sub>'nin 3,4 ile 53,6 µg mL<sup>-1</sup> arasında değiştiği görüldü. Ayrıca İran'ın dört farklı bölgesinden elde edilen propolis ekstraktlarının antiplazmodiyal olduğu rapor edildi. Diklorometan özlerinin, %70 etanol ve etil asetat özleriyle karşılaştırıldığında *in vitro* olarak daha güçlü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Propolis özleri, *Plasmodium falciparum* ile enfekte olmuş farelerin hayatta kalma süresini uzatmasına rağmen ölümlerini önlemediği fark edilmiştir.

Başka bir çalışmada ise *P.chabaudi* ile enfekte olmuş farelerde metanolik özütün etkisi araştırılmıştır. Propolis tarafından paraziteminin azaltılmasının, doza bağlı olduğu ve 100 mg kg<sup>-1</sup> propolis ekstraktında %70'e varan azalma sağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca propolis tedavisinin enfeksiyonla ilişkili oksidatif stresi tersine çevirdiği de rapor edilmiştir. Aynı zamanda propolis tedavileri, propolis'in immünomodülatör özelliklerini gösteren, interferon-γ ve enflamatuar TNF-α'yı önemli ölçüde artırdığı da görülmüştür. Propolis

tedavilerinin, enfekte farelerin dalaklarının histolojik görünümünü önemli ölçüde iyileştirdiği tespit edilmiştir. En yüksek propolis konsantrasyonunun ( $100 \text{ mg kg}^{-1}$ ), *P.chabaudi* enfeksiyonunun neden olduğu dalak hasarını neredeyse tamamen tersine çevirdiği gösterilmiştir (AlGabbani et al. 2017).

Farklı bir araştırmada ise *Trypanosoma cruzi* Y suşuna karşı kırmızı, yeşil ve kahverenkli olmak üzere üç tür Brezilya propolis'i denenmiştir. Buna göre üç tipin de tripanosidal aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Ancak sadece kırmızı propolis'in etkinliği 96 saat sonra devam ettiği rapor edildi. Ayrıca, propolis'in fenolik bileşiklerinin, *Trypanosoma brucei brucei*'ye karşı etkisi araştırıldı. Bu çalışmada *in vitro* güçlü antitripanozomal aktiviteye sahip iki özel kafeik asit esteri ( $\beta$ -fenetil kafeat ve farnesil kafeat) bulunmuştur.  $\beta$ -fenetil kafeat'ın, farnesil kafeat'a kıyasla 18 kat daha güçlü aktiviteye sahip olduğu gösterildi. Bunun yanı sıra kafeik asit esterlerinin antitripanozomal aktivitesinde  $\beta$ -fenetil grubunun varlığının kritik olduğu bildirildi.

Propolis, esas olarak bitki ikincil metabolit içeriği (fenolikler ve terpenoidler) nedeniyle, çeşitli etki mekanizmaları yoluyla tek hücreli parazitlere karşı çalışır. Libya propolisinden izole edilen taksifolin-3-asetil-4'-metil eter (flavonol türevi) ve bilobol (alkil rezorsinol), hücre lizisini indükleyerek, fosfolipid metabolizmasını bozarak ve fosfatidil gliserol (PG) ve fosfatidil inositol (PI) lipidleri gibi önemli lipidlerin patojenlerini tüketerek anti-tripanozomal aktivite sergilemektedir. Aynı zamanda rosmarinik asit ve apigenin (her ikisi de propoliste sıklıkla bulunan fenolikler); *L. donovani*'de hücre parçalanması, sitoplazmik

yoğunlaşma, kinetoplast ve nükleer DNA agregasyonu şeklinde fiziksel hasara neden olur. Bu propolis fenolikleri ayrıca G0/G1 fazında hücre tutuklanmasını ve indükleyici şelatlamayı destekler (Aktaş and Sevimli, 2020).

Apigenin, quercetin ve kafeik asit farklı etki mekanizmaları yoluyla anti-paraziter etkiler gösterir. Apigenin; *L. amazonensis*'te hücre çoğalmasının inhibisyonunu ve reaktif oksijen türlerinin ekspresyonunun artışıını indükler. Ayrıca apigenin; parazitik mitokondride şişmeye neden olur ve parazitin mitokondriyal membran potansiyelini değiştirir. Quercetin tedavisi, *L. amazonensis*'te reaktif oksijen türlerinin üretimini, indüklenmiş mitokondriyal disfonksiyonunu ve membran potansiyeli bozulmasını önemli ölçüde artırır. Quercetin, demir şelasyonu yoluyla hız sınırlayıcı ribonükleotit redüktazı inhibe ederek parazitik DNA sentezini etkilemektedir. Demirin uzaklaştırılması, ribonükleotit redüktazın katalizleme aktivitesi için gerekli olan tirozil radikallerini kararsız hale getirir.

Ayrıca kafeik asit; parazitik hücrelerde morfolojik değişiklikleri, hücresel plazma zarını ve mitokondri bütünlüğü indükler. Bundan dolayı kafeik asit, apoptozu desteklemiş olur. Kafeik asit, makrofajların anti-parazitik aktivitesini önemli ölçüde artıran IL-10 ekspresyonunu ve demirin mevcudiyetini azaltır. Aynı zamanda kafeik asit; serbest oksijen radikallerini ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu teşvik ederek enfekte olmuş makrofajların enflamatuar tepkisini arttırdığı görülmektedir. Propolis'in anti-parazitik aktivitesi terpenoid içeriğine de bağlanabilir. Propoliste tanımlanan lupa'nın; sitozolün vakuolizasyonu, lipit cisim



oluşumu ve mitokondri bozulması gibi morfolojik değişiklikleri indükleyerek *L. amazonensis*'e karşı anti-parazitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca moleküler yerleştirme çalışmaları, lupa'nın DNA topoizomerasına karşı güçlü bir afiniteye sahip olduğunu göstermektedir (Teles et al. 2015).

## **2.6. Antiproliferatif ve Sitotoksik Etkisi**

Tüm neoplastik odakların karakteristik özelliği, sınırsız hücre çoğalmasdır. Genellikle kanserde, hücre döngüsü düzenlenemez ve kontrol edilemez, bu da kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Proliferasyon, neoplastik lezyonların gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir unsurdur. Bu süreç, hücre döngüsündeki proteinlerin ekspresyonundaki ve aktivitesindeki bozulmaların yanı sıra birçok hücresel yoldaki değişmiş sinyalleme ile ilişkilidir.

Bu konuda yapılmış çalışmalarda propolis ve bileşenlerinin, moleküler mekanizmaya nüfuz etmeden proliferasyon sürecinin inhibisyonu üzerindeki etkisi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca propolis ve bileşenlerinin; siklin D, sikline bağımlı kinazlar Cdk-2/4/6 ve sikline bağımlı kinaz inhibitörleri gibi hücre döngüsü düzenleyicilerini modüle ettiği ve böylece kanser hücresi döngüsünün (G2/M fazı), ilerlemesini durdurduğu varsayılmaktadır. Bu durumu G0/G1 aşamasında, p21 ve p27 ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek gerçekleştirmektedir.

Propolis'in diğer bir bileşeni olan genistein, hücre döngüsünü G2/M fazlarında inhibe eder. Prostat kanseri hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi bu durum siklin B'nin ekspresyonu

azaltılarak ve p21, p53'ten bağımsız bir şekilde uyarılarak elde edilir (Aktaş et al. 2020a).

Bu konudaki farklı çalışmalarda, Brezilya yeşil propolisi'nin, AGP-01 mide kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Artepillin C ve p-kumarik asit, bu aktivitelere katkıda bulunan başlıca bileşiklerden ikisidir. Brezilya kırmızısı propolis özü, kolon kanseri hücre dizelerine, mesane kanseri hücrelerine (T24) ve prostat kanseri hücrelerine (PC-3) karşı sitotoksik bir etkiye sahiptir. Ayrıca Türk propolisi'nin DMEM özleri, MDA-MB-231 hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Türk propolisi'nin etanolik ekstraktının hormona dirençli prostat kanseri PC-3 hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Mısır propolisi etanolik ekstraktının ise HCT-116 (kolon kanseri), MDA-MB-231, MCF-7 ve HeLa (rahim ağzı kanseri) kanser hücre dizelerinde sitotoksik etkilere neden olduğu belirtilmiştir. Meksika kahverengi propolisi'nin etanolik ekstraktının sitotoksik aktivitesi, sıçan C6 glioma hücresinde ve insan rahim ağzı kanseri hücre dizilerinde (HeLa, SiHa ve CaSki) değerlendirilmiştir. C6 glioma hücreleri üzerindeki sitotoksik etki, Türk propolisi'nin etanolik ekstraktı ile de gösterilmiştir (Coskun et al. 2020).

Çok sayıda çalışmada, doğal ürünlerin kanser tedavisindeki biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Doğal maddeler ve türevleri; vinkristin, vinblastin ve taksanlar (paklitaksel ve docetaksel) dahil olmak üzere kemoterapötik maddeler olarak kullanılır. Ayrıca doğal bileşikler sağlıklı hücreleri; kemoterapinin ve radyoterapinin neden olduğu

hasarlardan koruyabilir ve antikanser tedavisinin daha ciddi etkilerini sınırlayabilir.

Propolis, sitotoksik ilaçlarla kemoterapik aktiviteyi de etkileyebilir. Başka bir çalışmada, bir kolorektal kanser fare modelinde, İran propolis özütü'nün 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde uygulanmıştır. Tek başına 5-FU ve propolis-5-FU kombinasyonu karşılaştırıldığında azaxymetan kaynaklı anormal kript odaklarının sayısının önemli ölçüde azaltıldığı gösterildi. Ayrıca, 5-FU ile birleştirilen propolis, kolorektal kanserin insidansında ve ilerlemede önemli bir rol oynayan Cox-2, iNOS ve  $\beta$ -katenin proteinlerinin ekspresyonunu azaltmıştır.

Kemoterapi ve radyoterapi, insan kanseri için en yaygın kullanılan tedavilerdir. Her ikisinde de sağlık açısından birçok yan etkiler bulunmaktadır. Literatürde, kemoterapiyi yeniden başlatan meme kanseri hastaları üzerinde yapılan randomize, çift-kör bir klinik çalışma sırasında propolis'in antioksidan ve anti-enflamatuar etkileri analiz edilmiştir. Propolis alan hasta grubunda, plasebo grubunun aksine, proinflatuar sitokinler (TNF $\alpha$  , IL-2) ve protein karbonil (oksidatif stresin biyolojik belirteci) seviyelerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca, radyoterapi alan ve propolis ile takviye edilen meme kanseri hastalarında, kontrol grubuna (propolis ilavesi olmadan radyoterapi) göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bir medyan hastalısız sağkalım süresi tespit edilmiştir (Ebeid et al. 2016).

## 2.7. Anti-enflamatuvar Etkisi

Enflamasyon, karmaşık sinyal yollarını kullanarak homeostazı yeniden sağlamak amacı ile bağışıklık sistemi ve yaralı dokular arasındaki bir etkileşim olarak tanımlanır. Propolis anti-enflamatuvar aktivitesini, bileşenlerinin vasıtasıyla göstermektedir. Bunlardan en çok çalışılan bileşikler; flavonoidler, fenolik asitler, fenolik esterler, terpenoidler, steroidler, amino asitler ve CAPE'dir. Propolis'in anti-enflamatuvar aktivitesi bazı temel mekanizmalara dayanmaktadır. Bunlar arasında siklooksijenazın (COX) inhibisyonu ve bunun sonucunda prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, serbest radikallerin temizlenmesi, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, enflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunda azalma ve immünoşüpresif aktivite bulunmaktadır.

Bununla beraber COX; prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksanın oluşumundan sorumlu bir enzim olarak görülmektedir. COX'un farmakolojik inhibisyonu; iltihaplanma ve ağrı semptomlarından kurtulmayı sağlayabilir. CAPE; insan oral epitel hücrelerinde ve sıçan enflamasyon modellerinde COX-2'nin aktivitesini ve ekspresyonunu inhibe eder. Alzheimer riski taşıyan transgenik farelerde, üç aylık pinokembrin tedavisi sonucu nöronal inflamatuvar belirteçlerde (tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6)) önemli azalmaların olduğu görülmüştür.

Pinocembrin; proinflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , interlökin-1 beta (IL-1)), kemokinler (hücreler arası adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve aquaporin-4 seviyesini azaltır. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan

sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 200 mg/gün propolis'in, TNF- $\alpha$ 'yı ve IL-6'yı azaltması propolis'in anti-enflamatuvar aktivitesine atfedilmektedir. Pinocembrin'in; NF- $\kappa$ B'nin nükleer translokasyonunu baskıladığı ve diyabetik farelerin serebral korteksinde ve hipokampusunda TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azalttığı doğrulanmıştır. Bu durumda propolis'in, nöronları iltihaplanma hasarından koruyarak biliş eksikliklerini hafiflettiği düşünülmektedir. Ayrıca pinocembrin'in; oksidatif stres, enflamatuvar ve apoptotik belirteçleri azaltarak radyasyon kaynaklı hasara karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Anlamlı olarak, pinocembrin'in radyasyonla artan enfarktüs boyutunu normalleştirdiği görülmüştür. Pinocembrin'in anti-enflamatuvar etkileri; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve iNOS'un azaltılmış ekspresyonu ile kanıtlanmıştır.

Tip-2 diyabetik hastalarda, Brezilya yeşili propolis ile tedaviden sonra TNF- $\alpha$ 'nın önemli ölçüde azaldığı, ancak IL-1 $\beta$ 'nin ve IL-6'nın önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Propolis'in ve bazı bileşenlerinin; IL-1 $\beta$  dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin salgılanmasını aktif olarak uyardığı görülmüştür. Ayrıca artan IL-1 $\beta$  üretiminden kaynaklanan proinflamatuvar etkiler fark edilmiştir. Muhtemelen bu durum IL-6'nın anti-inflamatuvar etkileriyle dengelenmektedir. Bu nedenle, Brezilya yeşil propolisi'nin kronik iltihaplanma üzerindeki birleşik etkisi, tip 2 diyabetlilerde olumlu olarak görülmektedir (Zhao et al. 2016).

## **2.8. Antioksidan Etkisi**

Propolis ve bileşenlerinin antioksidan aktivitesi, oksidatif stres belirteçleri üzerinde gösterdiği etkilerle kanıtlanmıştır. Oksidatif stres kaynaklı doku hasarını azaltmak için endojen antioksidan sistemler

koruyucu mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlardan başlıcaları; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi enzimler ve askorbik asit, glutatyon ve flavonoidler gibi antioksidan besinlerden oluşur. Malondialdehit konsantrasyonları yaygın olarak potansiyel oksidatif stres biyobelirteçleri ve oksidatif lipid hasarının göstergeleri olarak kullanılmaktadır. Bileşen polifenollerin kimyasal yapısı, propolis'in serbest radikalleri etkili bir şekilde yok etmesini sağlar. Propolisteki flavonoidler, serbest radikalleri temizleme kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla bu flavonoidler, hücre zarını lipid peroksidasyonuna karşı koruma yeteneğine sahip güçlü antioksidanlardır (Aktaş et al. 2020b).

Merkezi sinir sisteminin en önemli organı olan beyin, diğer dokulara göre yüksek oranda oksijen kullanmaktadır. Bu yüzden beyin, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonu ve düşük antioksidan molekül konsantrasyonu nedeniyle serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı daha hassastır. Beyinde oluşan oksidatif stres akut ve kronik hasarlara neden olabilir. Bu durum nöronal hasarın patogenezinde önemli bir rol oynar. Propolis ve türevlerinin, lipid peroksidasyon oluşumunu azalttığı ve antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca bunların literatürde, serbest radikal oluşumunu engelleyerek, radyasyondan zarar görmüş beyin dokusunda oksidatif stresi önlediği doğrulanmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre propolis ve bileşenlerinin; radyasyondan zarar görmüş beyin dokusunda oksidatif stres üzerinde antioksidan ve serbest radikal temizleyici olarak rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca

preklinik çalışmalarda, propolis'in bir bileşeni olan pinocembrin'in sıçan beynini hem *in vivo* hem de *in vitro* iskemi-reperfüzyonun neden olduğu oksidasyona ve apoptoza karşı koruduğu ileri sürülmüştür.

Alzheimer riski taşıyan transgenik farelerde yapılan bir çalışmada, pinocembrin verilenlerin, yeterli glutatyon içeriğini ve SOD aktivitesini koruduğu görülmüştür. Ayrıca İran'da kahverengi propolis'in uygulanması, farelerde kalıcı serebral arter oklüzyonunun nöronal hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada antioksidan SOD ve GPx aktivitesinin, enzim oranının ve lipid peroksidasyonunun azaldığı belgelenmiştir (Bazmandegan et al. 2017).

Oksidatif stres; aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktörü kappa-hafif zincir arttırıcısını (NF- $\kappa$ B), aktivatör protein 1'i, tümör proteini, hipoksi gibi transkripsiyon faktörlerini aktive etme kabiliyetine sahiptir. NF- $\kappa$ B, DNA transkripsiyonunu kontrol eder. Ayrıca NF- $\kappa$ B; stres, sitokinler, serbest radikaller, ultraviyole ışınlama, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), bakteriyel ve viral antijenler gibi uyarılara karşı hücrel tepkilerde yer alan bir protein kompleksidir. Propolis, antioksidan proteinlerin ana düzenleyicisi olan Nrf2 transkripsiyon faktörünü aktive edebilir. Nrf2'nin antioksidan yanıt elemanına bağlanması;  $\gamma$ -glutamat-sistein ligaz, GPx, glutatyon redüktaz, CAT, SOD ve glutatyon-S-transferaz enzimlerinin düzenleyici ve katalitik alt birimleri olan heme oksijenaz-1 dahil olmak üzere birçok antioksidan enzimin transkripsiyonuna yol açar (De Oliveira et al. 2017).

## **2.9. Ateroskleroz ve Kardiyο-Koruyucu Etkisi**

Bu konuda yapılan çalışmalarda propolis'in kardiyovasküler etkileri geniş çapta rapor edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda propolis'in ve bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin sonucu kardiyο-koruyucu etkilerin oluştuğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, flavonoidler açısından zengin bir diyetin; yaşam süresinin artması ve kardiyovasküler hastalık insidansının azalması ile pozitif olarak ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Oksidatif stres'in, kardiyovasküler hastalığın başlamasında rol oynadığı görülmektedir. Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu; arter duvarlarındaki plakların gelişimsel süreci olan ateroskleroz (arter duvarlarının kalınlaşması ve kan akışının kısıtlanması) ve kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanan ateroskleroz süreci tetikler. Polifenoller, sahip oldukları antioksidan etkilerin yanı sıra vasküler endotelyumdan nitrik oksit (NO) üretimi ile etkileşime girerek vazodilatasyona ve kardiyovasküler sistemi koruyan genlerin ekspresyonuna da neden olurlar (Michaluart et al. 1999).

Kardiyovasküler bir hastalık olan inme tedavisinde, diyet polifenollerinin farklı evrelerde faydalı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların azaltılmasında, propolis ve diğer polifenollerin kullanımının etkin olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra polifenoller; serebral kan akışını iyileştirir, trombosit agregasyonunu, trombozu önler ve oksidatif stresi inhibe eder. Erken hastalık evresinde polifenoller'in, inflamasyonu azalttığı ve endotel fazı koruduğu doğrulanmıştır. Böylece polifenoller; apoptoz ve nekroz gibi iskemi ölüm mekanizmalarına etki edebilir (Curin et al. 2006).



## 2.10. Nöroprotektif Etkisi

İskemi ve epilepsi gibi travmatik nöral disfonksiyonlara, parkinson hastalığına, alzheimer hastalığına ve multipl skleroz gibi dejeneratif disfonksiyonlara propolis kullanılarak müdahale edilebilir. Yapılan çalışmalarda propolis'in antioksidan aktivitesi ile nöronlara ve ilgili fiziyojjiye yönelik koruyucu özelliklere odaklanılmaktadır.

Ayrıca bu çalışmalarda CAPE'nin, serebral iskemiye takiben beyin hasarının korunmasına yardımcı olan bir antioksidan aktivite sergilediği gösterilmektedir. Glutamatın neden olduğu toksisiteye maruz kalan nöronlar; nöroprotektif aktiviteyi daha da destekleyen, p38 ve kaspaz-3 aktivasyon fosforilasyonunu inhibe ederek CAPE ilavesiyle korunmuştur. Kaspaz-3; nöral ve retinal hücreler dahil olmak üzere birçok önemli hücre proteininin spesifik bölünmesini katalize eden, sıklıkla aktive olan bir ölüm proteazıdır. Bunun yanı sıra, CAPE beyindeki aşırı inflamatuvar reaksiyona bağlı nörotoksik etkileri de önler. Propolis flavonoidlerinden biri olan pinocembrin ise büyük olasılıkla besinlerin antioksidan aktiviteleri yoluyla serebral iskemiden kaynaklanan hasarı azaltır (Gao et al. 2008).

## BÖLÜM 3

### ARI SÜTÜ

#### GİRİŞ

Arı sütü, tıpta kullanım potansiyeli yüksek olan doğal bir arı ürünüdür. Ayrıca, arı sütünün bir dizi biyolojik ve farmakolojik aktivitesi belgelenmiştir. Arı sütü, dünyanın farklı yerlerinde uzun süredir geleneksel ilaçlarda, sağlıklı gıdalarda, kozmetikte kullanılan ve değer verilen doğal ürünlerden biridir. Aynı zamanda, laboratuvar hayvanlarında, mikrobiyal organizmalarda, çiftlik hayvanlarında ve klinik deneylerde antimikrobiyal, antioksidan, yaşlanma karşıtı, immünomodülatör ve genel tonik etki gibi biyoaktiviteleri çözmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. Genellikle kanser, diyabet, kardiyovasküler ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli hastalıkları desteklemek için kullanılır.

#### 1. ARI SÜTÜ

Beyaz ve viskoz jöle benzeri bir madde olan arı sütü, işçi arılardan hipofaringeal ve mandibular bez salgısının bir şeklidir. Sadece kraliçe arı tarafından tüketilen bir süper besin olarak da bilinir. Bal arısı larvaları yumurtadan çıktıktan sonra arı sütü ile beslenir. Ayrıca bu madde yavrularında beslenmesinde kullanılır. Tüm yaşam döngüsü boyunca kraliçe arıya özel bir gıda olarak kullanılmasının yanı sıra olgunlaşmamış genç larvalara olgunlaşmanın ilk 2.-3. gününde sunulan özel besindir. Royalactin, bir larvanın morfolojik olarak kraliçe arıya

dönüşmesini sağlayan arı sütündeki ana bileşiktir. Bu süper besin, kraliçe arının diğer arılara göre daha uzun ömürlü olmasının ana sebebidir. Arı sütü, çeşitli kronik sağlık koşullarıyla mücadeleye yardımcı olmak için diyet beslenme kompleksi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, hem geleneksel hem de modern tıpta insanlar için faydalı ilaçlardan biridir. Genel olarak arı sütüne; antibakteriyel, antitümör, antialerji, anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkiler gibi birçok farmakolojik aktivite atfedilmiştir (Kamakura 2011).

### **1.1. Arı Sütünün Kimyasal Bileşimi**

Arı sütü; su (%50-%60), proteinler (%18), karbonhidratlar (%15), lipitler (%3-6), mineral tuzlar (%1,5) ve vitaminlerden oluşur. Modern spektrometrik analizlere dayanarak, arı sütünde yaklaşık 185 organik bileşik tespit edilmiştir. Royalactin, arı sütünde bulunan en önemli proteindir. Ayrıca arı sütü, bazı immünomodülatör özelliklere sahip olan 10-hidroksi-2-desenoik asit dahil olmak üzere önemli sayıda biyoaktif bileşikten oluşur. Bunun yanı sıra arı sütünde bulunduğu bildirilen; yağ asidi, proteinler, adenosin monofosfat (AMP) N1 oksit, adenosin, asetilkolin, polifenoller, testosteron, progesteron, prolaktin ve estradiol gibi yararlı biyoaktif bileşenlerdir (Ramadan and Al-Ghamdi 2012).

### **1.2. Arı Sütünde Bulunan Biyoaktif Bileşikler**

Arı sütünde fenolik bileşikler genellikle flavonoidler şeklinde yer almaktadır. Çeşitli fenolik bileşikler; antioksidan, antimikrobiyal,

antiviral, anti-inflamatuar, antifungal, yara iyileştirme ve kalp koruyucu aktiviteleri dahil olmak üzere arı ürünlerinin fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunur (Biesalski et al. 2009).

## **2. ARI SÜTÜ'NÜN SAĞLIĞA FAYDALARI**

Arı sütü, çeşitli hastalıkların tedavilerine yönelik potansiyele sahip arı ürünlerinden biridir. Arı sütü'nün; antioksidan, antitümör, antiaging, nörotropik ve anti-inflamatuar gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir.

### **2.1. Üreme Sağlığı**

Randomize yapılan klinik çalışmalarda, arı sütü'nün adet öncesi sendromu azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Arı sütü'nün menopoz sonrası kadınlarda üriner problemlerin tedavilerinde ve yaşam kalitesinin artırılmasındaki etkinliği rapor edilmiştir. Arı sütü'nün, bir savunma mekanizması olarak testosterondan türetilen aktif bir steroid olan Oxymetholon kaynaklı üreme toksinine karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca arı sütü'nün fare testislerindeki oksidatif yaralanmalara karşı koruyucu olduğu ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini engelleyen spermatogenez uyarıcı bileşikler içerdiği bildirilmiştir. Erkek tavşanlar üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise kandaki fertilité, semen kalitesi, semen çıkışı, testosteron, toplam proteinler ve glikoz konsantrasyonu üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunun yanı sıra ölü ve anormal sperm sayısının, oksidatif stresin biyobelirteçlerinin azalmasıyla beraber azaldığı tespit edilmiştir (Aktaş and Yahyazadeh 2022).

Arı sütü geleneksel olarak kandaki hormonal konsantrasyonu yeniden dengeleyerek, folikül uyarıcı hormonları (FSH) azaltarak ve yaşlı farelerde östrojen konsantrasyonunu artırarak menopoz semptomlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Başka bir çalışmada ise arı sütünden kaynaklanan hormon seviyelerindeki değişikliklerin yaşlı farelerde yumurtlanmış oosit miktarını ve kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (Tutun et al. 2019). Oositlerin kalitesi yaşla birlikte düşer ve tükenen folikül havuzu hormonal düzensizliği hızlandırır. Bu hormonal disfonksiyon, yumurtalık folikül boyutunun ve oosit kalitesinin azalmasından sorumludur.

Oksidatif stres yaşlanmanın ana nedenidir. Artan oksidatif stres ve sürekli ovulasyon, SOD, katalaz ve glutatyon S-transferaz (GST) gibi antioksidanların kaybına neden olur. Ayrıca folikül havuzunun boyutunu ve oosit kalitesini de en aza indirir. Oksidatif stres; glutatyon (GSH), GST, Glutatyon S-Transferaz Teta 1 (GSTT1), Bax ve Bcl-2 tarafından kontrol edilir. GSH, GST ve GSTT1 hücreden oksidatif stresin giderilmesinde hayati bir rol oynarlar ve doğrudan serbest oksijen radikalleri temizleyicileridir. Bax'ın daha yüksek ekspresyonu ve Bcl-2'nin daha düşük ekspresyonu yaşlanmayı teşvik eder ve oosit kalitesini düşürür.

FSH ve lüteinize edici hormon (LH), yaşlanma sürecinde yer alan hormonlardır. FSH ve LH miktarı, yumurtalık hücrelerinden östrojen (E2) ve inhibin tarafından kontrol edilir. Folikül havuzu boyutunun küçülmesi; yetersiz östrojen ve inhibin salınımına neden olur. Bu durum, FSH düzeylerinde artışa yol açar. Bu işlem daha sonra folikül

havuzu boyutunun küçülmesine yardımcı olur ve oosit kalitesini etkiler. Bu süreç yumurtalıklarda yaşlanmayı teşvik eder. Genç yumurtalık hücrelerinde, FSH ve LH düzeylerini düşürmek için daha yüksek miktarda östrojen ve inhibinlere ihtiyaç vardır.

Bu adaptasyon, arı sütü'nün ek tüketimi gibi antiaging tedavileri ile aşılabilir. Arı sütünde bulunan ana aktif bileşen, 10-hidroksil-2-desenoik asittir. Bu bileşik, genç yumurtalık hücrelerinde FSH ve LH'ın daha düşük bir ekspresyonunu oluşturarak ovulasyon hormonlarının sentezini arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca folikül havuzunun tükenmesini önlemede ve hormonal düzenlemeyi artırmada etkilidir. Böylece, arı sütü yaşlanma sürecini önlemeye yardımcı olur ve etkili bir antiaging ürünüdür (Imai et al. 2012).

## **2.2. Nörodejeneratif ve Yaşlanma Hastalıkları**

Alzheimer hastalığında olduğu gibi zayıf zihinsel durum ve performans, yaşlanma nedeniyle çoğunlukla yaşlı bireyler tarafından yaşanır. Arı sütü; yaşlılar için fiziksel ve zihinsel işlevleri uyarır. Ayrıca arı sütü'nün iştah ve kilo artırıcı etki yaptığı bilinmektedir. Başka bir çalışmada ise arı sütü'nün alzheimer hastalığında nöroprotektif etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra arı sütü'nün davranışsal ve nörokimyasal etkisi yaşlı farelerde kimyasal olarak incelenmiştir. Çalışmada elde edilen verilere göre arı sütü verilen yaşlı hayvanlarda daha iyi bir bilişsel performansın olduğu ve yaşam süresinin uzadığı doğrulanmıştır. Aynı zamanda arı sütü'nün uzun ömürlülüğü artırıcı faktörler içerdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise altı ay boyunca

arı sütü içilmesinin ardından insanda ruh sağlığının iyileştiği tespit edilmiştir (Morita et al. 2012).

### 2.3. Yara İyileştirme Etkinliği

Bu konuda yapılmış çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, arı sütü'nün yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Pikril klorür ile tedavi edilen farelerde atopik dermatit benzeri deri lezyonlarının gelişimi, arı sütü ile tedaviden sonra baskılandığı görülmüştür. Bu durumun, antijene özgü interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) üretiminin aşağı doğru regüle edici proteini ve NO sentazın yukarı doğru regülasyonu ile elde edildiği öne sürülmüştür. Ayrıca doza bağımlı arı sütü uygulaması, kemoterapi ilacı 5-fluorourasil tarafından indüklenen hamsterlerde şiddetli oral mukozitin iyileştirici etkisini arttırmıştır. Arı sütü ile oral tedavi, diyabetik farelerde yara iyileşme sürecini olumlu etkiler (Aktaş and Gür 2021a).

Bunun yanı sıra arı sütü metisiline dirençli *S. Aureus*'un (MRSA) neden olduğu dermal enfeksiyonu kontrol altına almak için yara iyileşme yanıtını desteklemektedir. Aynı zamanda arı sütü ve fraksiyonlarının suda çözünür proteinleri, bir çizik yara modelinde insan epidermal keratinositleri üzerinde proliferatif ve göç edici etkilere neden olmaktadır. Esas olarak majör arı sütü proteini (2,3,7) içeren bir protein fraksiyonu, keratinosit büyümesini ve göçünü uyararak yara iyileştirme biyoaktivitesini etkileme potansiyeline sahiptir. Ayrıca arı sütündeki defensin-1 peptidi; matriks metalloproteinaz-9 salgılanmasını ve keratinosit göçünü artırarak cilt yenilenmesine ve kutanöz yara kapanmasına katkıda bulunur.

Hem *in vivo* hem de *in vitro* yara iyileştirme modellerinde, arı sütü'nün etkisi altında insan fibroblastları göç edebilmiş ve kolajen salgılanmasını ve oluşumunu azaltarak sfingolipid düzeylerini arttırmıştır. Böylece arı sütü, pul pul dökülmüş cilt lezyonlarının iyileşme süresini kısaltmıştır. Başka bir çalışmada, arı sütü'nün kollajen üretimini teşvik ederek ultraviyole B-kaynaklı fotoyaşlanmaya karşı insan derisi üzerinde koruyucu etki gösterdiği doğrulanmıştır. Arı sütü sargısı, standart tedavilerin yanı sıra diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde de etkili bir yoldur. Bunun nedeni, kan akışını artırmak için kan damarlarını genişletmeye yardımcı olmak ve etkilenmiş yara etrafındaki vazodilatasyonu sağlamaktır. Antimikrobiyal aktivitelerinden dolayı enfeksiyonların önlenmesine de yardımcı olur (Siavash et al. 2015).

#### **2.4. Yaşlanma Karşıtı Etkinlik**

Arı sütü'nün kraliçe bal arılarının ömrünü arttırdığı ve yaşlı farelerde yaşam kalitesini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Arı sütü uygulaması, *Caenorhabditis elegans*'ta yaşlanmayı, yaşa bağlı bozukluğu geciktirme, uzun ömürlülüğü ve stres direncini artırma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda arı sütü'nün genetik olarak heterojen erkek farelerde yaşa bağlı motor bozukluklarını etkilediği görülmüştür. Yaşa bağlı varyasyonlarda, arı sütü ile tedavi edilen farelerde ileri yaştaki kas lifi boyutunu, kas uydu hücre belirteçlerini ve katabolik genleri etkilemektedir. Bu nedenle arı sütü, motor fonksiyonları düzenleyerek yaşlanma sırasında yaşam kalitesini iyileştirmek için yararlı olabilir. Arı sütü'den bir glikoprotein olan



Royalactin, epidermal büyüme faktörünü ve reseptörlerinin sinyalleşmesini teşvik ederek *C. Elegans*'ın ömrünü uzatır. Majör arı sütü proteinleri, anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü aracılı sinyal yolunu teşvik ederek *Drosophila*'nın uzun ömür süresini artıran ve ömrü uzatan maddelerdir (Aktas and Gur 2021b).

Arı sütündeki protein ve lipid bileşenleri; bal arıları, cırcır böcekleri, ipek böcekleri, nematodlar, fareler dahil olmak üzere çeşitli canlılarda yaşam süresini uzatır. Aynı zamanda arı sütü, insülin benzeri büyüme faktörlerinin aşağı doğru regülasyonu ve epidermal büyüme faktörü sinyalinin yukarı doğru regülasyonu yoluyla hücre kültürlerinde insan dokularının yaşlanmasını önleme potansiyeline sahiptir. Ayrıca 10-HDA, azaltılmış insülin benzeri sinyalleme yoluyla *C. Elegans*'ın ömrünü uzatmak ve *C. Elegans*'ta diyet kısıtlama sinyali ve rapamisin bileşenlerinin hedefi ile yaşam süresini uzatmak için kullanılır (Honda et al. 2015).

### 3. ARI SÜTÜNÜN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Arı sütü'nün hem insanlar hem de bal arıları için sağlık açısından oldukça faydalı olduğu bilinmektedir. Doğal bir antibiyotik olup kan hücrelerinde larval dönemlerin gelişmesinde etkin rol oynar. Aynı zamanda arı sütü ile beslenme yumurtlama özelliğini tüm yaşam süresi boyunca korunmasını sağlar. Ayrıca arı sütü; kanser, yüksek tansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma potansiyeline sahip antioksidanlara sahiptir. Bunun yanı sıra arı sütü; bal arıları, fareler ve insanlar gibi çeşitli canlılarda morfolojik karakterleri, büyümeyi,

öğrenmeyi, boyut ve şekil değişikliklerini de etkiler (Al-Kushi et al. 2018).

### 3.1. Antimikrobiyal Etkisi

Arı sütü; özel proteinlerin, peptitlerin ve 10-HDA'nın varlığı nedeniyle farklı patojenlere karşı güçlü antimikrobiyal özellikler gösterir. Bu nedenle arı sütü, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontopatik bakterilere karşı savaşabilir. Majör arı sütü proteinleri (2-5 ve 7), Gram-negatif *E. Coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterir. Jellenie I, II, III ve IV, arı sütündeki önemli antibakteriyel peptidlerdir. Jelenie (I-IV) arasındaki fark önemsiz olsa da, sekansta yalnızca bir kalıntı farkı bulunmaktadır. Bu küçük farkın antibakteriyel aktiviteler üzerinde önemli etkileri olmaktadır. Jelleine I-III, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterileri inhibe edebilirken, Jelleine-IV bunu yapmamaktadır. Antibakteriyel peptitler, hücre zarının anyonik fosfolipitleri ile etkileşime girmelerine ve onu çöktürmelerine izin veren lizin, arginin ve histidin kalıntılarının varlığı nedeniyle pozitif olarak yüklenir. Royalisin, sistein kalıntıları arasında üç molekül içi disülfid bağına sahiptir ve farklı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri türlerine karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterir. Ayrıca doğal jöleler, Gram-pozitif bakterileri (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Paenibacillus larvaları*) ve Gram-negatif bakterileri (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) inhibe edebilir. Ayrıca fosforlanmış jelleinler (Jelleine-II (pT) ve Jelleine-II (pS), *E. coli* ve *B. subtilis*, *P. larvae* ve *E. Coli*'ye karşı savaşabilir.

Rekombinant majör arı sütü proteinleri (2 ve 4), hücre duvarının yapısına zarar veren mantar, maya ve bakterilerin hücre duvarına yapışarak mikroorganizmaları öldürebilir. Arı sütü sulu fraksiyonu, *Fusarium* türlerinin büyümesine karşı güçlü bir inhibisyon yapabildiği bildirilmiştir. Ayrıca arı sütü; *Syncephalastrum racemosum*, *Aspergillus fumigants* ve *A. Niger*'e karşı antifungal özellikler sergilemiştir. Bunun yanı sıra royalsin *Botrytis cinerea* gibi nekrotrofik mantarlara karşı mantar önleyici bir tepki göstermektedir. Doğal jelleine-II proteini ise *Candida albicans* üzerinde inhibitör bir etki göstermektedir.

Ayrıca, 10HADA, *Neurospora sitophila*'nın büyüme hızını engellemede antifungal potansiyele sahiptir. Arı sütü, *C. Albicans*'a karşı etkilidir ve mayalara ile mücadelede alternatif bir ajandır. 3,10-HDA, 11S, 10-HDA ve 10-asetooksi-2-DEA gibi yağ asitleri, *C. tropikalıs*, *C. albicans* ve *C. glabrata* gibi mayaların büyümesini güçlü bir şekilde engelleyebilir. Ayrıca arı sütü; herpes 2 virüsü, grip virüsü, kalp virüsü coxsackie B3, herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) ve belirli rabdovirüslere karşı savaşabilir (Hashemipour et al. 2014).

### **3.2. Antioksidan Etkisi**

Arı sütü'nün antioksidan aktivitesi hakkında çeşitli kronik ve dejeneratif hastalıkların tedavilerine yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, üç hafta boyunca Sprague-Dawley farelerine kontamine fumonisin (200 mg/kg) ve arı sütü (150 mg/kg) ile hazırlanan bir diyet uygulanmıştır. Elde edilen verilerde arı sütü'nün; glutatyon peroksidaz oluşumunu arttırdığı, fumonisin'in zararlı etkisini

hafiflettiği, lipid peroksidasyon etkilerini ve serbest radikal oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca arı sütü'nün farelerde kadmiyum kaynaklı genotoksisiteye ve oksidatif strese karşı glutasyonu (GSH) artırma yoluyla antioksidan durumu iyileştirerek ve malondialdehit (MDA) üretimini azaltarak koruyabilir. Başka bir çalışmada ise sisplatin ve karbon tetrakloride maruz bırakılan sıçanlara arı sütü uygulaması sonucu karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif strese karşı direnç görüldü. Bu durumun; MDA üretiminin azalması ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon redüktaz (GR) ve glutasyon peroksidaz (GPx) gibi hücresele antioksidan enzimlerin konsantrasyonunun artması sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Sprague-Dawley sıçanlarında radyasyona bağlı akciğer ve karaciğer hasarı konusundaki bir çalışmada, maruziyet öncesi ve sonrası arı sütü uygulamasının oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan kapasiteyi arttırdığı belgelenmiştir. Enzimle muamele edilmiş arı sütü'nün antioksidan aktivitesi; nitrik oksit (NO) ve hücre içi reaktif oksidatif türlerin azaltılması, antioksidanlardan glutasyon ve SOD seviyelerinin arttırılması olarak görüldü. Ayrıca arı sütü'nün; insan ve hayvan diyetleri için kullanılabilir bir oksidatif ajan olma potansiyeline sahip olduğu rapor edildi (Gu et al. 2018).

### **3.3. İmmünomodülatör Etkisi**

İmmünomodülatör yanıt, antikor oluşumunun aktivasyonu veya beyaz kan hücresi aktivitelerinin inhibisyonu ile allerjide, kanserde ve inflamasyonda etkin rol oynamaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, sistemik lupus eritematozusta (SLE) arı sütü tedavisinin

üç aylık uygulamadan sonra önemli bir iyileşme gösterdiği ortaya konulmaktadır. Ayrıca arı sütü'nün anti-alerjik faktörleri, ovalbumin (OVA)/alum ile aşılınmış farelerden türetilen anti-CD3 ile aktive edilmiş dalak hücreleri tarafından indüklenen interlökin-4 (IL-4) üretimini inhibe eder. Majör arı sütü proteini-3 (70 kDa) glikoprotein, hücre proliferasyonunun baskılanmasıyla ilişkili T hücreleri tarafından IL-4, IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretimini inhibe eder. Arı sütü ve 3,10-HDA'nın daha düşük su ekstraktı konsantrasyonu; konkanavalin A'yı (Con-A) tetikleyerek T hücresi proliferasyonunu aktive eder.

10-HDA ve 3,10-DDA gibi yağ asitleri, *in vivo* spesifik bağışıklık tepkisi antijenin inhibisyonunu sağlar. Aynı zamanda bunlar *in vitro* allojeneik T-hücre proliferasyonunun ve IL-2 üretiminin dendritik hücre ile ilişkili azalmasıyla; yaygın olarak sergilenen güçlü immünomodülatör aktivitelere sahiptir (Vučević et al. 2007).

### **3.4. Anti-Kanser Etkisi**

Arı sütü; tümör kaynaklı anjiyogenezin inhibisyonu ve bağışıklık fonksiyonunun aktivasyonu yoluyla karaciğer ve akciğerde tümör büyümesinin ve metastazının inhibisyonunu sağlar. Bu yolla potansiyel anti-kanser özelliklerini gösterir. Ham arı sütü, insan meme kanseri hücrelerinin büyümesine neden olan bisfenol A'nın hasarını durdurur. Benign prostat hiperplazisi olan hastalarda üç aylık arı sütü tedavisi prostata özgü antijeni azaltmada daha iyi etki göstermekte ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Arı sütü, doksorubisin'in prostat kanseri hücre dizisi (PC3) üzerindeki sitotoksik etkilerini azaltma potansiyeline sahiptir (Aktaş et al., 2019).

Arı sütü, N-asetilasyonu etkiler ve 2-aminofloren (2-AF) metabolitlerinin metabolizmasını inhibe eder. Bundan dolayı insan karaciğer tümör hücre dizesinde ve doza bağlı bir şekilde J5 hücrelerinde 2-AF'yi azaltır. 10-HDA ve insan interferon-alfa (HuIFN-aN3) proteinleri, anti-tümör yanıtı açısından benzer bir aktiviteye sahiptir. Bunların kombinasyonu, CaCo-2 hücrelerinde glutasyon seviyesini düşürür ve MDA yoluyla lipid peroksidasyon seviyesini artırır. Arı sütünden elde edilen tüm lipofilik fraksiyonlar, insan nöroblastomuna karşı ortak bir anti-tümör etkiye sahiptir. Bu şekilde insan nöroblastomunun başlamasını önler ve büyümesini yavaşlatır (Gismondi et al. 2017).

### **3.5. Anti-Diyabetik Etkisi**

Diyabetin zorluklarını kontrol etmek ve azaltmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuda yapılmış bir klinik çalışmada, sağlıklı kişilerde arı sütü uygulamasından sonra serum glikoz seviyelerinin önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. Ayrıca arı sütü takviyesi ile diyabet etkilerini kontrol etmeye yardımcı olabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Arı sütü insülin konsantrasyonunu artırması sonucu serum glikozile hemoglobin seviyelerinde ve açlık kan glukoz seviyelerinde dikkate değer düşüşler görülmüştür. Arı sütü uygulaması, toplam antioksidan kapasiteyi artırır ve tip-2 diyabetik hastalarda insülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesini azaltır (Gür and Aktaş 2021).

Başka bir çalışmada diabetes mellitus farelerine altı hafta boyunca arı sütü (100 mg/kg) uygulaması sonucunda idrar parametrelerini (ürik

asit, üre, albümin, kreatinin) yeniden normalleştirdiği tespit edildi. Arı sütü alımı, tip 2 diyabetli kişilerde kardiyovasküler atağı azaltabilecek serum glikozu, apolipoprotein A1 (ApoA-1) konsantrasyonları ve (ApoB/ApoA-1) oranları üzerinde oldukça etkili olduğu fark edilmiştir.

Uzun süreli arı sütü alımı; adiponektik, adiponektin reseptörü-1 ve AMP ile aktive olan protein kinazın mRNA ekspresyonunun yukarı doğru regülasyonu yoluyla aşırı kilolu-diyabetik farelerde hiperglisemiye iyileştirdiği ve vücut ağırlığını kısmen azalttığı rapor edilmiştir. Randomize klinik çalışmalarda, arı sütü uygulaması (1000 mg/gün), tip-2 diyabetli hastalarda açlık kan şekeri düzeyi, sistolik kan basıncı ve interlökin-6'nın etkisini hafifleterek kardiyovasküler hastalık oluşumunu azalttığı belgelenmiştir. Ayrıca arı sütü, diyabetik durumlarda insan endotel hücrelerinde 30 mM glikoz koşullarının düzensiz durumunu azaltma potansiyeline sahiptir. Arı sütü, diyabetik sıçanlarda antioksidan enzimleri arttırarak ve glikoz seviyelerini düşürerek dalak dokusu onarımını gerçekleştirir. Ayrıca, arı sütü ile diyabetik hastalarda trigliseritlerin, düşük yoğunluklu lipoprotein, çok düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, kolesterolün ve ApoA-1'in serum seviyesini önemli ölçüde iyileştirildiği rapor edilmiştir. Bundan dolayı arı sütü'nün glisemik durumu, oksidatif stresi ve lipid profilini desteklediği belirtilmiştir (Maleki et al. 2019).

### **3.6. Anti-Hiperkolesterolemik Etkisi**

Arı sütü, sıçanların ve tavşanların serum karaciğer total lipid ve kolesterol düzeylerini düşürdüğü gibi insanlarda da total serum lipid ve

kolesterol düzeylerini azaltır. Bu konuda yapılan çalışmalarda arı sütü'nün, farelerde skualen epoksidaz gen ekspresyonunda azalma ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptöründe artış ile ilişkili hipokolesterolemik tepkiye sahip olduğu bildirildi. Diyetle arı sütü uygulamasıyla çok düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin (VLDL) küçük aralığı azaltılmış olur. Bunun sonucunda toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri de düşürülür. Sıçanlarda arı sütü tedavisi ile kan şekeri ve toplam kolesterol düzeyleri etkilenmeden trigliserid'in ve insülin'in plazma düzeyleri düşürülür. Bu yüzden sistolik kan basıncında düşüş eğilimi görülür. 12 hafta süreyle oral arı sütü (150 mg/kg) uygulaması, kadınlarda lipid profilini iyileştirebilir ve menopoza bağlı dislipidemiye kontrol edebilir. Üç ay boyunca sürekli arı sütü uygulaması, kardiyovasküler hastalık olasılığını azaltan HDL-c seviyesini iyileştirerek toplam kolesterol ve LDL-c seviyelerini önemli ölçüde azaltır.

Bu konuda yapılan meta-analizler, arı sütü tüketiminin kan lipit parametreleri üzerindeki etkinliğini belirlemek için yapılmıştır. Birleştirilmiş analizlerde elde edilen veriler ile arı sütü alımının, kan konsantrasyonlarındaki toplam kolesterolü düşürerek ve HDL-c düzeylerini arttırarak kan lipit parametrelerinin geliştirilmesinde etkili olabileceği gösterilmektedir. Bunun yanı sıra Majör arı sütü proteini-1, fekal safra asidi atılımını, fekal kolesterol atılımını ve hepatik kolesterol katabolizmasını arttıran safra asidi ile etkileşime bağlı olarak sıçanlarda güçlü bir hipokolesterolemik etkiye sahiptir (Kashima et al. 2014).



### 3.7. Anti-Hipertansiyon Etkisi

Hipertansiyon; insanlarda kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, beyin felci ve metabolik sendroma neden olabilen kardiyovasküler bir risk faktörü haline gelmiştir. Hem *in vivo* hipertansiyon modelinde hem de izole tavşan torasik aort halkaları modelinde, oral arı sütü uygulaması sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncını düşürür ve kendiliğinden hipertansif sıçanlardaki NO seviyesini arttırır. Arı sütü, izole aort halkalarında L-NAME (nitrik oksit sentaz inhibitörü), indometasin (siklooksijenaz inhibitörü ve atropin-M3 reseptör blokeri) ve metilen mavisini (guanilat siklaz inhibitörü) inhibe ederek vazorelaksasyona neden olur. Ayrıca arı sütü, erezyona uğramış aort halkasında yüksek  $K^+$  ile indüklenen hücre dışı  $Ca^{2+}$  akışını ve NE ile indüklenen hücre içi  $Ca^{2+}$  salımlarını inhibe edebilir. Ayrıca arı sütü, izole aort halkalarında siklik guanozin monofosfatta (cGMP) NO üretimini de arttırabilir.

Arı sütü'nün anti-hipertansif aktiviteleri, NO üretimi ile ilişkilendirilirken, muskarinik reseptör agonistleri, NO/cGMP yolu ve kalsiyum kanalları tarafından bir vazodilatasyon tepkisi ürettiği tespit edilmiştir. Arı sütü proteinleri, gastrointestinal enzim hidrolizi tarafından üretilen anjiyotensin-1 dönüştürücü enzim aktivitesini inhibe etme ve kendiliğinden hipertansif sıçanlarda sistolik kan basıncını düşürme potansiyeline sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerinde majör arı sütü proteini-1'in varlığı; hücre çoğalmasını, göçünü ve kasılmasını azaltır. Ayrıca bu hücreleri etkileyerek hipertansiyonu da azaltır.

Bununla birlikte, arı sütü ve peptitleri (Ile-Tyr, Val-Tyr ve Ile-Val-Tyr), kendiliğinden hipertansif sıçanlarda 28 gün boyunca oral tedaviden

sonra anti-hipertansif etkiler sergilemiştir. Kendiliğinden hipertansif sıçanlarda sistolik kan basıncı, bu peptitlerin oral uygulama miktarına bağlı olarak düşer. Bu durum, hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncını iyileştirmek için faydalı olabilir (Tokunaga et al. 2004).

### **3.8. Anti-inflamatuar Etkisi**

Enflamatuar süreç; sitokinler, proinflamatuar enzimler ve düşük moleküler ağırlıklı bileşikler (eikosanoidler) veya dokuların enzimatik parçalanması dahil olmak üzere geniş bir biyolojik ve kimyasal yollar dizisi tarafından uyarılır. Arı sütü uygulaması; IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini, *in vitro* olarak makrofaj üzerinde sitotoksik bir etkiye sahip olmadan, doza bağlı bir şekilde başarıyla inhibe eder. Ayrıca arı sütü; romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için önemli olabilir. Oral arı sütü uygulamasının etkisi, farelerin farklı hücre dizelerinde asetik asitle indüklenen kolit üzerinde incelenmiştir. Ayrıca arı sütü, asetik asitle indüklenen kolit fareleri üzerinde bir anti-enflamatuar etkiye ve hücre yenilenme tepkisine sahiptir. Arı sütü'nün anti-enflamatuar tepkisi, etilen glikol kullanımı ile sıçanlarda böbrek iltihabına neden olabilir. Sıçanların kanında ve böbrek dokusunda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-18 seviyeleri gibi proinflamatuar/anti-inflamatuar sitokinlerin varlığı, anti-radikalleri nedeniyle arı sütü'nün anti-inflamatuar yanıtını yansıtır ve anti-oksidatif etkiler. Yapılan çalışmalarda diyet ile arı sütü uygulamasının, yaşlı obez sıçanlarda metabolik etkiyi ve iskelet kası fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca arı sütü'nün, anti-

enflamatuar tepkisi nedeniyle serum ve yağ dokularında TNF-1'in baskılanması yoluyla yaşlı obez sıçanlarda insülin direncini ve kas lipotoksisitesini iyileştirdiği tespit edilmiştir (Aktaş and Gür 2021c).

Arı sütü uygulaması, bir kappa B (IkBa) inhibitörü ve c-jun NH2-terminal kinazların (JNK) inhibitörü olan p38'in fosforilasyonunu baskılayarak ve nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) ve p-65'in çekirdek translokasyonunu durdurarak mikroglial hücrelerde inflammatuar yanıtı iyileştirebilir. Anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle arı sütü, inflammatuar hastalığın önlenmesi için bağışıklık aktivitelerini arttırıcı gıda olarak geliştirilme potansiyeline sahiptir. Enflamatuar bir bozukluğun tedavisi için, arı sütü adenosin N1-oksit (ANO) doğal molekül intravenöz olarak kullanılır. ANO'nun uygulamasında lipopolisakkarid kaynaklı endotoksin şoklarına karşı öldürücülüğü azaltır (Kohno et al. 2015).

### **3.9. Hepato-Renal Koruyucu Etkisi**

Arı sütü; hepatik ve renal disfonksiyonların tedavisi için potansiyel bir alternatiftir. Hepato-koruyucu bir madde olarak arı sütü'nün (200 mg/kg) yedi gün boyunca diyet uygulanması, farelerde parasetamol'ün neden olduğu ciddi karaciğer hasarını iyileştirdiği rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise sıçanlarda sisplatin'in neden olduğu böbrek stresi'nin arı sütü ile tedavisinde; serum ürik asit, üre nitrojeni, bilirubin ve toplam protein seviyelerinin önemli ölçüde normale döndüğü tespit edilmiştir. Böylece arı sütü tedavisi ile sisplatin'in zararlı etkilerine karşı koruyucu bir tepki oluşturulabileceği anlaşılmaktadır (Gür and Aktaş 2022).

Arı sütü uygulaması; antioksidan, anti-apoptotik özellikler gösterir ve serbest radikalleri temizler. Bundan dolayı arı sütü, hepatik dokuda histolojik değişikliklere neden olan sisplatin'in indüklediği hepatik toksisiteye karşı potansiyel önleyici madde olabilir. Ayrıca arı sütü, serum hepatik enzimlerinin aktivitelerini ve MDA oluşumunu azaltarak oksimetolon'un ve azatioprin'in yan etkilerinin neden olduğu karaciğer toksisitesini inhibe etmede yararlı olarak kabul edilebilir. Arı sütü, oksidatif bozulmaya karşı hepato-koruyucu bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda arı sütü; lipoperoksidasyonu ve kortikosteronu azaltarak sıçanlarda stres indüksiyonundan sonra karaciğer dokusundaki toplam antioksidan kapasitesiyi artırır. Bunun yanı sıra arı sütü tedavisinin; kan üre nitrojenini, böbrek MDA'sını, lökosit infiltrasyonunu, kreatinin, adezyon molekülü-1 ekspresyonunu, glomerüler çapı, TNF- $\alpha$  seviyesini azaltarak ve doku ferrik indirgeme/antioksidan gücünü artırarak sıçanlarda renal iskemi/reperfüzyon hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Salahshoor et al. 2019).

## KAYNAKÇA

- Abdel Aziz, A., Rady, H., Amer, M., Kiwan, H. (2009). Effect of some honey bee extracts on the proliferation, proteolytic and gelatinolytic activities of the hepatocellular carcinoma Hepg2 cell line. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 3(3), 2754-2769.
- Abdellah, F., Abderrahim, LA. (2013). Honey for gastrointestinal. In *Honey in Traditional and Modern Medicine*, Boca raton, Florida, USA: CRC Press.
- Abdulrahman, MA., Mekawy, MA., Awadalla, MM., Mohamed, AH. (2010). Bee honey added to the oral rehydration solution in treatment of gastroenteritis in infants and children. *Journal of Medicinal Food*, 13(3), 605-609.
- Ajibola, A. (2015). Physico-chemical and physiological values of honey and its importance as a functional food. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2(6), 1-9.
- Aktaş, İ., Altıntaş, L., Çakır, EO., Demir, O., Yarsan, E. (2019). Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Kilis goats. *IJVAR*, 2(1), 11-15.
- Aktaş, İ., Armağan, İ. (2019). Investigation of the positive effects of silymarin on valproic acid-induced liver damage in rats. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*, 5(2), 1445-1458.

- Aktaş, İ., Bayram, D. (2020). Investigation of the effects of silymarin on valproic acid-induced kidney damage in rats. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 42-48.
- Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2020). Ön lisans toksikoloji. (2. CİLT), Ankara: İksadyayinevi.
- Aktaş, İ., Doğukan, M., Nakır, H., Duran, M., Bilgiç, S. (2020c). Ebelik-hemşirelik ve önlisans farmakoloji. (1. CİLT), Ankara: İksadyayinevi.
- Aktaş, İ., Gür, FM. (2021a). Hepato-protective effects of thymoquinone and beta-aminoisobutyric acid in streptozocin induced diabetic rats. *Biotech Histochem*, 97(1), 67-76.
- Aktaş, İ., Gür, FM. (2021c). Investigation of the protective and therapeutic effects of  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA) and thymoquinone in the diabetic nephropathy. *Boletin Latinoamericano Y Del Caribe de Plantas Medicinales Y Aromatica*, 20(3), 303-314.
- Aktaş, İ., Gür, FM., Özgöçmen, M. (2020a). Silymarin ameliorates valproic acid-induced pancreas injury by decreasing oxidative stress. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 3(2), 34-38.
- Aktas, I., Gur, FM. (2021b). The effects of thymoquinone and  $\beta$ -aminoisobutyric acid on brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Vet Anim Res*, 4, 1-6.

- Aktaş, I., Özgöçmen, M. (2020). The treatment effect of silymarin on heart damage in rats. *Annals of Medical Research*, 27(3), 948.
- Aktaş, I., Özmen, Ö., Tutun, H., Yalçın, A., Türk, A. (2020b). Artemisinin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Biotech Histochem*, 95, 121-128.
- Aktaş, İ., Sevimli, M. (2020). The treatment effect of Silymarin on brain damage in rats. *Van Vet J*, 31(2), 87-92.
- Aktaş, İ., Yahyazadeh, A. (2022). Protective potential of misoprostol against kidney alteration via alleviating oxidative stress in rat following exposure to paclitaxel. *Tissue and Cell*, 79, 101966.
- AlGabbani, Q., Mansour, L., Elnakady, YA., Al-Quraishy, S., Alomar, S., Al-Shaebi, EM., Abdel-Baki, AAS. (2017). In vivo assessment of the antimalarial and spleen-protective activities of the Saudi propolis methanolic extract. *Parasitol Res*, 116, 539-547.
- Aliyu, M., Odunola, OA., Farooq, AD., Rasheed, H., MESAİK, AM., Choudhary, MI. et al. (2013). Molecular mechanism of antiproliferation potential of Acacia honey on NCI-H460 cell line. *Nutr Cancer*, 65, 296-304.
- Al-Kushi, AG., Header, EA., ElSawy, NA., Moustafa, RA., Alfky, NAA. (2018). Antioxidant effect of royal jelly on immune status of hyperglycemic rats. *Pharmacogn Mag*, 14, 528.

- Al-Waili, NS. (2003). Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine*, 11(4), 226-234.
- Ashari, ZA., Ahmad, MZ., Jihan, WS., Che, CM., Leman, I. (2013). Ingestion of honey improves the symptoms of allergic rhinitis: Evidence from a randomized placebo-controlled trial in the east coast of peninsular malaysia. *Ann Saudi Med*, 33, 469-475.
- Azirak, S., Bilgic, S., Korkmaz, DT., Guvenc, AN., Kocaman, N., Ozer, MK. (2019). The protective effect of resveratrol against risperidone-induced liver damage through an action on FAS gene expression. *Gen Physiol Biophys*, 38, 215-225.
- Azirak, S., Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D., Sevimli, M., Ozer, MK. (2022a). Effect of thymoquinone on ameliorating valproic acid-induced damage in pancreatic tissue of rats. *Cukurova Med J*, 47(1), 350-359.
- Azirak, S., Tastemir Korkmaz, D., Bilgic, S., Sevimli, M., Ozer, MK. (2022b). The musculoprotective effects of thymoquinone on ameliorating soleus muscle damage induced by valproic acid in rats. Sıçanlarda valproik asidin neden olduğu soleus kas hasarını iyileştirmede timokinonun koruyucu etkileri. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 170-180.
- Aziz, CBA., Nazariah Ismail, CA., Hussin, CMC., Mohamed, M. (2014). The antinociceptive effects of Tualang honey in male



- Sprague-Dawley rats: A preliminary study. *J Tradit Complement Med*, 4, 298-302.
- Banskota, AH., Tezuka, Y., Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phyther Res*, 15, 561-571.
- Bazmandegan, G., Boroushaki, MT., Shamsizadeh, A., Ayoobi, F., Hakimizadeh, E., Allahtavakoli, M. (2017). Brown propolis attenuates cerebral ischemia-induced oxidative damage via affecting antioxidant enzyme system in mice. *Biomed Pharmacother*, 85, 503-510.
- Bergman, A., Yanai, J., Weiss, J., Bell, D., David, MP. (1983). Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg*, 145, 374-376.
- Biesalski, HK., Dragsted, LO., Elmadfa, I. (2009). Bioactive compounds: definition and assessment of activity. *Nutrition*, 25(11), 1202-1205.
- Bilgiç, S., Aktaş, İ. (2021). *Antioksidan içeren besinler. (1. Cilt)*, Ankara: İksadyayinevi.
- Bilgic, S., Armagan, I. (2020). Effects of misoprostol treatment on doxorubicin induced renal injury in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(2), 113-120.
- Bilgic, S., Dogan, Z., Azirak, S., Erdemli, ME., Onderci, M., Turk, A., Ozer, MK. (2018a). Hepatoprotective effect of royal jelly, grape seed extract and *Lycium barbarum* against

diethylnitrosamine-induced liver toxicity in rats. *J Turgut Ozal Med Cent*, 25, 342-348.

Bilgiç, S., Ozer, MK. (2022). *Antioksidan içeren besinler*. (2. Cilt), Ankara: İksadyayınevi.

Bilgic, S., Ozcocmen, M., Ozer, MK., Asci, H. (2020). Misoprostol ameliorates doxorubicin induced cardiac damage by decreasing oxidative stress and apoptosis in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(7), 514-521.

Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D., Azirak, S., Guvenc, AN., Kocaman, N., Ozer, MK. (2018b). Olanzapine-induced renal damages and metabolic side effects: the protective effects of thymoquinone. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 25(1), 70-75.

Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P. (2008). Honey for nutrition and health: a review. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(6), 677-689.

Capoci, IRG., Bonfim-Mendonça Pde, S., Arita GS., et al. (2015). Propolis is an efficient fungicide and inhibitor of biofilm production by vaginal *Candida albicans*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 287693, 1-9.

Cardarelli, HR., Buriti, FC., Castro, IA., Saad, SM. (2008). Inulin and oligofructose improve sensory quality and increase the probiotic viable count in potentially synbiotic petit-suisse cheese. *LWT-Food Science and Technology*, 41(6), 1037-1046.

- Coskun, ZM., Ersoz, M., Gecili, M., Ozden, A., Acar, A. (2020). Cytotoxic and apoptotic effects of ethanolic propolis extract on C6 glioma cells. *Environ Toxicol*, 35, 768-773.
- Curin, Y., Ritz, MF., Andriantsitohaina, R. (2006). Cellular mechanisms of the protective effect of polyphenols on the neurovascular unit in strokes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 4, 277-288.
- Demir, S., Aliyazicioglu, Y., Turan I., et al. (2016). Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 165-172.
- De Oliveira, MR., Peres, A., Gama, CS., Bosco, SMD. (2017). Pinocembrin provides mitochondrial protection by the activation of the Erk1/2-Nrf2 signaling pathway in SH-SY5Y neuroblastoma cells exposed to paraquat. *Mol Neurobiol*, 54, 6018-6031.
- Ebeid, SA., Abd El Moneim, NA., El-Benhawy, SA., Hussain, NG., Hussain, MI. (2016). Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New perspective for an old honey bee product. *J Radiat Res Appl Sci*, 9, 431-440.
- Engeli, S., Negrel, R., Sharma, AM. (2000). Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 35, 1270-1277.

- Erejuwa, O., Sulaiman, S., Wahab, M., Sirajudeen, K., Salleh, MM., Gurtu, S. (2010). Antioxidant protection of Malaysian Tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. In *Annales d'endocrinologie*, 1, 291-296.
- Erejuwa, OO., Sulaiman, SA., Wahab, MSA., Sirajudeen, KNS., Salleh, MSM., 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. *Int J Mol Sci*, 12, 1888-1907.
- Erejuwa, OO., Sulaiman, SA., Wahab, MSA. (2014). Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*, 19(2), 2497-252.
- Fauzi, AN., Norazmi, MN., Yaacob, NS. (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.
- Gao, M., Liu, R., Zhu, SY., Du, GH. (2008). Acute neurovascular unit protective action of pinocembrin against permanent cerebral ischemia in rats. *J Asian Nat Prod Res*, 10, 551-558.
- Ghashm, AA., Othman, NH., Khattak, MN., Ismail, NM., Saini, R. (2010). Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. *BMC Complement Altern Med*, 10, 49.

- Gheldof, N., Wang, XH., Engeseth, NJ. (2003). Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem*, 51, 1500-5.
- Gismondi, A., Trionfera, E., Canuti, L., Di Marco, G., Canini, A. (2017). Royal jelly lipophilic fraction induces antiproliferative effects on SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Oncol Rep*, 38, 1833-1844.
- Gu, H., Song, IB., Han, HJ., Lee, NY., Cha, JY., Son, YK., Kwon, J. (2018). Antioxidant activity of royal jelly hydrolysates obtained by enzymatic treatment. *Korean J Food Sci Anim Resour*, 38, 135.
- Gun, A., Ozer, MK., Bilgic, S., Kocaman, N., Ozan, G. (2016). Effect of caffeic acid phenethyl ester on vascular damage caused by consumption of high fructose corn syrup in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-8.
- Gür, FM., Aktaş, İ. (2020). The localization of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in rat testis and epididymis. *Ann Med Res*, 27(10), 2534-9.
- Gür, FM., Aktaş, İ. (2021). The ameliorative effects of thymoquinone and beta-aminoisobutyric acid on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Tissue and Cell*, 71 (2021) 101582.
- Gür, FM., Aktaş, İ. (2022). Silymarin protects kidneys from paclitaxel-induced nephrotoxicity. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 10(3), 452-458.

- Gür, FM., Aktaş, İ., Bilgiç, S., Pekince, M. (2022). Misoprostol alleviates paclitaxel-induced liver damage through its antioxidant and anti-apoptotic effects. *Molecular & Cellular Toxicology*, 18, 393-400.
- Güvenç, AN., Azırak, S., Tastemir Korkmaz, D., Bilgiç, S., Kocaman, N., Özer, MK. (2022). Microbiological investigation of the effects of olanzapine with thymoquinone on the intestine. *ADYU J SCI*, 12(1), 106-119.
- Harisna, AH., Nurdiansyah, R., Syaifie, PH., Nugroho, DW., Saputro, KE., Firdayani Prakoso, CD., Rochman, NT., Maulana, NN., Noviyanto, A., et al. (2021). In silico investigation of potential inhibitors to main protease and spike protein of SARS-CoV-2 in propolis. *Biochem Biophys Reports*, 26.
- Hashemipour, MA., Tavakolineghad, Z., Arabzadeh, SAM., Iranmanesh, Z., Nassab, SHG. (2014). Antiviral activities of honey, royal jelly, and acyclovir against HSV-1. *Wounds*, 26, 47-54.
- Henshaw, FR., Bolton, T., Nube V., et al., (2014). Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(6), 850-857.
- 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. *J Aging Res*, 7(1), 58-63.

Imai, M., Umezawa, A., Qin, J., Miyado, K., Yamakawa, N., Takahashi, Y. (2012). Molecular alterations during female reproductive aging: Can aged oocytes remind youth? in INTECH Open Access Publisher, Croatia.

Kamakura, M. (2011). Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*, 473, 478-483.

Kamaruzaman, NA., Sulaiman, SA., Kaur, G., Yahaya, B. (2014). Inhalation of honey reduces airway inflammation and histopathological changes in a rabbit model of ovalbumin-induced chronic asthma. *BMC Complement Altern Med*, 14, 176.

Kashima, Y., Kanematsu, S., Asai, S., Kusada, M., Watanabe, S., Kawashima, T., Nakamura, T., Shimada, M., Goto, T., Nagaoka, S. (2014). Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly. *PLoS ONE*, 2014, 9, e105073.

Kılıç, Ö., Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2020). Ön lisans toksikoloji kitabı. (1. CİLT), Ankara: İksadyayınevi.

Kim, JS., Saengsirisuwan, V., Sloniger, JA., Teachey, MK., Henriksen, EJ. (2006). Oxidant stress and skeletal muscle glucose transport:

Roles of insulin signaling and p38 MAPK. *Free Radic Biol Med*, 41, 818-824.

Kohno, K., Ohashi, E., Sano, O., Kusano, H., Kunikata, T., Arai, N., Hanaya, T., Kawata, T., Nishimoto, T., Fukuda, S. (2015). Anti-inflammatory effects of adenosine N1-oxide. *J Inflamm*, 12, 2.

Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7(1), 22-31.

Lychkova, A., Kasyanenko, V., Puzikov, A. (2014). Gastroprotective effect of honey and bee pollen. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 9, 72.

Maleki, V., Jafari-Vayghan, H., Saleh-Ghadimi, S., Adibian, M., Kheirouri, S., Alizadeh, M. (2019). Effects of royal jelly on metabolic variables in diabetes mellitus: A systematic review. *Complement Ther Med*, 43, 20-27.

McGovern, DP., Abbas, SZ., Vivian, G., Dalton, HR. (1999). Manuka honey against *Helicobacter pylori*. *J R Soc Med*, 92, 439.

Memon, KN., Shaikh, K., Pandhiani, BS., Usman, G. (2013). How do mothers recognize & treat pneumonia in their children at home? A study in union council Jhudo, District Mirpurkhas. *Journal of Liaquat University of Medical & Health Sciences*, 12(3), 208.

Michaluart, P., Masferrer, JL., Carothers, AM., Subbaramaiah, K., Zweifel, BS., Koboldt, C., Mestre, JR., Grunberger, D., Sacks,



PG., Tanabe, T. (1999). Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res*, 59, 2347-2352.

Mohamed, H., Salma, MA., Al Lenjawi B. et al. (2014). Enhancing primary healing post ray amputation in a diabetic patient: efficacy of natural honey. *Journal of Diabetic Foot Complications*, 6(1), 13-18.

Moniruzzaman, M., Khalil, MS., Sulaiman, SA., Gan, SH. (2012). Advances in the analytical methods for determining the antioxidant properties of honey: a review. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 9(1), 36-42.

Morita, H., Ikeda, T., Kajita K. et al. (2012). Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutrition Journal*, 11(1), 77-80.

Nemoseck, TM., Carmody, EG., Furchner-Evanson, A., Gleason, M., Li, A., Potter, H., Rezende, LM., Lane, KJ., Kern, M. (2011). Honey promotes lower weight gain, adiposity, and triglycerides than sucrose in rats. *Nutr Res*, 31, 55-60.

Nordestgaard, BG. (2016). Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res*, 118, 547-563.

Nurul Syazana, MS., Gan, SH., Halim, AS., Shah, NS., Gan, SH., Sukari, HA. (2012). Analysis of volatile compounds of

Malaysian Tualang (*Koompassia excelsa*) honey using gas chromatography mass spectrometry. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 10, 180-8.

Obi, CL., Ugoji, EO., Edun, SA., Lawal, SF., Anyiwo, CE. (1994). The antibacterial effect of honey on diarrhoea causing bacterial agents isolated in Lagos, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 23, 257-60.

Oksuz, H., Duran, N., Tamer, C., Cetin, M., Silici, S. (2005). Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits. *Ophthalmic Res*, 328334, 37.

Olczyk, P., Komosinska-Vassev, K., Wisowski, G., Mencner, L., Stojko, J., Kozma, EM. (2014). Propolis modulates fibronectin expression in the matrix of thermal injury. *BioMed Research International*, 748101, 1-10.

Paulino, N., Abreu, SRL., Uto, Y., Koyama, D., Nagasawa, H., Hori, H., Dirsch, VM., Vollmar, AM., Scremin, A., Bretz, WA. (2008). Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, artepillin C, in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol*, 587, 296-301.

Paulino, N., Coutinho, LA., Coutinho, JR., Vilela, GC., da Silva Leandro, VP., Paulino, AS. (2015). Antiulcerogenic effect of Brazilian propolis formulation in mice. *Pharmacology & Pharmacy*, 6(12), 580-588.

- Pereira, EMR., da Silva, JLDC., Silva, FF., De Luca, MP., Lorentz, TCM., Santos, VR. (2011). Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: a phase II study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 750249, 1-7.
- Ramadan, MF., Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: a review. *Journal of Functional Foods*, 4(1), 39-52.
- Salahshoor, MR., Jalili, C., Roshankhah, S. (2019). Can royal jelly protect against renal ischemia/reperfusion injury in rats? *Chin J Physiol*, 62, 131-137.
- Schley, PD., Field, CJ. (2002). The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *Br J Nutr*, 87(2), 221-30.
- Shehu, A., Ismail, S., Rohin, MAK., Harun, A., Aziz, AA., Haque, M. (2016). Antifungal properties of Malaysian Tualang honey and stingless bee propolis against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(2), 44-50.
- Siavash, M., Shokri, S., Haghghi, S., Shahtalebi, MA., Farajzadehgan, Z. (2015). The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *International Wound Journal*, 12(2), 137-142.

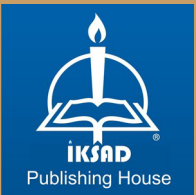
- Simon, A., Traynor, K., Santos, K., Blaser, G., Bode, U., Molan, P. (2009). Medical honey for wound care - still the 'latest resort'? Evid Based Complement Alternat Med, 6, 165-73.
- Song, JJ., Twumasi-Ankrah, P., Salcido, R. (2012). Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. Advances in Skin & Wound Care, 25(1), 23-28.
- Subrahmanyam, M. (1998). A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. Burns, 24(2), 157-161.
- Tanbek, K., Ozerol, E., Bilgic, S., Iraz, M., Sahin, N., Colak, C. (2017). Protective effect of Nigella sativa oil against thioacetamide-induced liver injury in rats. Medicine Science International Medical Journal, 6(1), 96-103.
- Tastemir Korkmaz, D., Azirak, S., Bilgiç, S., Bayram, D., Ozer, MK. (2021). Thymoquinone reduced RIPK1-dependent apoptosis caused by valproic acid in rat brain. Annals of Medical Research, 28(11), 2005-11.
- Teles, CBG., Moreira-Dill, LS., de Almeida Silva, A., Facundo, VA., de Azevedo, WF., da Silva, LHP., Motta, MCM., Stábeli, RG., Silva-Jardim, I. (2015). A lupane-triterpene isolated from Combretum leprosum Mart. fruit extracts that interferes with the intracellular development of Leishmania (L.) amazonensis in vitro. BMC Complement Altern Med, 15.

- Tokunaga, KH., Yoshida, C., Suzuki, KM., Maruyama, H., Futamura, Y., Araki, Y., Mishima, S. (2004). Antihypertensive effect of peptides from royal jelly in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull*, 27, 189192.
- Tomasin, R., Gomes-Marcondes, MC. (2011). Oral administration of Aloe vera and honey reduces Walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytother Res*, 25, 619-23.
- Tutun, H., Özmen, Ö., Aktaş, İ., Yalçın, A., Türk A. (2019). Investigation of the effects of artemisinin on testis and kidney injury induced by doxorubicin. *Acta Veterinaria*, 69(2), 177-91.
- Vorlova, L., Pridal, A. (2002). Invertase and diastase activity in honeys of Czech provenience. *Acta Univ Agric*, 5, 57-66.
- Vucevic, D., Melliou, E., Vasilijic, S., Gasic, S., Ivanovski, P., Chinou, I., Colic, M. (2007). Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *Int Immunopharmacol*, 7, 1211-1220.
- Wilkinson, JM., Cavanagh, HM. (2005). Antibacterial activity of 13 honeys against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Food*, 8, 100-3.
- Yapucu Günes, U., Eser, I. (2007). Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 34, 184-90.

Zhang, S., Jiao, T., Chen, Y., Gao, N., Zhang, L., Jiang, M. (2014). Methylglyoxal induces systemic symptoms of irritable bowel syndrome. PLoS One, 9(8), e105307.

Zhao, L., Pu, L., Wei, J., Li, J., Wu, J., Xin, Z., Gao, W., Guo, C. (2016). Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Environ Res Public Health, 13, 498.





ISBN: 978-625-367-082-5

