

ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ VE FAYDALARI

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

2. CİLT



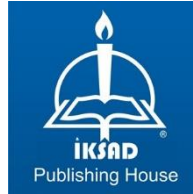
İKSAD
Publishing House

ARI ÜRÜNLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ VE FAYDALARI

2. CİLT

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13695762>



Copyright © 2024 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 – 2024©
ISBN: 978-625-367-825-8
Cover Design: İbrahim KAYA
September / 2024
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 polen, arı ekmeği, balmumu ve arı zehiri konuları ön lisans ve lisans programlarında kaynak olarak kullanılabilir. Bu kitabın hocalar ve öğrenciler için kaynak olması dileğiyle.

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. 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-2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
BÖLÜM 1.....	7
POLEN.....	7
GİRİŞ.....	7
1. POLEN.....	7
1.1. Arı Poleni'nin Bileşenleri.....	8
1.2. Arı Poleni Alımı.....	10
1.3. Arı Poleni'nin Antioksidan Kapasitesi ile Bileşenleri Arasındaki İlişkiler.....	11
1.4. Kemoterapi Yan Etkisinin Azaltılmasında Arı Poleni'nin Rolü.....	12
1.5. Prooksidanların Toksisitesine Karşı Koruyucu Bir Ajan Olarak Arı Poleni.....	14
1.6. Arı Poleni'nin Yan Etkileri.....	16
2. ARI POLENİ'NİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ.....	17
2.2. Anti-inflamatuar Aktivite.....	18
2.3. Antioksidan Aktivite.....	21
3. ARI POLENİ'NİN TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİ.....	23
3.1. Anti-Kanser Etkisi.....	23
3.2. Alerjik Hastalıklarda Etkisi.....	23
3.3. Cilt Hastalıklarında Etkisi.....	24
3.4. Prostatit Hastalıklarında Etkisi.....	26
3.5. Diyabet Hastalığı β	27
3.6. Bağışıklık İle İlgili Bozukluklar.....	28

3.7. Kronik Hastalıklarda Etkisi.....	29
3.8. Mikrobiyal Hastalıklarda Etkisi.....	30
3.9. Gıda Endüstrisindeki Etkisi	31
3.10. Kozmetik Uygulamalardaki Etkisi.....	31
BÖLÜM 2.....	33
ARI EKMEĞİ.....	33
GİRİŞ.....	33
1. ARI EKMEĞİ.....	33
1.1. Arı Poleninden Arı Ekmeğine Biyokimyasal Değişiklikler.	36
1.2. Fiziksel Özellikleri.....	37
1.3. Kimyasal Özellikleri	38
1.4. Su İçeriği, Su Aktivitesi ve pH Özellikleri	39
1.5. Arı Ekmeği Karbonhidrat İçeriği	40
1.6. Arı Ekmeği Protein İçeriği.....	41
1.7. Arı Ekmeği Lipid İçeriği.....	42
1.8. Fenolik Bileşikler.....	43
1.9. Diğer Mikro Besinler	44
2. ARI EKMEĞİ’NİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ	45
2.1. Antimikrobiyal Etkisi.....	45
2.2. Antioksidan Etkisi.....	46
2.3. Antidiyabetik Etkisi	48
2.4. Anti-inflamatuar Etkisi	49
2.5. Antinosiseptif Etkisi.....	49
2.6. Arı Ekmeğinin Mikrobiyolojik Özellikleri	50
BÖLÜM 3.....	52
BALMUMU	52
GİRİŞ.....	52

1. BALMUMU	52
1.1. Balmumu'nun Bileşimi	57
1.2. Balmumunun Farmasötik ve Geleneksel Kullanımı	58
1.3. Balmumu'nun Antimikrobiyal Aktivitesi	59
1.4. Balmumu'nun Dermatolojik Etkileri	61
1.5. Balmumu'nun Yanıklarda Kullanımı.....	62
1.6. Balmumu'nun Kozmetiklerdeki Rolü.....	64
1.7. Balmumu'nun Alerjilere Karşı Etkisi	64
1.8. Balmumu'nun Antiviral Aktivitesi	65
1.9. Balmumu'nun İzin Verilen Gıda Kullanımı ve Güvenlik Yönleri	65
1.10. Balmumu Bazlı Yenilebilir Filmler ve Kaplamalar	66
1.11. Balmumu Bazlı Emülsiyon ve Karışım Filmleri	67
1.12. Balmumu Tabanlı Biyonano Kompozit Filmler	68
BÖLÜM 4.....	73
ARI ZEHİRİ	73
GİRİŞ	73
1. ARI ZEHİRİ	73
1.1. Hymenopteran (zar kanatlı) Böcekleri	75
1.2. Arı Zehirinin Özellikleri	75
1.3. Bal Arısı Zehrinin Fiziksel Özellikleri, Kimyası ve Farmakolojisi	77
KAYNAKÇA	95

BÖLÜM 1

POLEN

GİRİŞ

Arı poleni; bal arıları tarafından üretilen çiçek nektarı, çiçek poleni, enzimler ve tükürük salgılarından oluşan doğal bir kokteyldir. İçerik bakımından arı poleni; proteinler, polisakkaritler, polifenoller, lipitler, mineraller ve vitaminler bulunduran en zengin arı ürünlerinden biridir. Bunun yanı sıra polen'in; önemli bir sağlık ve tıbbi etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca polen; diyabet, kanser, bulaşıcı ve kardiyovasküler dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı koruma sağlamaktadır. Arı poleni genellikle uygun maliyetli bir fonksiyonel gıda olarak tanıtılır. Bununla birlikte polen; kronik sağlık sorunlarıyla mücadele etmek için çeşitli patentlerde ve sağlık reçetelerinde yer almaktadır.

1. POLEN

Arı poleni; arılar tarafından toplandıktan sonra nektar veya tükürük bezi salgısı ile karıştırılan bitkilerin çiçek polenlerinden üretilir. Bu polenler arılar tarafından kovanlara taşınır, arka ayakları üzerine yerleştirilir. Daha sonra uçamayan arılar bunu tükürükleriyle karıştırıp bal ve balmumu karışımıyla kapladıkları peteklere doldururlar. Süreç belirli koşullar altında anaerobik fermantasyon ve koruyucu olarak görev yapan laktik asit oluşumu ile devam eder. Bu şekilde üretilen madde hem ergin arılar hem de larvalar için besin kaynağı olmaktadır. Arıcılar,

peletleri tuzak şeklinde kullanarak arı polenlerini böceklerin bacaklarından ayırmayı sağlayarak toplarlar (Aktaş et al. (2024a).

Polen'in besin enerjisi oldukça yüksektir; örneğin Tayland'da toplanan ve ağırlıklı olarak mısır poleni içeren *Apis mellifera* tarafından üretilen arı poleni 397,16 kcal/100 g kadar değer göstermiştir. Portekiz'de toplanan 22 arı poleni örneğinde, elde edilen değerler 396,4 ile 411,1 kcal/100 g arasında değişmektedir (Pascoal et al. 2014).

1.1. Arı Poleninin Bileşenleri

Arı poleninde bulunan başlıca bileşenler; besinler (proteinler, karbonhidratlar ve lipitler), amino asitler (lösin, izölösün, valin ve eksojen amino asitler), yağ asitleri ve esterleri, vitaminler (karotenoidler, B, E, H ve folik asit), mineraller (makro ve mikro elementler), fenolik organik bileşikler (flavonoidler), fenolik asitler ve türevleri dahil olmak üzere çok sayıda farklı maddeden oluşur. Ayrıca, farklı organik asitler (oksalik, tartarik, malik, sitrik, süksinik, asetik, laktik ve glukonik) bulunmaktadır. Bunların yanı sıra polende, inorganik bileşenlerden makro elementler (sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum), mikro elementler (demir, çinko, manganez ve bakır) ve bazı metaller (krom, alüminyum, stronsiyum, kalay, nikel ve vanadyum) tespit edilmiştir. Polen'in içeriği (glukonik asit, potasyum, kalsiyum, demir, manganez ve çinko) kaynak bölgeye ve bitkilere bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermektedir (Kalaycıoğlu et al. 2017).

İspanyol kökenli *Cistus sp.* arı poleninde sırasıyla kaempferol, kaempferol-3-glucoside, quercetin, quercetin-7-rhamnoside ve isorhamnetin bulunurken, Hırvat *Cystus incanus L.* arı poleninde ise galangin, kaempferol, chrysin ve pinocembrin saptanmıştır. Ayrıca bazı örneklerde herbasetin, mirisetin, trisetin, luteolin ve 3-O-metilquercetin varlığı kanıtlanmıştır. Mısır arı poleninde ise quercetin, rutin, kateşin, epikateşin, kaempferol, apigenin, naringenin ve luteolin tanımlanmıştır. İspanya’da toplanan arı poleninde; antosiyaninler, delfinidin, petunidin ve malvidinin glukozitleri tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise iğnesiz arılar tarafından toplanan polen yüklerinin analizinde; dihidroquercetin, luteolin, quercetin, isorhamnetin ve isorhamnetin glukozit (isorhamnetin-3-O- β -D-glukopiranozit) dahil olmak üzere farklı flavonoidlerin varlığı ilk kez tespit edilmiştir (Aktaş I, 2016).

Fenolik asitler ise ortalama olarak arı poleni’nin %0,19 kadarını oluşturmaktadır. Ayrıca fenolik asitler; benzoik, sinamik ve fenilasetik asit türevlerini içermektedir. Gallik asit (3,4,5-trihidroksibenzoik asit) ise büyük bir antioksidan aktiviteye sahiptir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda arı poleni’nin bileşenleri arasında fenolik asitlerin ve esterlerinin tanımlandığı bildirildi. Bunlar arasında benzoik asit türevleri-p-hidroksibenzoik asit, gallik asit, siringik asit, vanilik asit ve protokatekuik asit, sinamik asit türevleri - p -kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit ve gliserol esterleri bulunmaktadır (Sun et al. 2017).

1.2. Arı Polenı Alımı

Arı poleni yüzyıllardır çeşitli hastalıklara karşı halk hekimliğinde kullanılmaktadır. Farklı botanik ve coğrafi kökenlere dayanan arı polenleri çeşitli biyoaktif bileşiklere sahip olmalarından dolayı farklı türde tedavi edici özelliklere sahiptirler. İnsanlar günlük hayatta arı poleni'nin içeriğine bakılmaksızın ve klinik uygulamada öngörülenden daha sık kullanılmaktadırlar. Önerilen arı poleni alım dozları, mevcut denemelerde veya tarihsel uygulamalarda en yaygın şekilde kullanılan dozları baz alarak geliştirilmiştir. Doğal ürünlerde, etkinlik ve güvenliği oluşturabilmek için en uygun dozun ne olduğunu belirlemek oldukça zordur. Genellikle arı poleni alım dozları; geleneksel veya anekdotsal kullanıma göre belirlenmektedir. Yetişkinlerde başlangıç teorik dozu günde bir kez 1/8 ila 1/4 çay kaşığı olarak önerilmektedir. Daha sonra dozaj yavaş yavaş günde bir ila üç kez 1-2 çay kaşığına kadar arttırılabilir. Ancak pediyatrik hastalarda, arı poleni dozajının belirlenmesine yönelik mevcut kanıtlar yetersizdir. Bu nedenle, her bir hastalık için arı poleni alımının ve arı poleni kombinasyonunun etkili dozunu belirlemek çok zor görünmektedir. Dolayısıyla, her hastalıkta tüketilecek arı poleni'nin dozlarını ve bileşimlerini belirlemek için daha fazla *in vivo* deneylere ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ulbricht et al. 2009).

1.3. Arı Poleni'nin Antioksidan Kapasitesi ile Bileşenleri Arasındaki İlişkiler

Arı poleni'nin antioksidan kapasitesi, sahip olduğu içeriğe bağlı olduğu bilinmektedir. Bu konuda farklı arı poleni örneklerinin; bileşimlerini ve özelliklerini belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna göre elde edilen sonuçlarda önemli ölçüde farklılıkların olduğu kanıtlanmıştır. Araştırmalarda genellikle fenolik bileşiklerin toplam içeriği ile arı poleni'nin antioksidan kapasitesi arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise fenolik bileşiklerin değil, fenilpropanoid içeriğinin, linoleik asit peroksidasyonunun inhibisyonu ile ölçülen toplam antioksidan aktiviteyi belirlediği savunulmuştur. Başka bir çalışmada, flavonoller sırasıyla indirgenmiş ve oksitlenmiş formlarında hem antioksidanlar hem de prooksidanlar olarak hareket ettiği belirtilmiştir (Mărgăoan et al. 2014).

Arı poleni'nin hem içeriğinin hem de özelliklerinin, bitki kaynağının türüne, toprağına ve iklim koşullarına bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca hasat zamanının, bu özellikleri etkileyen diğer bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Literatürde araştırmacılar, arı poleni'nin içeriğini ve özelliklerini belirlemek için bazı işlemler (dondurma, dondurma işlemi sonrasında dehidrasyon) uygulayıp potansiyel etkilerini rapor etmişlerdir. Buna göre polenlerin kimyasal bileşimleri; donma, dondurma ve müteakip kurutmadan etkilenmezken, antioksidan aktiviteleri ise dondurma ve ek kurutma ile arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar ortaya çıkan etkilerin, antioksidan konsantrasyonuna yol açan nem azaltılmasına bağlı olduğunu da tespit

etmişlerdir. Örneğin bir çalışmada *Pyrus communis* arı polenindeki flavonol içeriği 1349 mg/100 g olarak bulunurken, *Lamium purpureum* poleninde sadece 171 g/100 g'a ulaşmıştır. Kuzeydoğu Brezilya'da dokuz aylık dönemde (Ocak-Kasım) toplanan farklı arı poleni örneklerinde, flavonoid profillerinin hasat zamanına ve baskın polen tipine bağlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Araştırmalarda kullanılan ekstraksiyon çözücüsü türünün, polen ekstraktının özelliklerini önemli ölçüde etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu durum, arı poleni'nin belirli bileşenlerinin farklı polaritelere sahip çözücüler içindeki farklı çözünürlükleriyle bağlantılıdır. Polar olmayan çözücülerin uygulanmasının çok düşük antioksidan aktiviteye sahip ekstraktlarla sonuçlandığı, polar olanların ise daha iyi antioksidan özelliklerin elde edilmesine izin verdiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, benzer polariteye sahip çözücülerin uygulanması durumunda da önemli farklılıklar gözlemlenmiştir (Maruyama et al. 2010).

1.4. Kemoterapi Yan Etkisinin Azaltılmasında Arı Poleni'nin Rolü

Arı poleni'nin hem antioksidan bariyerin bozulmasını hafiflettiği hem de kemoterapi sonrası lipid peroksidasyon sürecini inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Bu konuda yapılan çalışmalarda, sisplatin ile intraperitoneal tedavinin karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında yaygın bozulmalara yol açtığı bildirilmiştir. Bu zararlı etkiler, bir lipid peroksidasyon belirteci olan MDA ve iNOS konsantrasyonlarında önemli artışların yanı sıra seçilen antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de belirgin azalmalara yol

açmıştır. Bununla birlikte, bazı arı poleni türleri (*Schisandra chinensis* gibi) ile intragastrik tedavi sonucu bu etkilerin doza bağlı bir şekilde hafiflediği görülmüştür. Sisplatin'e maruz kalan erkek farelerde yapılan bir çalışmada, organlarda (böbrek, karaciğer ve testis) oksidatif stresin belirgin semptomlarından lipit peroksidasyonunun büyük ölçüde arttığı, CAT aktivitesi ve GSH konsantrasyonu belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, arı poleni suyu ve ekstraktının oral olarak birlikte uygulanması, prooksidan değişiklikleri önemli ölçüde hafiflettiği tespit edilmiştir.

Ayrıca, arı poleni'nin CAT'ın ve GSH'ın düşüşünü engellediği, böbrek ve testislerde lipid peroksidasyonu'nu belirgin şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda araştırmacılar, arı poleni'nin sisplatin kaynaklı yan etkileri hafifletmede potansiyel etkinliğe sahip olduğunu kaydetmişlerdir. Yapılan başka araştırmalarda da doza bağlı bir antioksidan aktivite sergileyen Malezya iğnesiz arısının (*Lepidotrigona terminata* (*L. terminata*)) ürettiği arı poleni'nin metanol özü, hücrelerin çoğalmasını önlemede etkili olduğu rapor edilmiştir. Böyle bir etki; hem kanser (MCF-7) hem de normal (L929) olgularda gözlemlenmiş ve IC50 değeri kanser hücreleri için çok daha düşük olduğu kaydedilmiştir.

Daha sonra yapılan farklı çalışmalarda da cisplatin'in tek başına ve arı poleni ekstraktı ile birlikte uygulanmasının MCF-7 hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda hücre proliferasyonu'nun, sisplatin tarafından belirgin bir şekilde inhibe edildiği ve sisplatin'in etkisi üzerinde arı poleni'nin potansiyel bir etkisi olduğu ortaya

çıkarılmıştır. Bu konuda yapılan istatistiksel analizlerde bu iki maddenin sinerjistik bir şekilde hareket ettiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar, tedavinin etkinliğini güçlendirmek ve kemoprotektif ilaçların dozunu azaltmak için arı poleni kullanımının doğru olduğu kanısına varmışlardır (Tohamy et al. 2014).

1.5. Prooksidanların Toksisitesine Karşı Koruyucu Bir Ajan Olarak Arı Poleni

Arı poleni; antioksidan özellikleri vasıtasıyla organizmalarda meydana gelen veya farklı faktörlerin neden olduğu zararlı oksidatif süreçleri önleyebilir. Bu konuda karbon tetraklorür (CCl₄) hepatotoksisitesine karşı koruyucu bir madde olarak arı poleni araştırılmıştır. Yapılan çalışmada arı poleni, silimarin'in (karaciğer bozukluğu tedavisinde kullanılan bitki kökenli bir madde) aktif bir bileşeni olan silibin ile karşılaştırıldı. Uygulanan tüm tedavilerin, canlı ağırlık artışında azalmaya neden olduğu görüldü. Ancak bu etkiler içerisinde, CCl₄ ve daha yüksek dozda arı poleni'nin birlikte uygulanması durumunda, ağırlıktaki azalmanın en az olduğu fark edildi. CCl₄'e maruz kalan sıçanlarda gözlemlenen karaciğer hasarı belirteçlerinde (ALT ve AST) oluşan artış, hem silibin'in hem de arı poleni ile birlikte tedavi edilen hayvanlarda önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Karaciğer ve plazma MDA'sının CCl₄ maruziyeti ile önemli ölçüde arttığı tespit edildi. Ayrıca her iki koruyucu ajanın da bu etkiyi tersine çevirme yeteneğine sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca arı poleni'nin dalakta aflatoksin kaynaklı oksidatif süreçleri (GSH artışı ve yeterli NO üretimi ve H₂O₂ seviyesinde azalma) hafiflettiği de gösterilmiştir (El-Bialy et al. 2016).

Başka bir hayvan çalışmasında ise arı poleni, egzersizin neden olduğu stresi hafifleten bir ajan olarak araştırılmıştır. Dolayısıyla arı poleni, egzersizin neden olduğu oksidatif değişikliklere karşı koruyucu bir madde olarak kullanıldı. Böylece yapılan çalışmada bir hayvan modeli kullanılarak daha ileri çalışmalar için örnek seçilmiştir. Kronik egzersize tabi tutulan sıçanlarda, oksidatif stresin göstergesi olarak SOD'un ve GSH'ın belirgin bir şekilde azaldığı, MDA'nın ve NO'nun gastrocnemius kasında önemli ölçüde arttığı tespit edildi. Bunun yanı sıra araştırılan hayvanların, kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmış vücut ve gastrocnemius kas ağırlıklarına sahip oldukları görüldü. Egzersizin neden olduğu tüm bu değişiklikler, doza bağlı bir şekilde işlenmiş arı poleni ile oral tedavisi sonucu kısmen tersine çevrildiği kanıtlandı. Araştırmacılar, deneyde kullanılan arı poleni besin maddelerinin, tüm faydalı etkileri arttırdığı sonucuna varmışlardır (Ketkar et al. 2015).

Arı poleni'nin, çevresel olarak tebukonazol'e (suda yaşayan organizmalar için yüksek toksisiteye sahip bir mantar ilacı) maruz kalan balıklarda gözlemlenen oksidatif hasara karşı da koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda tebukonazol'ün, seçilmiş organlarda lipid peroksidasyonunun önemli ölçüde artışına ve karaciğer SOD seviyesinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Diğer taraftan uygulanan arı poleni'nin tebukonazol'ün bu etkilerini önemli ölçüde tersine çevirdiği doğrulanmıştır.

1.6. Arı Polenini'nin Yan Etkileri

Bazı polenlerde mannoz şekerleri, çeşitli alkaloidler, ağır metaller, pestisitler, herbisitler, mikotoksinler, bakteriler, antibiyotikler ve polifenolik bileşikler gibi toksik maddeler bulunabilir. Bazı çalışmalarda ise arı poleni alımından sonra anafilaksi dahil alerjik reaksiyonların fark edildiği bildirilmiştir. Arı poleni alerjisi, nispeten nadir olarak görülsede halkı bu tehlikeden korumak gerekir. Dolayısıyla duyarlı bireylerde olası olumsuz reaksiyonların gelişmemesi için uyarılar yapılmalıdır. Bu nedenle atopik bireylerde arı poleni'nin dikkatli kullanılmasında fayda vardır. Bunun yanı sıra karaciğer hastalığına, hematolojik bozukluklara, bal intoleransına, arı ürünlerine alerjisine ve aşırı duyarlılığına sahip hastaların arı poleni alımından kaçınması önerilmektedir. Arı poleni ekstraktı'nın, alerjik hastalıklarda bitkisel ilaç olarak kullanılmadan önce aktivitesi ve biyoyararlanımı ile ilgili daha fazla deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Arı poleni ekstraktlarından, biyoaktif bileşiklerin terapötik kullanım için tanımlanması ve saflaştırılması gerekir. Bu şekilde arı poleni veya ekstraktı'nın doğrudan alımından kaynaklanabilecek olası zararlı etkiler önlenmiş olur. Bu nedenle fitoterapi amaçlı arı poleni kullanımı tıbbi gözetim altında yapılmalıdır (Ulbricht et al. 2009).

2. ARI POLENİ'NİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

2.1. Anti-alerjik Etkiler

Havadaki polenin alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmesine rağmen, arı poleni alerjiyi tedavi etmek için kullanılabilir. Bazı araştırmalarda, BALB/c farelerinde IgE sensitizasyonundan önce arı poleni uygulamasının IgE aracılı mast hücre aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca arı poleni, oral uygulama ile ovalbümin aşılamiento farelerde serum IgE seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bazı çalışmalarda ise arı poleni fenolik ekstraktının (APFE), ovalbumin (OVA) ile indüklenen alerjinin murin modelinde kullanılmıştır. Bu modelde APFE'nin, ödem oluşumundan veya mast hücre degranülasyonuna müdahale etmekten sorumlu inflamatuvar mediatörlerin üretimini engelleyebileceği tespit edilmiştir (Aktaş ve Sevimli, 2020).

Ayrıca elde edilen sonuçlarda, APFE'nin hem IgG1 hem de OVA'ya özgü IgE üretimini inhibe ettiği ve mast hücresi inhibisyonunu sağladığı gösterilmektedir. Dolayısıyla, APFE'nin gösterdiği aktivitelerin, APFE'deki flavonoid miricetin mevcudiyetinde immünomodülatör ve anti-inflamatuvar özellikleriyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, yapılan çalışmalarda hem arı poleni hem de flavonoid bileşiklerin, mast hücre aktivasyonunu inhibe ederek akut gelişen alerji reaksiyonlarını inhibe edebildikleri gösterilmiştir (Aktaş I, 2019).

Arı poleni'nin anti-alerjik mekanizmalarını daha fazla aydınlatmak için, arı poleni'nin mast hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi *in vitro* koşullar altında değerlendirilmiştir. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada ise arı poleni'nin, IgE sensitizasyonu sırasında farelerin BMMC'lerine eklendiğinde, *in vitro* mast hücrelerinin degranülasyonunu ve IgE'nin mast hücreleri üzerindeki FcεRI'ye bağlanmasını önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir (Yarsan ve Aktaş, 2012).

Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre arı poleni ve flavonoid bileşiklerin anti-alerjik özellikleri, IgE duyarlılığı sırasında mast hücre aktivasyonunun inhibisyonunu içeren benzerliklere sahip olduğu görülmektedir. Bu etki iki mekanizmadan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bunlardan birincisi anti-alerjik ajanların alerjen-IgE kompleksi oluşumunu etkilemesi, diğeri ise bu kompleksin reseptörüne bağlanmasını etkilemesi sonucunda gelişmektedir. Ayrıca FcεRI'nin inhibisyonu, alerjik reaksiyonların hem erken evresinde hem de geç evresinde önemli roller oynamaktadır. Dolayısıyla bu bulgular, arı poleni ekstraktında anti-alerjik ajan olarak quercetin, kaempferol ve miricetin gibi bazı flavonoidlerin rolünü vurgulamaktadır (Gür ve Aktaş, 2020).

2.2. Anti-inflamatuar Aktivite

Enflamasyon, fiziksel veya biyolojik ajanların neden olduğu doku veya hücre hasarına karşı verilen fizyolojik bir yanıttır. Enflamasyon'un; kanser, alerji, artrit, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların da dahil olduğu birçok hastalıkla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir.

Literatürde arı poleni'nin, yüksek anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduğu doğrulanmıştır (Shoskes et al. 2003). Ayrıca arı poleni'nin, fenolik ve flavonoid bileşik içeriği ile anti-inflamatuar aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir (Pascoal et al. 2014).

Bu konuda yapılan deneysel bir araştırmada, *Cistus* arı poleni'nin etanolik ekstraktının, sıçanlarda karragenan kaynaklı ödemi güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirtildi. Aynı zamanda bu ekstrakt'ın NO üretimini ve COX-2 aktivitesini de inhibe ettiği gösterildi. PGE2 ve PGI2 gibi prostaglandinlerin üretimi, inflammatuar yanıtta COX-2 aktivitesi yoluyla kolaylaştırılır. Ayrıca quercetin, kaempferol ve isorhamnetin gibi *Cistus* poleninden izole edilen flavonoidlerin, arı poleni'nin bazı anti-inflamatuar etkilerine kısmen katılabileceği sonucuna varılmıştır (Maruyama et al. 2010). Başka bir çalışmada ise *in vitro* koşullar altında benzer sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır. *E. plantagineum* poleni hidrometanolik ekstraktının, lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı makrofajda NO ve prostaglandin salınımını azaltarak anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca arı poleni ekstraktının anti-inflamatuar etkilerinin, başta quercetin ve kaempferol olmak üzere flavonoid bileşiklerle ilişkili olabileceği de belirtilmiştir. Bu çalışmalardan, arı poleni'nin anti-inflamatuar etki mekanizmasının siklooksijenaz ve nitrik oksit sentezlerinin aktivitesini inhibe ettiği sonucuna varılabilir. Aynı zamanda bu enzimler, araşidonik asidin prostaglandine dönüştürülmesi ve L-argininden NO üretimi işlemlerinde de rol oynarlar (Moita et al. 2013).

Bazı flavonoidlerin tüketimi ile iltihapla ilişkili hastalık riskindeki azalma arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Arı poleni'nin ana flavonolleri olan quercetin ve kaempferol gibi flavonoidlerin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler içerdiği belgelenmiştir. Quercetin, araşidonik asit metabolize eden enzimlerin (fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve lipoksijenaz) ve kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunun (CPPS) patogenezinde rol oynayan IL-8 gibi inflammatuar sitokinlerin aktivitesini inhibe eder. Kaempferol'ün, inflammatuar hücre fonksiyonunun inhibisyonunda, proinflammatuar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunda güçlü etkisi nedeniyle anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir (Devi et al. 2015).

Arı poleni ve flavonoidler inflamasyona bağlı hastalık riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Dolayısıyla bunlar, akut ve kronik inflammatuar durumlarda tavsiye edilmektedirler. Prostat bezinin iltihabi durumunda arı poleni ve flavonoidlerin anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca bu etki, prostatın inflammatuar rahatsızlıkları olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda da doğrulanmıştır. Bu konuda yapılmış 12 haftalık bir çalışmada, narenciye poleninden oluşan yüksek dozda arı poleni etanolik ekstraktı takviyesinin, iyi huylu prostat hiperplazisi semptomlarını hafiflettiği rapor edilmiştir (Murakami et al. 2008). Ayrıca polen ekstraktların (cernilton ve quercetin), kronik prostatitli hastaların durumlarını ve inflamasyonunun biyokimyasal belirteçlerini iyileştirebildiği gösterilmiştir. Bu veriler; quercetin, kaempferol ve isorhamnetin gibi bazı flavonoid türlerin, arı poleni'nin anti-inflamatuar özelliklerinden

sorumlu en etkili bileşikler arasında olduğu hipotezini desteklemektedir. Arı polenleri'nin anti-alerjik ve anti-inflamatuar özellikleri ve tanımlanmış flavonoid içerikleri, hayvan modellerinde ve *in vitro* koşullarda yapılan çeşitli çalışmalarla da kanıtlanmıştır (Shoskes, 2002).

2.3. Antioksidan Aktivite

Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi, bu moleküllerin indirgeyici madde etkilerine ve kimyasal yapılarına bağlıdır. Polifenolik bileşiklerin bir alt grubu olan flavonoidler, güçlü antioksidanlar ve serbest radikal temizleyiciler olarak tanımlanmaktadır. *In vitro* deneyler flavonoidlerin antioksidan aktivitesinin E ve C vitaminlerinden daha fazla olduğunu göstermektedir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi, onların hidrojen verme yeteneklerine bağlanmaktadır (Tripoli et al. 2007).

Flavonoid bileşikleri, süperoksit anyonunu ve hidroksil radikallerini erken bir aşamada temizleyerek *in vitro* lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Bir peroksi radikaline, hidrojen iyonu vererek zincir radikal reaksiyonunu sonlandırırlar. Daha sonra, flavonoidlerin radikal formu, yayılan zinciri sonlandırmak için serbest radikallerle reaksiyona girebilir. Bu nedenle, hidroksil radikalini temizleme yeteneği, B halkasında, özellikle de 3' ve 4' pozisyonlarında bulunan hidroksil gruplarının sayısına bağlı olarak artar. A halkasında C5 ve C7 pozisyonlarında, B halkasında C3' ve C4' pozisyonlarında ve C halkasında C3'te hidroksil gruplarının varlığı, lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu artırır (Cholbi et al. 1991).

Arı poleni'nin yüksek flavonoid içeriğine sahip olduğu bilinmektedir. Polen ekstraktındaki flavonoidler, polen'in antioksidan ve radikal temizleyici özelliklerinde önemli bir rol oynar. Ayrıca yapılan çalışmalarda arı poleni ekstraktı'nın radikal temizleme aktivitesi, fenolik ve flavonoid bileşiklerinin toplam miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise flavonoidler (çoğunlukla quercetin ve kaempferol) içeren *E. plantagineum* poleni'nin hidrometanolik ekstraktının, konsantrasyona bağlı bir şekilde NO ve O₂'ye karşı antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Moita et al. 2013; Bilgiç et al. 2023a). Ayrıca yapılan deneysel çalışma sonuçlarına göre gıda takviyesi olarak *Cystus incanus* L. arı poleni'nin; farelerin karaciğerinde, beyinde ve eritrositlerde antioksidan enzimleri modüle ettiği, hepatik lipid peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan özellikler gösterdiği doğrulanmıştır (Aktas ve Bayram, 2020).

Flavonoidlerin yanı sıra polifenoller, proteinler ve vitaminler gibi çeşitli bileşiklerin de arı poleni'nin antioksidan ve radikal temizleme aktivitesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca canlı sistemlerde flavonoidler gibi fenolik bileşikler de oksidatif hasarın önlenmesinde diyet antioksidanları olarak önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla arı polenleri'nin; antioksidan, radikal temizleyici aktiviteleri ve flavonoid içerikleri çok sayıda çalışmalardan elde edilen verilerle de kanıtlanmıştır (Lee et al. 2009).

3. ARI POLENİ'NİN TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİ

3.1. Anti-Kanser Etkisi

Arı poleni uygulamasının antikanser etkisi; apoptozun uyarılması, çoklu hücre hatlarında hücre çoğalmasının engellenmesi ve tümör büyümesinin azaltılması ile gerçekleşir. Ayrıca Lotus (*Nelumbo nucifera*) arı poleni'nin; apoptozu indüklediği ve insan prostat kanseri PC-3 hücrelerinin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir (Tuoheti et al. 2020).

Bu konuda yapılan klinik bir çalışmada; meme kanseri teşhisi alan ve antihormonal tedavi gören 18 yaş üstü 46 hastada arı poleni ve balın kullanıldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada hastalara 14 gün boyunca bir çorba kaşığı polen ve bal karışımı tüketmeleri önerilmiştir. Arı poleni ve bal; antihormonal tedavi alan meme kanseri hastalarında beklenen menopoz semptomlarını iyileştirdiği görülmüştür. Bunun yanı sıra östrojenik olmayan polen ekstraktı PCC-100'ün, meme kanseri için adjuvan hormonal tedavi sırasında vazomotor semptomlardan şikayetçi olan 50 ila 65 yaşları arasındaki 300 kadın üzerindeki etkisi, çift kör bir çalışmada denenmiştir. PCC-100'ün; adjuvan hormon tedavisi gören postmenopoz dönemdeki kadınlarda ve hiç meme kanserine yakalanmamış menopoz dönemindeki kadınlarda vazomotor semptomları tedavi ettiği gösterilmiştir (Münstedt et al. 2015).

3.2. Alerjik Hastalıklarda Etkisi

Çim poleni immünoterapisi, alerjenlerin neden olduğu geç reaksiyonları önleme kabiliyetine sahip olduğundan yaz saman nezlesi

hastalarında etkilidir. Bu konuda şiddetli yaz saman nezlesi olan kırk dört hasta randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan paralel gruplu bir çalışmaya katılmıştır. İlk adımda hastalara dört hafta boyunca hızlı bir doz artışıyla depo çim poleni aşısı enjeksiyonlarının yapıldığı ikinci adımda ise iki yıl boyunca aylık enjeksiyonlarının yapıldığı rapor edilmiştir. Neticede çim poleni immünoterapisinin, mevsimsel alerjik rinit hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği, mevsimsel astım ve akciğerlerdeki aşırı duyarlılık semptomlarını azalttığı tespit edilmiştir. Başka bir çift kör klinik denemede, 18 hastaya *Phleum pratense* kullanılarak deri altı çim poleni immünoterapisi uygulanmıştır. Bu çalışmada plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi edilen grupta bir yıllık immünoterapiden sonra semptom ve ilaç skorlarında önemli ölçüde azalma görüldüğü bildirilmiştir. İmmünoterapinin neden olduğu alerjene özgü IgG antikorları, antijen bulunduran hücrelere bağlanan alerjen IgE komplekslerinin oluşumunu bozabilir. Bir *in vivo* çalışmada ise *Okaliptüs*, *Cecropia*, *Eupatorium* ve *Mimosa*'dan elde edilen arı poleni fenolik özütü (BPPE) (200 mg/kg) birlikte ovalbumine duyarlı fareler üzerinde test edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada ekstrakt'ın; IgE ve IgG1'in azaltılması yoluyla hücrelerin anti-alerjik aktivitesini azalttığı ve akciğer boşluğuna hücre göçünü inhibe ettiği tespit edilmiştir (Medeiros et al. 2008).

3.3. Cilt Hastalıklarında Etkisi

Arı poleni'nin en az 200 aktif bileşiği bulunmaktadır. Bu durum onun kozmetik alanında kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Arı poleni kılcal damarları güçlendirme ve kapatma yeteneğine sahiptir. Ayrıca

sebo-dengeleyici etkisi de bulunmaktadır. Bundan dolayı arı poleni; kremler, şampuanlar ve saç kremleri gibi kozmetiklerin formülasyonunda kullanılabilir. Ayrıca arı poleni, mantar oluşumunu da engellediği için kepek önleyici şampuanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Meşe palamudu ağaçlarından (*Quercus acutissima*) elde edilen arı poleni, bilinen anti-melanogenez ve antioksidan aktiviteye katkıda bulunan yüksek miktarda fenolik asit içeriğine sahiptir. Arı poleni'nin bu aktiviteleri göstermesindeki temel mekanizmanın, melanin sentezinde anahtar bir enzim olan tirozinaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, kolza arısı poleni'nin serbest (FPE) ve bağlı (BPE) fenolik ekstraktlarının melanogenez üzerindeki etkisini karşılaştıran *in vitro* bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada FPE'nin, BPE'ye kıyasla hücreleri anormal melanogenezden korumada daha güçlü bir yeteneğe sahip olduğu görülmüştür. Bu etki; siklik adenozin monofosfat cAMP'nin baskılanmasına, mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörünün (MITF) aşağı regülasyonuna, antioksidan ve anti-tirozinaz TYR yollarının bloke edilmesine atfedilmiştir (Kim et al. 2015).

Dactylis glomerata poleni'nin atopik dermatitli bireylerde kutanöz semptomlar üzerindeki etkisi, 18 ila 65 yaşları arasındaki 18 katılımcının yer aldığı plasebo kontrollü, tek merkezli, randomize, paralel gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1. gün ile 3. gün arasında SCO Ring Atopik Dermatit'te (SCORAD) bir değişiklik olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışmada polen'in

kutanöz semptomlar üzerindeki olumlu ve olumsuz etkileri araştırılmıştır (Kurek-Górecka et al. 2020).

3.4. Prostatit Hastalıklarında Etkisi

Prostatit (prostat iltihabı); bakteriyel veya bakteriyel olmayan patojenik nedenlerin sebep olabileceği yaygın bir durumdur. Bir *in vivo* çalışmada polen'in; aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kapp-hafif zincir arttırıcısı (NF-κB), prostaglandin E2 (PGE2) ve malondialdehit (MDA) dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar yolları baskılama yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur. *Brassica campestris* poleni, prostat iyileştikçe artan rno-miR184 dahil miRNA'ların ekspresyonunu etkileyerek prostat hiperplazisi olan sıçanlarda olumlu etki gösterebilir. Ayrıca dört haftalık arı poleni veya hurma süspansiyonu (100 mg/kg) uygulaması testis ağırlığı, testosteron, luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) gibi erkek üreme parametrelerini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra bu uygulamanın; STZ ile indüklenen diyabetik Wistar erkek sıçanlarda spermatogenez, hareketlilik ve canlılığında etkilediği belirtilmiştir (Aktaş et al., 2020).

Farklı formülasyonlarla hazırlanan bileşimler (bitkiler ve arı ürünleri) birleştirilmiş arı poleni içerirler. Bu bileşimler; prostat hacmini azaltarak ve alt idrar yolu semptomlarını hafifleterek, prostat hiperplazisi ile bağlantılı çeşitli bozuklukları tedavi etmek için kullanılabilirler (Mohamed et al. 2018).

3.5. Diyabet Hastalığı β

Arı poleni; amilaz ve glikozidaz gibi karbonhidratı hidrolize eden enzimlerin yanı sıra ince bağırsakta karbonhidrat emilimini engelleyen ve kan şekeri düzeylerini önemli ölçüde azaltan fenoller ve flavonoidleri de içermektedir. Ayrıca arı poleni alımından sonra postprandiyal kan şekeri düzeylerinin daha çok düşeceği bilinmektedir. Diyabetli farelerde, *Rosa rugosa Thunb*'dan (Rosaceae) (RBPP-P) elde edilen pektik arı poleni polisakariti'nin oral yoldan uygulanması, diyabetik semptomları iyileştirdiği ve pankreası koruduğu (Tip 1) görülmektedir. Yapılan çalışmalarda RBPP-P, hücrelerde anahtar transkripsiyon faktörleri MafA ve Pdx1'in uyarılması yoluyla insülin sekresyonunu ve fonksiyonlarını arttırmıştır. Ayrıca RBPP-P; hücre proliferasyonunu arttırdığı, p38, ERK ve AKT'nin fosforilasyon seviyelerini yukarı doğru düzenlediği belirtilmiştir (Yang et al. 2021; Azirak et al. 2022).

Yapılan çalışmalarda arı poleni'nin şeker düzenlemesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Arı poleni ve propolis kombinasyonunun, diyabet hastalarında kan şekeri düzeyleri üzerinde hiçbir yan etkisi olmaksızın anlamlı düzeyde faydasının olduğunu ortaya koymaktadır. Başka bir çalışmada ise arı poleni, Filipin flemingia kökü, *Radix Astragali* ve *Radix Puerariae* kullanılarak kan şekeri seviyelerinin azaltılabilmesi için farmasötik bir formülasyon hazırlanmıştır. Bir arı poleni ve propolis formülasyonu 28 hiperglisemik birey üzerinde test edilmiştir. Birinci haftada 12 ve ikinci haftada ise 23 hastanın kan şekeri seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir.

Bunun yanı sıra arı poleni lipopenisilinaz soğuk çayı, rehmannia köksapı ve selenyum, pankreastaki beta hücrelerini oksidatif hasardan koruyarak, şeker metabolizmasını teşvik ederek ve idrardaki kan şekeri ve glikoz seviyelerini düşürerek diyabetin iyileştirilmesine yardımcı olabilir (Li et al. 2021).

3.6. Bağışıklık İle İlgili Bozukluklar

Arı polenindeki aktif bileşikler; humoral bağışıklık hücrelerinin sayısını, fagositlerin sayısını ve aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca bu bileşikler kırmızı kan hücrelerinin sayısını arttırmak, antikor oluşumunu hızlandırmak ve antikorların yok edilmesini geciktirmek için hayati öneme sahiptirler. Arı poleni *Crataegus pinnatifida* Bge'den izole edilen arı poleni polisakarit CCP-1'in ve CPP-2'nin; makrofajların fagositik oranlarını ve fagositik indekslerini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca CCP-2'nin; splenosit çoğalmasını ve NK hücrelerini uyardığı rapor edilmiştir. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada ise tamamen rastgele bir modelde dört yüz kuş, beş kopya için %0, 0,5, 1 ve 1,5 konsantrasyonlarda arı poleni ile beslenmiştir. İmmüoglobulin M (IgM) titreleri 21 gün boyunca arı poleni diyeti alımıyla doğrusal olarak arttığı görülmüştür. Benzer şekilde timus ağırlığı, 42 gün boyunca arı poleni diyeti alımıyla doğrusal olarak artmıştır. Bu durumda kuşların bağışıklığını geliştirmek için 21 gün piliç yemine yüzde 1,5 kadar arı poleni'nin eklenebileceğini göstermektedir (Attia et al. 2014).

Literatürde mısır poleni polisakaritinin; dalakta, kemikte, lenf düğümlerinde ve timus bezinde bağışıklık organlarının büyümesini

desteklediği görülmektedir. Ayrıca bu polisakkarit, bağışıklık hücresi aktivitesini artırır, vücudun bakteri ve virüslerle savaşıma yeteneğini geliştirir. Wolfberry arı poleni'nin oral sıvı uygulaması insan vücudu tarafından kolayca emilir ve yorgunluğu giderici ve bağışıklığı güçlendirici etkilere sahiptir. *Fructus lycii* arı poleninde; flavon bileşikler, steroller ve polisakkaritler dahil olmak üzere 20'den fazla amino asit ve polifenol bulunmaktadır. Bunların; immünolojik fonksiyon için faydalı olduğu, yaşlanma karşıtı ve anti-kanser etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir (Sun et al. 2017).

3.7. Kronik Hastalıklarda Etkisi

Arı poleninde bulunan polifenoller; antioksidan ve antiproliferatif özelliklerin yanı sıra hücre proliferasyonunu düzenleme ve apoptoza neden olma yeteneğine de sahiptirler. Ayrıca *Brassica campestris* kloroform ekstraktından türetilen arı poleni'nin steroid fraksiyonu, prostat kanseri PC-3 hücrelerinde apoptozu indükleyerek sitotoksiteye neden olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra arı poleni'nin, meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi ilacı sisplatin ile sinerjistik etki gösterdiği ve tedavi sırasında takviye olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Melissa poleni, günde bir kez uygulandığında meme hastalıklarının tedavisi üzerinde önemli bir etki göstermiştir. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada ise 16 hafta boyunca, 54 ApoE dişi fare, arı poleni etanolik ekstraktı bakımından zengin diyetlerle beslenmiştir (dozaj 0,1 g/kg vücut kütlesi). Bu çalışmada; toplam kolesterol (TC), asimetric di-metilarginin (ADMA), oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL), anjiyotensin

dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin dönüştürücü faktör (ACEF) seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde arı poleni'nin mikro dolaşımı uyardığı ve lipitlerin azalmasına yol açtığı rapor edilmiştir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda arı poleni formülasyonunun iyileştirici bir etkisinin olduğu belirtilmiştir. *Salviae miltiorrhizae*, arı poleni ve kudzuvin kökünden meydana getirilen bir karışımın kardiyovasküler hastalık semptomlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Rzepecka-Stojko et al. 2017).

3.8. Mikrobiyal Hastalıklarda Etkisi

Arı poleni; flavonoidler ve fenolik asitler içermektedir. Dolayısıyla etanol ekstraktları; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yanı sıra *Candida albicans* gibi mantarlara karşı da faydalı etkiler göstermektedir. Arı poleni ve propolis kullanımının; bakterilerin ve mikropların büyümesini ve çoğalmasını engellediği bilinmektedir. Duvarı kırılmış arı poleni bal şarabı, *Helicobacter pylori* gibi tehlikeli bakterilerin büyümesini ve çoğalmasını sınırlamak için kullanılabilir çok güçlü bir antibakteriyel maddeleri barındırmaktadır. Arı poleni; flavonlar ve polisakkaritler gibi antibakteriyel ve antioksidan bileşenler içermektedir. Flavon bileşeni ise diş eti dokularındaki COX-2 aktivitesini baskılayabilir. Bu durum onu, mükemmel bir anti-inflamatuar ajan haline getirmektedir. Bunun yanı sıra arı poleni; mikropları baskılama, ağız, diş ve diş etlerindeki iltihaplanmayı azaltma, ağız iltihabını önleme, tedavi etme ve ağız

bağışıklığını arttırma özelliği nedeniyle diş macununda da kullanılmaktadır (Sawicki et al. 2022).

3.9. Gıda Endüstrisindeki Etkisi

Arı poleni; besleyici, kimyasal, fiziksel ve tekno-fonksiyonel özelliklerinden dolayı gıda işlemede kullanılmaktadır. Ayrıca arı poleni; su emme kapasitesinden daha yüksek yağ emme kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda bu polen'in; düşük protein, yüksek karbonhidrat çözünürlüğü, daha iyi emülsifiye edici özellikler ve köpük baskılayıcı aktivitesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda arı poleni içeren siyah muhallebinin, lipid oksidasyonunu önleyen doğal bir antioksidan kaynağı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ananas suyuna 400 MPa'da eklenmesi fenolik ve karotenoidler gibi genel biyoaktif bileşikler 15 dakika içinde arttırdığı tespit edilmiştir. Bu konudaki başka bir çalışmada arı poleni'nin; esansiyel amino asitler, enzimler, koenzimler, çok sayıda vitamin ve eser elementler de dahil olmak üzere protein içeriği nedeniyle, yaşlı atlar için gıda takviyesi olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda, kontrol atlarında görülen hematolojik parametrelerdeki azalmayı önlemiştir. Bunun yanı sıra, çeşitli lipid parametrelerinin homeostazisini arttırdığı, üre ve plazma proteinlerinin homeostazisini ise iyileştirdiği rapor edilmiştir (Kędzierski et al. 2020).

3.10. Kozmetik Uygulamalardaki Etkisi

Gül arı poleni'nin; tablet, oral sıvı, kapsül, elektuar, eğlence amaçlı yiyecek veya içecek olarak alındığında sivilce tedavisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu arı poleni; proteinler,

mineraller, vitaminler, hayati amino asitler ve linoleik ve linolenik asitler gibi yağ asitlerini içermektedir. Melissa arı poleni ise cilt hücresi trofizmi, kırıxıklık azaltma ve çil tedavisi üzerinde etkilidir. Ganoderma arı poleni özütü cildin nemini ve pürüzsüzlüğünü korur, cilt gerginliğini artırır ve cildin gençliğini korur (Attia et al. 2014).

BÖLÜM 2

ARI EKMEĞİ

GİRİŞ

Bal arıları polenleri toplayıp kovan içindeki petek gözlerinde arı ekmeği şeklinde depolarlar. Arılar tarafından üretilen bu arı ekmeği kovanda polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılır. Daha sonra bu karışım, laktik asit fermantasyonuna bırakılır. Fermante olan karışım, yaklaşık iki hafta içerisinde arı ekmeğine dönüşür. Güney Amerika, Avustralya ve Güneydoğu Asya gibi bölgelerde, iğnesiz arı arı ekmeğine ilişkin bilgiler esas olarak sosyoekonomik kalkınma için meliponikültür endüstrisini teşvik etmek amacıyla istenmektedir. Arı ekmeği, doğada yalnızca arılar tarafından yapılabilmektedir. Ayrıca içeriği bilinmesine rağmen yapay olarak üretilemeyen bir besindir. Arıların bu ekmeği yapabilmeleri için çiçek çiçek gezmeleri ve kovana polen getirmeleri gerekiyor.

1. ARI EKMEĞİ

Arı ekmeği; arının topladığı polenin nektar ve arı tükürük enzimleriyle eklenmesiyle arı kovanlarında laktik asit fermantasyonuna uğradıktan sonra elde edilen arı yan ürünlerinden biridir. Aynı zamanda arı ekmeği fermente polen, pot-polen, depolanmış polen veya ambrosia olarak da anılmaktadır. Tüketicinin doğal ürünlere olan ilgisi ve talebi, arı ekmeğinin besinsel özelliklerine yönelik araştırmaların da artmasını sağlamıştır. Arı ekmeği; karbonhidrat, protein ve lipitler açısından

zengin olup mineraller, vitaminler, fenolik bileşikler ve esansiyel amino asitler gibi diğer mikro besinleri de belirli oranlarda içermektedir. Yapılan çalışmalarda arı ekmeği'nin; anti-inflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra anti-tümör ve antihipertansif aktiviteleri gibi terapötik değerlere de sahip olduğu tespit edilmiştir. Arı ekmeği'nin besin değerleri; botanik kökeni, coğrafi konumu, iklim koşulları, toprak tipi, arıcı faaliyetleri ve arı türleri gibi faktörlere bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (Feas et al. 2012; Gür ve Bilgiç, 2022).

Avrupa bal arısından (*Apis spp.*) elde edilen arı poleni üzerine yapılan araştırmaların, arı ekmeğini gölgede bıraktığı konusunda raporlar verilmektedir. Bunun nedenlerinden biri de bal arısı ekmeğini petekten elde etmenin zorluğudur. Bu durum, araştırmacıların arı poleni üzerinde çalışma tercihini etkilemektedir. Ancak arı poleni biyokimyasal olarak arı ekmeğinden farklı olup ikincisi fermantasyon ürünüdür. Dolayısıyla, meliponikültür endüstrisinin gelişimi için arı ürünlerini birbirinden ayırmak ve arı ekmeği üzerine araştırmalar yapmak gereklidir. Bunun yanı sıra arıcılar da gelir kaynağı olarak yalnızca bala bağlı kalmamış ve arıcılık endüstrisini ayakta tutabilen arı ekmeği üretiminden kâr elde etmiş olurlar (Khalifa et al. 2020; Azirak et al. 2019).

Arı ekmeğinin besin zenginliği aynı zamanda mikropların büyümesini de destekleyen bir unsurdur. Arı kolonilerinin patojenlere karşı korunmasında ve arıların büyümesinde besin sağlamak açısından mikropların varlığı son derece önemlidir. Literatürde arı ekmeği mikroplarının izolasyonu ve tanımlanması üzerine çok sayıda çalışma

rapor edilmiştir. Bu araştırmalarda laktik asit bakterileri hem endüstriyel açıdan önemli bir bakteri grubu olması hem de statüsünden dolayı üzerine derin bir ilgi uyandırmaktadır. Bu konuda yapılmış son çalışmalarda, iğnesiz arı ekmeğinden elde edilen bakterilerin probiyotik, anti-mikrobiyal bileşiklerin ve endüstriyel enzimlerin kaynağı olduğu belirtilmektedir. Bu durum, arı ekmeği mikroplarının gıda endüstrisinde potansiyel kullanımına işaret etmektedir (Mohammad et al. 2020).

Arı ekmeği'nin hammaddeleri bitki polenlerinden oluşmaktadır. Polenler, bitki üremesi için gerekli olan erkek gametofit (sperm hücresi) içeren, bitki anteri tarafından üretilen ince granüler maddelerdir. Bunlar rüzgarla tozlaşma ya da böceklerle tozlaşma yoluyla dağıtılır. Küresel polen üretiminin yılda 1,36 milyon kg olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda en büyük katkıyı Çin, Avustralya ve Arjantin sağlamaktadır. Arılar polen toplarken tükürük enzimlerini (amilaz ve glikozidaz) ve balı kullanarak poleni nemlendirir, aglütine eder ve arka ayakları üzerindeki polen sepetine paketlerler. Bu maddelerin eklenmesi sonucu çiçek poleni arı poleni'ne dönüştürülmüş olur. Toplayıcı arılar, topladıkları poleni (arı poleni) nektarla birlikte kovanlarına geri taşırlar. Arı poleni; kovan girişine kurulan ve arıları küçük, dar bir delikten geçmeye zorlayarak poleni arının bacağından ayıran bir polen tuzağı kullanılarak elde edilir (Thakur and Nanda, 2020).

Arı poleni hasat edilmiyorsa işçi arılar, poleni balmumu ve reçineden yapılmış bir petek hücreleri içine paketler. Polen kapları dolduğunda, larvalar veya genç yetişkin arılar tarafından protein kaynağı olarak

tüketilmeden önce kaplar kapatılır. Depolama sırasında arı poleni'ni arı ekmeğine dönüştürmek için laktik asit fermantasyonu gerçekleşir. Tek bir iğnesiz arı kolonisi, türüne bağlı olarak yılda 6 kg'a kadar arı ekmeği üretebilmektedir (Akhmetova et al. 2012).

1.1. Arı Poleninden Arı Ekmeğine Biyokimyasal Değişiklikler

Çiçek poleni, arı ekmeği olarak bilinen son ürün haline gelinceye kadar farklı gelişim aşamalarından geçmektedir. Çiçek poleni, arı poleni ve arı ekmeğinin biyokimyasal profilleri oluşumunda her aşamada çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana geldiğinden birbirinden farklılık göstermektedir. Bu konudaki çalışmalarda arı ekmeği ile arı poleni arasında küçük farklılıklar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Arı ekmeği nişastadan yoksun ve kül içeriği düşüktür ancak arı poleni'ne göre daha yüksek indirgen şeker ve lif içermektedir. Ayrıca arı ekmeği'nin arı polenine göre daha yüksek ham kül, protein, daha az mineral ve daha az selüloz bulundurduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra sonuçları etkileyebilecek polenlerin botanik kökenleri de araştırılması gerekir. Ayrıca çiçek poleni'nin kimyasal profili toplandıktan sonra arı tükürük enzimleri ve balın eklenmesi nedeniyle değişebileceği varsayılmaktadır (Andelkovic' et al. 2012).

Arı poleni ile arı ekmeği arasındaki gözle görülebilen temel değişiklikler arasında pH'da bulunmaktadır. Arı ekmeği arı poleni'ne göre daha asidiktir. Örneğin, Avrupa arı poleni'nin pH'sına bakıldığında, arı ekmeğine dönüştükten sonra pH'nın 4,7'den 3,97'ye önemli ölçüde düştüğü görülmektedir. Fermantasyon işlemi sayesinde arı ekmeğinde kimyasal değişiklikler meydana gelir. Ayrıca bu işlem,

arı ekmeği'nin dış polen katmanının bozularak sindirilebilmesine ve biyoyararlılığın artmasına yol açtığı rapor edilmiştir (Aktaş ve Armağan, 2019).

Başka bir araştırmada ise *Apis mellifera scutellata* tarafından tüketilip sindirildikten sonra bile arı ekmeğinin sindirilebilirliğinin taze polen'in sindirilebilirliğine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla mikrobiyal fermentasyon'un, oldukça dirençli polen duvarlarını sonuna kadar fermente edemediğini göstermektedir (Herbert et al. 1978).

1.2. Fiziksel Özellikleri

İğnesiz bir arı 10,9 mg polen ağırlığı taşıyabilir ve arının boyu arttıkça polen yükü azalır. Bal arısı iğnesiz bir arıdan daha büyük olması nedeniyle ortalama 7,9 mg polen taşır. Polenlerin botanik kökenlerini gösterebilecek sarı, turuncu, kahverengi, siyah ve mor şeklinde değişen çeşitli renklere sahiptir. Örneğin, çan çiçeği (*Nesocodon mauritianum*) mor polenlere sahiptir. Polen'in rengi, kovanda depolanma sonrasında oksidasyon nedeniyle siyaha dönüşme eğilimindedir. Arı ürünü'nün rengi fenolik içeriğiyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla polen'in rengi, nispeten bitki kaynağına bağlı olan flavonoid varlığına atfedilir (Bogdanov and Pollen, 2017).

Arı ekmeği, farklı çiçekli bitkilerden biriktirilmiş polen tanelerini içermektedir. Polen renginin analizi, çiçek kökenine dair bir fikir verebilse de, tek bir polen rengi, monofloral kaynağı göstermemektedir. Melissopalnoloji; bal, polen, propolis ve arı sütü gibi arı ürünlerindeki polen tanelerinin mikroskopik incelenmesine verilen isimdir.

Melissopalinojoloji ile polen tanelerinin boyut, şekil, açıklık ve süsleme gibi fiziksel özellikleri incelenmektedir.

Polen morfolojisi, türe özgü olduğundan dolayı polen'in botanik kökeni ve arıların tercih ettiği bitkiler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Bu, arıcıların arı toplama için uygun ortamı planlamasına ve yönetmesine yardımcı olur. Bitki kökeninin belirlenmesi ve arının besin kaynağının daha iyi anlaşılmasına da katkıda bulunabilir (De Souza et al. 2018).

Arı ekmeği'nin tadı türlere göre farklılık göstermektedir. Örneğin, *Tetragonula angustula*, *Ptilotrigona* ve *Frieseomelitta doederlini* ve *F. Varia*'dan tatlı arı ekmeği üretilirken, *Melipona* ve *Scaptotrigona*'dan acı arı ekmeği üretilir. Arı ekmeği'nin ekşiliğini azaltmak için balla karıştırılarak veya vitamin ve meyve sularına eklenerek pazarlanmaktadır (De Oliveira Alves and Carvalho, 2018).

1.3. Kimyasal Özellikleri

Arı ekmeğini oluşumunda yaklaşık 250 farklı bileşik yer almaktadır. Bunlardan başlıcaları; makro ve mikro besinler, vitaminler, amino asitler, yağ asitleri ve fenolik bileşiklerdir. Arı ekmeği, literatürde besin zenginliği nedeniyle mükemmel eksiksiz gıda olarak adlandırılmıştır.

Arı poleni; Bulgaristan, Polonya, İsviçre gibi Avrupa ülkelerinde ve Brezilyada ağırlıklı olarak insan gıdası olarak tüketilmektedir. Bu nedenle fizikokimyasal parametreleri ve besin değerleri standardize edilmiştir. Başka bir çalışmada ise bal arısı *Apis mellifera* poleni'nin uluslararası standart olarak kabul edilmesi için bir kalite kriteri

önerilmiştir (Campos et al. 2008). Ancak arı polen'inden farklı olarak arı ekmeği standardı henüz belirlenmemiştir. Bu aksaklıktan dolayı araştırmacılar, arı ekmeğine ilişkin araştırma verilerini, arı poleni *Apis spp*'nin uluslararası standardı ile karşılaştırmayı tercih etmektedirler. Arı ekmeğinin besin değerlerini genelleştirmek oldukça zordur. Botanik ve coğrafi köken, iklim durumu, toprak türü, arıcıların faaliyetleri veya ticari üretimdeki depolama uygulamaları gibi çeşitli faktörler bu zorluklara katkıda bulunmaktadır (Pascoal et al. 2014).

1.4. Su İçeriği, Su Aktivitesi ve pH Özellikleri

Arı ekmeği'nin yüksek nem içeriğine sahip olduğu görülmüştür. Bu, polen'in çevreden su çeken higroskopik özelliklerine atfedilmektedir. Arı ekmeği'nin hem çevreden su biriktirmesi hem de arı tükürüğü ve balın eklenmesi sonucu yapışkan bir son ürün haline gelir. Kapalı kaplarda saklanması veya depolanması arı ekmeği'nin su kaybını önleyebilir. Arı poleni standardına göre polendeki su içeriği 6–9/100 g'dan fazla olmamalıdır (Pascoal et al. 2014).

Polen higroskopik olduğundan arı ekmeği, istenen nem içeriğini elde etmek için yeterli kurutma parametrelerine ihtiyaç duyar. Arıcılık sektöründe arı ekmeğini muhafaza etmek için farklı muhafaza yöntemleri kullanılmaktadır. Arı ekmeğini korumayabilmek için fırında kurutma yönteminin, dondurma ve soğutma yöntemlerine göre en iyi yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Fırında kurutma yöntemi ise nem içeriğinin ve mikrobiyal yükün azaltılmasına dayanmaktadır.

Arı ekmeği 0,60 ile 0,92 arasında su aktivitesine sahiptir. Aynı zamanda arı ekmeğinde mikrobiyal kolonizasyon için uygun A_w aralığı ise 0,60-1,00 arasındadır. Kurutma işlemi ile arı ekmeği'nin raf ömrünü uzatarak muhafaza edebilmek için A_w 'nin belirtilen aralıkta olması gerekir.

Taze arı ekmeği'nin yüksek A_w 'si; yararlı bakterilerin, patojenik bakterilerin, mantarların veya küflerin büyümesi için uygun bir ortam sağlayabilir. Bu durum polende rapor edilen mikotoksinlerin ortaya çıkma riskini arttırabilir. Bu nedenle depolama sırasında kalite kontrolü açısından A_w parametresine ciddi şekilde dikkat edilmesi gereklidir (Kosti'c et al. 2019; Iraz et al. 2015).

1.5. Arı Ekmeği Karbonhidrat İçeriği

Genel olarak arı ekmeğinde %10,85 ile %59,94 arasında değişen karbonhidrat içeriği tespit edilmiştir. Monofloral arı ekmeği üzerine yapılan iki ayrı çalışmada karbonhidratlarda önemli bir artış olduğu rapor edilmiştir.

Güneydoğu Asya'dan gelen çoğu arı ekmeğinin, diğer bölgelerden gelen arı ekmeğinden daha yüksek karbonhidrat değerlerine sahip olduğu bildirilmektedir. Güneydoğu Asya ülkeleri arasında en düşük karbonhidrat değere yüzde 43,1 ile Tayland'ın *Tetragonula testaceitarsis* arı ekmeği'nin olduğu, en yüksek değere ise yüzde 59,94 ile Filipinler'den *Tetragonula biroii* Friese'nin olduğu tespit edilmiştir (Belina-aldemita et al. 2019).

Arı ekmeği şeker analizi karşılaştırması; fruktoz, glikoz ve sükroz gibi indirgeyici şekerlerin yüksek miktarlarda mevcut olduğunu

göstermektedir. Mannitol (şeker alkolü) Filipinler'den *Tetragonula biroii*'nin, Brezilya'dan *Meliponini subnitida*'nın ve Malezya'dan *Trigona spp*'nin arı ekmeğinde bol miktarda olduğu rapor edilmiştir. *Tetragonula biroii* arı ekmeğinde sorbitol, sellobiyoz, izomaltoz, maltoz, rafinoz ve staçioz gibi diğer oligosakkaritler az miktarda olduğu tespit edilmiştir (Belina-aldemita et al. 2019).

Arı, polen aglütinasyonu yapım sırasında nektarı ve tükürük enzimlerini de katar. Bal arısının *Apis mellifera* L. tükürük (torasik) bezi, arı türlerine bağlı olarak invertaz, amilaz ve glukozidaz salgılar. İğnesiz arı *Meliponini*, *Trigonini* ve *Scaptotrigona* türleri; α -amilaz, β -amilaz ve α -glukosidaz enzimlerini kullanarak polen polisakkaritlerini basit şekere sindirebilir. Basit şekerlerin, arı ekmeği fermantasyonu sırasında bakteriler tarafından fermente edildiği ve bunun sonucunda değişen derecelerde şeker fraksiyonlarının ortaya çıktığı varsayılmaktadır (Al-Sherif et al. 2017).

1.6. Arı Ekmeği Protein İçeriği

Arı ekmeği protein içeriği açısından zengin olduğundan arıların gelişimleri için temel protein kaynağı olarak kabul edilmektedir. Arı ekmeğindeki protein seviyeleri farklı coğrafi konumlar ve arı türleri arasındaki farklılıklar nedeniyle %10,19 ila %47,4 arasında değişiklik göstermektedir. Taze polenden arı ekmeği yapım aşamasında protein içeriğinde azalma meydana gelebilir. Ancak taze polen, arı poleni ve arı ekmeği yapıldıktan sonra aminoasit konsantrasyonları değişmeden kalmaktadır.

Arı ekmeği, bir organizma tarafından sentezlenemeyen tüm temel amino asitleri barındırmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada Filipinler'deki *Tetragonula biroii*'deki toplam serbest amino asitlerin miktarını ölçülmüştür. Bu çalışmada ortalama değerlerin 1,83 g/100 g arı ekmeği olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca incelenen arı ekmeğinde esansiyel amino asitler arasında lösin'in ve fenilalanin'in yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir (Belina-aldemita et al. 2019).

1.7. Arı Ekmeği Lipid İçeriği

Genellikle arı ekmeğinin lipid içeriği %0,46 ila %14,43 arasındadır. Dış polen duvarı lipitten oluşmaktadır. Ayrıca polen tanesindeki lipid oranı farklı türler arasında farklı miktarlarda bulunabilir. Arı ekmeği'nin lipid içeriği, arı poleni'ne benzerlik gösterebilir çiçek poleninden önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Arı bezi enzimlerinin taze polene eklenmesi, arı poleni ve arı ekmeğinde bulunan lipid bileşimini değiştirebilir.

Arı ekmeği; hem arıların beslenmesine hem de insan sağlığına fayda sağlayan çeşitli yağ asitlerini barındırmaktadır. Yapılan çalışmalara göre arı poleni'nde en çok bulunan yağ asitleri linoleik (omega-6) olup bunu α -linolenik (omega-3) ve palmitik asitler takip etmektedir. Yağ asitlerinin kompozisyonu, bakımından arı poleni ve arı ekmeği arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra arı ekmeği, vücudumuz tarafından sentezlenemeyen yağ asitlerinden omega-3 gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) bakımından da zengindir. Ancak arı ekmeği'nin yağ asidi kompozisyonu üzerine halen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Genellikle arı ekmeği 12 yağ asidi (9

doymuş ve 3 doymamış) içermektedir. Bunlardan sırasıyla en fazla doymuş yağ asidi kaprik asit (1,89-5,66 g/100 g), yaygın PUFA'lar Omega-6 (α -linoleik asit) (0,50-1,63 g/100 g) ve omega-3 (0,30-0,86 g/100 g) bulundurmaktadır.

Başka bir çalışmada ise arı ekmeğinde en yaygın yağ asitleri olarak palmitik asit (1,65 g/100 g) ve omega-6 (1,52 g/100 g) tespit edilmiştir. Arı ekmeğinde çoklu doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranı 1 olarak kabul edilmektedir. Ayrıca çalışmalarda oran 1.59 gibi yüksek olarak tespit edilmesi HDL kolesterol seviyesini hafifçe düşürebilir şeklinde yorumlanmıştır (Chuttong et al. 2018).

1.8. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler; biyotik veya abiyotik stresle karşılaşıldığında koruyucu bir mekanizma olarak bitkilerde yaygın olarak bulunan ikincil bitki metabolitleridir. Ayrıca fenolik bileşikler; fenolik asitleri, flavonoidleri, proantosiyanidinleri ve daha fazlasını içermektedir. Antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmak için fenolik bileşikler içeren gıdaların tüketimi konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalara göre arı poleni ve arı ekmeği benzer fenolik profile sahiptirler. Buna karşılık başka bir çalışmada ise arı ekmeği fermantasyonu sonrasında flavonoid içeriğinde (%55-135) artış olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Ekstraksiyon solventi aynı zamanda ekstraksiyon verimliliğini de etkilemektedir. Örneğin, arı ekmeği'nin etanolik özütü ve sulu özütü,

farklı miktarlarda polifenoller barındırmaktadır. Ayrıca etanol ve metanol karşılaştırıldığında, her iki çözücü de Avustralya *Austroplebeia spp.* ve *Tetragonula spp.* arı ekmeğinden fenolik bileşiklerin ekstraksiyonunda benzer verimlilik gösterdiği tespit edilmiştir. Genel olarak arı ekmeğinde en sık tespit edilen bileşikler; kaempferol, isorhamnetin ve quercetindir. Ayrıca bu moleküller; *Apis* türlerinin arı poleninde, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunur ve kanser riskini azaltma konusunda büyük potansiyele sahiptirler (Li et al. 2016).

1.9. Diğer Mikro Besinler

Arı ekmeği, ortalama 0,1108 mg C vitamini/g içermektedir. C vitamini kararsız olduğundan, muhafaza yöntemi, kurutma parametresi, saklama süresi ve koşulu gibi bazı faktörlerin polendeki vitamin içeriğini etkilemesinden dolayı optimize edilmesi gerekir. Bunların yanı sıra botanik köken, toprak tipi ve iklim gibi dış faktörlerin de polendeki C vitaminini etkilediği öne sürülmektedir (Oliveira et al. 2009).

Arı ekmeğinde en çok potasyum ve fosfor mineralleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre arı ekmeğinde ortalama olarak potasyum miktarı 2222,5-13366,6 mg/kg aralığındadır. Benzer şekilde arı balında da en yaygın olan mineral potasyumdur. Bir çeşit arı ekmeği olan *Tetragonula biroii*'de bor, rubidyum ve stronsiyum gibi farklı mineraller eser miktarlarda bulunmuştur. *Heterotrigona itama* arı ekmeğinde minerallerin yanı sıra arsenik, cıva, kurşun ve kadmiyum gibi toksik metaller de tespit edilmiştir. Ayrıca bu arı ekmeğinin bazı örneklerinde ağır metal için önerilen limitin aşıldığı görülmüştür. Arı

ekmeğinde toksik metal birikimi insan sağlığı açısından yüksek risk teşkil edebilir. Aynı zamanda yakın bölgelerdeki antropojenik faaliyetlerin bir sonucu olarak çevredeki metal kirliliğinin iyi bir biyogöstergesi olarak da kabul edilebilir (Aldgini et al. 2019).

2. ARI EKMEĞİ'NİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

2.1. Antimikrobiyal Etkisi

Arı ekmeği özü, antimikrobiyal özellikler gösteren fenolik bileşikler içermektedir. Bu nedenle antimikrobiyal bir ajan olarak bakterilerin yanı sıra maya ve parazitlere karşı da etki göstermektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada *M. kompresipes manaosensis* arı ekmeği ekstraktlarının; *P. aeruginosa*, *M. smegmatis* ve *Candida albicans*'ı etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmektedir. Aynı zamanda çalışmada bu ekstraktın; insan parazit solucanı *Wuchereria bancrofti* için bir vektör olan sivrisinek larvası *C. Quinquefasciatus*'u da konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmektedir.

Bu konuda yapılan bir çalışmada *Heterotrigona itama* arı ekmeği'nin etanolik ekstraktı ve heksanoik ekstraktı *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* türlerine karşı kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre Gram-pozitif bakteriler, arı ekmeği ekstraktlarına karşı daha duyarlı olduğu ve etanolik ekstraktın ise heksan ekstraktına kıyasla daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Akhir et al. 2018).

Başka bir çalışmada ise Avustralya'daki *Austroplebeia australis*, *Tetragonula carbonaria* ve *Tetragonula hockingsi* arı ekmeğinden elde

edilen etanolik ve metanolik ekstraktın antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada ekstraktların hem Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) hem de Gram negatif bakterilere (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) karşı etkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, etanol kullanılarak yapılan ekstraksiyonlardan *Tetragonula hockingsi* arı ekmeğinin etanolik ekstraktlarının en düşük minimum inhibitör konsantrasyonunu gösterdiği rapor edilmiştir (Carneiro et al. 2019).

Başka bir çalışmada ise Venezuela'dan *Frieseomelitta*, *Melipona* ve *Tetragonisca* türlerinin arı ekmeği etanolik özleri araştırılmıştır. Bunların *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkiler sergilediği ancak *Escherichia coli*'ye karşı etkili olmadıkları tespit edildi. Ayrıca antibakteriyel aktivitelerin, fenolik içerikle ilişkili olduğu doğrulanmıştır (Sulbarán-Mora et al. 2018).

2.2. Antioksidan Etkisi

Fenolik bileşikler; meyvelerde, sebzelerde, çayda, şifalı bitkilerde ve uçucu yağlarda bulunabilen en önemli doğal antioksidanlardan biridir. Antioksidanlar; DNA, protein ve lipit üzerinde moleküler hasara neden olan aşırı üretilen serbest radikalleri veya reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırır. Dolayısıyla antioksidanlar; kanser ve iltihaplanma gibi hastalıkların başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir. Arı ekmeği; fenolik bileşikler ve C vitamini gibi antioksidan bileşikler içermektedir. Bu nedenle arı ekmeğinin serbest radikalleri ortadan kaldırma yeteneği bulunmaktadır. Ayrıca arı ekmeği, *in vitro* çalışmalarda kullanılarak

antioksidan aktivitesi Malezya, Brezilya, Venezuela ve Avustralya'da belgelenmiştir (Reuter et al. 2011).

Bir bitki ekstraktı'nın antioksidan aktivitesini değerlendirmek için çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bunlardan 2,2,-di-fenil-2-pikril-hidrazil (DPPH); basitliği, maliyet etkinliği ve hızlılığı nedeniyle uygulanan en yaygın *in vitro* yöntemdir. Ancak fitokimyasalların karmaşıklığı nedeniyle ikiden fazla *in vitro* model kullanılarak değerlendirme yapılması daha çok tercih edilir. Bu nedenle arı ekmeğinin antioksidan aktivitesi, diğer antioksidan analizlerle birlikte DPPH aktivitesine dayalı olarak değerlendirilir (Aktaş ve Yahyazadeh, 2022).

Antioksidan aktivite solvent ekstraksiyonundan da etkilenebilir. Örneğin, *H. itama* arı ekmeğinden elde edilen etanolik ekstraktın antioksidan aktiviteleri DPPH ve 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) kullanılarak belirlenebilir. Etanollü ekstrakt, heksanoik ekstraktla karşılaştırıldığında daha yüksek DPPH ve FRAP radikal temizleme aktivitesine (sırasıyla 93,60 ve 97,95) sahip olduğu tespit edilmiştir (Akhir et al. 2018).

Bu konudaki çalışmalara göre arı ekmeğindeki antioksidan aktiviteler aynı zamanda arı türlerine göre değişiklik göstermektedir. *Trigona* türleri arasında karşılaştırma yapan bir çalışmaya göre, en yüksek DPPH inhibisyonuna (IC₅₀/0,86 mg/mL) sahip *Trigona thoracica* arı ekmeği, ardından *Trigona apicalis* (IC₅₀/1,05 mg/mL) ve *Trigona itama* (IC₅₀/3,24 mg/mL) olduğu rapor edilmiştir. Bunların yanı sıra arı ekmeği'nin antioksidan yeteneği fenolik bileşiklere göre belirlenir.

Ayrıca bu antioksidan aktivite, polen'in toplandığı yıla, botanik kökenine ve depolama süresine de bağlıdır (Hudz et al. 2017).

2.3. Antidiyabetik Etkisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 2016 yılında 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu ve bunların 650 milyonunun obez olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda arı ekmeği'nin de dahil olduğu çok çeşitli doğal ürünler obeziteyle mücadele etme yetenekleri açısından değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir (Gür ve Aktaş, 2022).

Yapılan çalışmalarda *Heterotrigona itama* arı ekmeği'nin; Lee obezite indeksini, toplam kolesterolü (TC), düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL), yağ asidi sentaz (FAS) aktivitesini, aterosjenik indeksini, oksitlenmiş LDL'yi (oxLDL) ve malondialdehid (MDA) düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu arı ekmeği'nin; yüksek yağlı diyet (HFD) kaynaklı obez sıçanlarda aortik antioksidan enzim aktivitelerini (süperoksit dismutaz (SOD) ve glutasyon peroksidaz (GPx)) önemli ölçüde arttırdığı da rapor edilmiştir. Aynı zamanda aort görüntüleri sonucu, arı ekmeği ile desteklenen obez sıçanlarda daha küçük adiposit boyutları ve aterosklerotik plak bulunmadığı da doğrulanmıştır (Othman et al. 2020).

Başka bir araştırmada ise arı ekmeği'nin obezite kaynaklı böbrek patolojisi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlarda 0,5 g/kg *H. itama* arı ekmeği'nin, HFD obez sıçanların böbreğinde oksidatif stresi, inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonlarını ve bax aracılı proapoptotik

durumu azalttığı rapor edilmiştir. Bu nedenle arı ekmeği'nin, obezitenin neden olduğu böbrek patolojisini zayıflattığı da belirtilmiştir (Eleazu et al. 2020).

2.4. Anti-inflamatuar Etkisi

Arı ekmeği ekstraktı'nın çok sayıda çalışma sonucunda iltihabı azaltma yeteneğine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu konuda yapılan iki ayrı çalışmada *Melipona fasciculata* ve *Scaptotrigona affinis postica* etanolik arı ekmeği ekstraktları, indüklenmiş ödemli fare modelinde uygulanmıştır. Bu çalışmalarda anti-inflamatuar tepkilerin zamandan ve dozdan bağımsız oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca daha ileri analizlerde ise fenolik bileşiklerin; histamin salınımını engelleme ve prostaglandin sentezini azaltma yönünde bir mekanizmaya sahip olduğu belirlenmiştir (Lopes et al. 2019).

2.5. Antinosiseptif Etkisi

Arı ekmeği ekstresi, antinosiseptif aktivitesi sayesinde ağrı tespitini engelleme özelliğine sahiptir. İki farklı türün (*Melipona fasciculata* ve *Scaptotrigona affinis postica*) arı ekmeği etanolik ekstraktı ağrı çeken fareler üzerinde *in vivo* çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda *Melipona fasciculata* arı ekmeği ekstraktı'nın (500 mg/kg), asetik asit maruziyetine maruz kalan farelerde karın kasılmalarını indometazinden daha iyi azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca formalin testi, farelerde ısırma/yalama süresini azaltmada arı ekmeği ekstraktı'nın indometazinkine benzer etkinliğini kanıtlamıştır (Lopes et al. 2020).

Farklı bir çalışmada ise *Scaptotrigona affinis postica* etanolik ekstraktı daha düşük dozajda (250 mg/kg) kullanılarak antinosiseptif aktivitesi araştırılmıştır. Arı ekmeği tedavisi, asetik asit kıvrınma testinde indometazine benzer etki göstermiştir. Diğer taraftan arı ekmeği, formalin testinde ilaçtan önemli ölçüde daha iyi ($p < 0.005$) olduğu görülmüştür. Bu faaliyetlerden polifenollerin ve flavonoidlerin varlığının sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Ngalimat et al. 2020).

2.6. Arı Ekmeğinin Mikrobiyolojik Özellikleri

Arı poleni'nin laktik asit fermantasyonu yoluyla arı ekmeğine dönüşümü mikrobiyal etkiyle bağlantılıdır. Arı ekmeği'nin besin değerini arttırmak için mikrobiyal fermantasyona uğradığı varsayılmaktadır. Bu teori "Arı ekmeği olgunlaşması" hipotezi olarak adlandırılmaktadır. 1990'lı yılların ortalarından beri öne sürülen ancak son zamanlarda tartışılmaya başlanan bir fikir olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra arı ekmeğinden mikropların izolasyonu ve tanımlanması geniş çapta rapor edilmiştir. Ancak bunların arı ekosistemine yönelik işlevsel özellikleri ve endüstriyel uygulama potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bal arısı ekmeğinden elde edilen bazı laktik asit bakterileri (LAB), gıda kaynaklı patojenler *Aspergillus niger*, *Zygosaccharomyces rouxii* ve *Candida* türlerine karşı antifungal aktivite sergilemektedir. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise *Heterotrigona itama* arı ekmeğinden enzim ve antimikrobiyal üreten özelliklere sahip *Bacillus* türleri tanımlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bazı arı türlerinden *in vitro* probiyotik potansiyeli olan laktik asit bakterileri izole edilmiştir. Bu

durum, arı ekmeğinden elde edilen faydalı mikropların gıda endüstrisinde uygulanmasına yönelik çalışmaları teşvik etmek için bir temel sağlamaktadır (Mohammad et al. 2020).

BÖLÜM 3

BALMUMU

GİRİŞ

Balmumu, peteklerin yapısını oluşturmak için kullanılan maddedir. Arılar, balmumu'nu balı depolayacakları petekleri oluşturmak için salgırlar. Balmumu, zengin hidrofobik koruyucu özellikleri sayesinde kozmetikte, vücut ürünlerinde ve gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Ayrıca balmumu peynirin olgunlaştırılmasında ve ürünlere parlaklık verme işleminde gıda katkı maddesi (E901) olarak da kullanılmaktadır. Balmumu'nun tedavi edici özellikleri sayesinde morlukların, iltihapların ve yanıkların iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Aktas ve Gur, 2021).

1. BALMUMU

Doğada mum üreten bazı böcekler bulunmaktadır. Bunlar arasında arıların ürettiği balmumu insanlar tarafından daha çok beğenilip kullanılmaktadır. En çok kullanılan mum olan balmumu, insanlar tarafından yetiştirilen *Apis mellifera* ve *Apis cerana* türlerinden üretilmektedir. Dolayısıyla kullanım alanı geniş olan bu arı ürününe ulaşım daha kolay olmaktadır. Balmumu, genç işçi arıların (12-18 günlük) karınlarındaki özel balmumu bezleri tarafından sıvı halde salgılanan karmaşık bir üründür. Ayrıca balmumu havayla temas ettiğinde pullar halinde katılaşır. Arılar; polen ve propolis kullanarak

çeneleriyle model oluşturup petekleri inşa ederler (Kaluza et al. 2016). Kısacası balmumu, işçi arıların karınlarındaki balmumu üreten bezlerden doğal olarak oluşan bir salgıdır. Balmumu; arının coğrafi konumuna, beslenmesine, mevsimselliğine ve çevresel etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Ayrıca bu etkenler; balmumu'nun bileşimini, rengini ve katkı maddelerini de etkiler. Genellikle balmumu, arılar tarafından petek hücreleri inşa etmek için kullanılmaktadır. Bu madde genellikle en fazla ilkbahar sonlarında koloni büyüme evresinde üretilir. Balmumu, bal şekerlerinden başlayarak sentezlenir ve kovan inşası için uygun kristal bir yapıya sahiptir. Balmumu'nun kimyasal bileşiminde heptakosan, nonakosan, hentriakontan, pentakosan ve trikosan olan hidrokarbonlarını, serbest yağ asitlerini ve serbest yağ alkollerini ve doğrusal mum monoesterlerini içermektedir. Ayrıca balmumu; palmitik, 15-hidroksipalmitik ve oleik asitlerden türetilen hidroksimonoesterleri ve 15-hidroksipalmitik asiti ve diolleri içeren kompleks mum esterlerini de bulundurmaktadır. Literatürde balmumunda yaklaşık 50 aroma bileşeni bildirilmiştir. Ester/asit oranı, farklı farmakopeler tarafından balmumu karakterizasyonu için önemlidir. Bu oran genellikle Avrupa'da daha düşük (3-4) ve Asya balmumunda daha yüksek (8-9) olduğu tespit edilmiştir (Tutun et al., 2019; Bilgic et al. 2018a).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne (EFSA) göre, “balmumu, işçi bal arısı tarafından üretilen doymuş ve doymamış doğrusal ve kompleks monoesterler, hidrokarbonlar, serbest yağ asitleri, serbest yağ alkolleri ve diğer küçük maddelerin karmaşık bir karışımıdır”. Ayrıca

balmumunda 300'den fazla ayrı bileşenin bulunduğu bildirilmiştir. Aynı tür için, balmumu bileşenleri oldukça sabit oranlarda küçük değişiklikler içerdiği tespit edilmiştir (Münstedt and Bogdanov, 2009; Gür ve Bilgiç, 2023).

Diğer taraftan balmumu kullanımı antik ve modern zamanlarda çok sayıda farklı amaç için benimsenmiştir. Balmumunu; Mısırlılar, Yunanlılar, Romalılar ve Çinliler mumlar elde etmek, mumyalama uygulamaları ve tıbbi amaçlar için kullanmışlardır. Günümüzde ticari olarak temin edilen balmumu; farklı mumlarının üretiminde, vernik ve cila gibi son ürünlerin üretiminde, ilaç geliştirmede ve kozmetiklerde kullanılmaktadır. Ayrıca balmumu; gıda endüstrisinde, farklı endüstriyel ürünlerde ve işlemlerde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Farmasötik preparatlarda koyulaştırıcı, bağlayıcı, ilaç taşıyıcı ve salınım geciktirici olarak rol oynamaktadır (Fratini et al. 2016).

Arı tarafından salgılanan saf balmumu, beyaza yakın bir renktedir. Balmumu; bal ve polenle temas ettikten sonra değişken yoğunlukta sarımsı bir renk alabilir. Ayrıca balmumu yaklaşık dört yıl sonra içinde koza bulunduğu için kahverengiye döner. Bunun yanı sıra balmumu, arıların asit ve mide özusunun etkisine dayanıklı, suda ve soğuk alkolde çözünmez, kaynayan alkolde kısmen çözünür, kloroformda, karbon disülfürde ve sıcak terebentin esansında ise tamamen çözünür. Mum kaynar alkolle muamele edildiğinde eriyen kısmı, serbest veya az miktarda melisik asitle karışmış kerotik asit oluşturur. Mum'un erimeyen kısımları ise az miktarda palmitik ve stearik asit eter

bileşikleri ile karışmış eter-melisil palmitik oluştururlar. Ayrıca mum'un 15 °C'deki yoğunluğu yaklaşık 0,960 kg/m³ ila 0,970 kg/m³'tür. Mumlar, 63,5 °C ile 64,5 °C arasındaki sıcaklıklarda erirler. Kuru damıtmaya tabi tutulan mumlar, balmumu yağı adı verilen tereyağımsı bir kütleye dönüşümü gerçekleşir. Balmumu, balın kovanlardan alınmasından sonra peteklerin eritilmesiyle elde edilir. Petekler buhar veya kaynar su kullanılarak eritilir. Basınçlı filtrasyondan sonra elde edilen balmumuna sarı balmumu denir. İşlem sırasında, belirli safsızlıkları gidermek için aktif karbon veya diatomlu toprak kullanılmaktadır. Sarı balmumu üzerinde, doğal pigmentleri güneş ışığına, aktif karbona, diatomlu toprağa ve diğer toprak veya peroksitlere maruz bırakarak ağartma prosedürü ile beyaz balmumu üretimi gerçekleşir (Bogdanov, 2004).

Balmumu'nun işlenmesi genellikle gaz kromatografisi ve kütle spektrometrisi teknikleri ile gerçekleştirilir. Dinamik kimyasal özellikleri nedeniyle balmumu; oda sıcaklığında katı halde, ısı uygulandığında ise sıvı halde şekil alır. Yapısal olarak alkanlar, alkenler, serbest yağ asitleri, monoesterler, diesterler ve hidroksi-monoesterler, bu hidrofobik bileşiği (balmumu) cilt bakım ürünlerinde tıkaçıcı, yumuşatıcı ve nemlendirici olarak kullanışlı hale getirir. Genellikle balmumuna propolis karıştırılır. Propolis, fenolik asitler, esterler, flavonoidler ve aromatik bileşiklerden oluşur. Yüksek düzeyde propolis içeren balmumu, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar özellikler sağlamaya yardımcı olur (Ravelo et al. 2011).

Balmumu; yenilebilir film ve kaplamalar oluşturmak için uygun olan süperhidrofobik bir malzemedir. Arılar çoğunlukla insanlar tarafından yetiştirilmektedir. Bu durumda bir doğal ürün olan balmumuna ulaşımı da kolaylaştırmaktadır. Asya'da yetişen *A. indica*, *A. dorsata* ve *A. florea* türleri de ticari balmumu kaynakları olarak bilinmektedir. Bu balmumuna Doğu Hindistan balmumu veya Ghedda balmumu denir. Bombus arılarından elde edilen balmumu'nun erime noktası 35-45 °C'dir. Bu ısı derecesi bal arısı mumundan yaklaşık 25 °C daha düşüktür. Dolayısıyla hidroliz sırasında uzun zincirli alkoller oluşur. Öte yandan iğnesiz arılardan elde edilen mum genellikle bal arısı mumundan daha fazla propolis taşır (Crane, 1992).

Balmumu'nun film oluşturucu bir madde olmasının yanı sıra yara iyileştirici, anti-stres, anti-inflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteler gibi çeşitli terapötik özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca balmumu; uzun zincirli hidrokarbonlar, yağ asitleri, alkoller, serbest asitler ve esterler de dahil olmak üzere çok sayıda farklı bileşen içeren karmaşık bir hidrofobik malzemedir. Bu doğal ürün yaklaşık 63-65 °C gibi düşük bir erime noktasına sahiptir. Aynı zamanda bu ürün suda ve soğuk alkolde çözünmez ve sarımsı bir görünüme sahiptir. Balmumu'nun süperhidrofobik yapısı, mevcut karbonların %95'inden fazlasını oluşturan iç zincir metilen [int-(CH₂)] karbonlarından kaynaklanmaktadır (Reshmi et al. 2017).

Balmumu kaplamaları; gıda güvenliği ve sürdürülebilirliği için önemli bir sorun olan gıda israfını azaltmada büyük bir potansiyele sahiptir. Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) göre, dünyada üretilen gıdanın

yaklaşık %14'ü perakende seviyesine ulaşmadan önce hasat sonrası kaybolmaktadır. Meyveler soğutulduğunda bile doğası gereği bozulma ihtimali bulunmaktadır. Taze meyvelerin yaklaşık %20-30'unun aşırı olgunlaşma nedeniyle hasattan sonra kaybolduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, bu ürünlerin depolama ömrünü uzatmak için sürdürülebilir, çevre dostu ve uygun maliyetli yaklaşımlar geliştirmeye büyük ilgi duyulmaktadır. Doğal balmumu bazlı kaplamalar, bu çabuk bozulan gıda maddelerinin hasat sonrası kalitesini etkili bir şekilde koruyabilir ve depolama ömürlerini arttırabilir (Trinh et al. 2022).

1.1. Balmumu'nun Bileşimi

Balmumu; hidrokarbonlar, serbest yağ asitleri, yağ asitleri, yağ alkolü'nün esterleri, diesterler ve ekzojen maddelerin dahil olduğu 300'den fazla bileşenden meydana gelen karmaşık bir karışımdır. Balmumu bileşimi şunlardır: baskın zincir uzunluğu C27-C33 olan hidrokarbonlar (%12-16), esas olarak heptakosan, nonakosan, hentriakontan, pentakosan ve trikosa, zincir uzunluğu C24-C32 olan serbest yağ asitleri (%12-14), C28-C35 serbest yağ alkolleri (%1 civarı), esas olarak palmitik, 15-hidroksipalmitik ve oleik asitlerden türetilen zincir uzunlukları genellikle C40-C48 olan doğrusal mum monoesterleri ve hidroksimonoesterleri (%35-%45), hidroksil grupları aracılığıyla başka bir yağ asidi molekülüne bağlı olan 15-hidroksipalmitik asit veya dioller içeren kompleks mum esterleri (%15-%27), propolis, polen, çiçek bileşeni faktörlerinin küçük parçaları ve kirliliğin kalıntıları olan ekzojen maddeler. Balmumu'nun bileşenleri

arasında mineraller (Ca, Fe, Mn, P, Cu, K, Na ve Zn) ve vitaminler (A, B6, B4 ve B1) yer almaktadır (Puleo, 1991; Tanbek et al. 2017).

Arıların farklı familyalara ve ırklara sahip olmaları nedeniyle balmumu bileşenleri farklılıklar gösterebilir. Dolayısıyla balmumu üretimi, arı genetiği ve beslenmesiyle yakından ilişkili olduğu görülmektedir (Buchwar et al. 2006).

1.2. Balmumunun Farmasötik ve Geleneksel Kullanımı

Balmumu'nun "ilaç" amaçlı kullanımı eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Ebers Papirüsü'nde (M.Ö. 1550) bildirilenlere göre balmumu; tıkaçları çekmeye, yanıkları ve yaraları tedavi etmeye ve eklem ağrılarını yatıştırmaya yardımcı olan merhem ve kremlerin hazırlanmasında kullanılan birçok tarifi ana maddesiydi. Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat ise iltihaplı bademcik durumunda balmumu kullanımını önermiştir. Antik Roma'da doktorlar; yanık, yara, kesik, çürük ve kırıkların tedavisi için zeytinyağı, balmumu ve gül suyu içeren bir krem uygulamışlardır. Literatürde bu krem soğuk krem olarak bilinmektedir. M.Ö. 150 yılında büyük Yunan hekimi Galen tarafından ilk kozmetik krem keşfedilmiştir. Bu kozmetik; balmumu, zeytinyağı ve su (gül suyu) emülsiyonundan oluşan bileşenlerden oluşmaktaydı. Balmumu, Madhuchishtha adıyla bilinen eski ve geleneksel Hint tıbbı olan Ayurveda tıbbında da önemli bir rol oynamaktadır. Batı ülkelerinde ilaçlarla birlikte kullanılabilir, hatta ilaçların yerine geçebilecek doğal ürünlerin arayışı, Ayurvedik tıbbın yeniden keşfedilmesine yol açmıştır (Patwardhan, 2014).

Madhuchishtha (balmumu), sıyrıklardan veya topikal uygulama ile yanıklardan kaynaklanan yaraların bakımı için kullanılmaktadır. Özellikle topuk çatlamlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı raporlar, Madhuchishtha'nın Madhu (Bal) veya Guda (şeker) veya Taila (Yağ) gibi diğer doğal ürünlerle veya karışımlarla birlikte kullanıldığını vurgulamaktadır. Günümüzde de balmumu yaygın olarak incelenmekte ve insan tıbbında kullanılmaktadır (Dnyandeo and Manda, 2014).

Balmumu'nun nutrasötik, farmakolojik ve gıda işleme kullanımları ile ilgili olarak farmakope standartları bulunmaktadır. Ayrıca bu arı ürünü şekerlemelerde sırlama maddesi olarak da kullanılmaktadır. Bu nedenle, birçok kaliteli fırın ürünü balmumu ile kaplanmıştır. Ayrıca, balmumu; bazı meyve türlerinin korunmasında ve gıda takviyelerinde renk taşıyıcısı olarak kullanımına izin verilmektedir. Tıpta, M.Ö. ikinci yüzyıldan beri kullanılan balmumu; hapları kaplamak, yutulmayı kolaylaştırmak ve çözünmeyi geciktirmek için kullanılmıştır. Balmumu bazı ilaçlarla karışım halinde hazırlandığında, zamanla salınan bir mekanizma olarak işlev görebilir. Bunun yanı sıra balmumu; yanıkların, apselerin, yaraların ve diş sorunlarının tedavisinde de kullanımı belgelenmiştir (Talens and Krochta, 2005; Bilgic ve Armagan, 2020).

1.3. Balmumu'nun Antimikrobiyal Aktivitesi

Son yıllarda doğal ürünlerin ve özellikle arı ürünlerinin antimikrobiyal etkinliği giderek önem kazanmaktadır. Ham balmumu'nun çeşitli bakteri suşlarına ve *Candida albicans* (*C. albicans*) mayasına karşı

antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda balmumu nümunesinin Gram pozitif bakterilerden, özellikle *S. aureus* ATCC25923'e (7 mm), *Streptococcus epidermidis* ATCC12228'e (6,5 mm) ve *Streptococcus pyogenes* ATCC19615'e (6,5 mm) karşı etkili olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda balmumu nümunesinin Gram negatif bakterilerden, özellikle *Bacillus subtilis* ATCC27853 (*B. subtilis* ATCC27853) (7 mm), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 (4 mm), *Escherichia coli* ATCC25922 (*E. coli* ATCC25922)'ye karşı etkili olduğu da tespit edilmiştir. Diğer taraftan balmumu numunesinin *C. albicans* NCTC2708'e (20 mm) karşı belirli bir inhibe edici etki gösterdiği; fakat *Salmonella typhimurium* ATCC14028 ve *Proteus mirabilis* ATCC14153'e karşı hiçbir etkide bulunmadığı tespit edilmiştir (Ghanem, 2011).

Balmumu'nun antimikrobiyal özellikleri eski çağlardan beri kabul edilmektedir. Aynı zamanda, balmumu'nun antik Avrupada ve Asyada geleneksel ilaçlara dahil edildiği belirtilmektedir. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalarda balmumu karışımlarının antimikrobiyal özellikleri de değerlendirilmiştir. Bu karışımlarda bal, zeytinyağı ve balmumu kullanılmıştır. Çalışmalarda karışımının mikrobiyom disbiyozu ile ilişkili çeşitli dermatolojik durumlar üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Karışımın pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis ve tinea faciei'nin tedavisindeki etkinliği antimikrobiyal etkilerle ilişkilendirilmektedir (Al-Waili, 2004).

Koruyucu etkileri nedeniyle balmumu eski Mısırlılar ve Persler tarafından mumyalama uygulamalarında ve eski Romalılar tarafından

ölüm maskelerini modelleme çalışmalarında kullanılmıştır. Literatürde balmumu ham özütü'nün *S. aureus*, *Salmonella enterica*, *C. albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca balmumu'nun metanol ve etanol özütleri için patojenik bakterilere ve mikroskobik mantarlara karşı etkileri bildirilmiştir. Bu tür etkiler kısmen bitki kökenli balmumu bileşiklerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Kacániová et al. 2012).

1.4. Balmumu'nun Dermatolojik Etkileri

Balmumu; iltihaplanma, morarma, yanıklar ve çatlamış topuklar için önemli bir Ayurvedik çare olarak bilinmektedir. Literatürde eklem ağrısı, yaralar ve yanıklar için kullanılan balmumu bazlı merhemler; Ebers Papirüsü'nde (M.Ö. 3500), Yunan-Romalı hekim Galen'de (M.Ö. 2150) ve geleneksel Çin tıbbının eski metinlerinde (M.Ö. 2100-2200) bildirilmiştir. Çok düşük tahriş edici ve komedojenik etkileri nedeniyle balmumu, modern kozmetik ve makyaj ürünlerinde koyulaştırıcı, yumuşatıcı ve emülgatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Rit and Behrer 1999).

Cildin birçok işlevinden biri de güneş ışınları ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi dış çevresel tahriş edici etkenlere karşı koruma sağlamaktır. Balmumu, etkili bir tıkaçıcı olup cildin yüzeyinde bir film oluşturarak birçok dış tahriş ediciye karşı koruma sağlar. Yapılan çalışmalara göre balmumu içeren nemlendiricilerin cilt durumunu iyileştirmede ve cilt bariyer bütünlüğünü korumada etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca balmumu içeren formülasyonların hem tahriş edici kontakt dermatit durumunda hem de sağlıklı gönüllülerde cilt

bariyer bütünlüğünün korunmasındaki klinik yararlılığı ortaya konulmaktadır (Souza et al. 2017).

Klinik deneylerden elde edilen bulgulara göre balmumu ile birlikte başka malzemelerle elde edilen karışımlar, atopik dermatit ve sedef hastalığı gibi yaygın cilt rahatsızlıklarının tedavisinde doğal malzemelerin kullanımını ön plana çıkarmaktadır. Başka bir çalışmada ise pişik dermatiti olan bebeklerde bal (%50), zeytinyağı (%29) ve balmumu (%21) içeren bir karışım test edilmiştir. Bu çalışmanın sonunda katılımcılarda önemli ölçüde hafif veya hiç pişik dermatiti görülmemiştir. Ayrıca, karışımın anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı semptomatik iyileşmeler de kaydedilmiştir. Ayrıca, *C. albicans* başlangıçta pozitif çıkan dört hastanın ikisinde ortadan kalktığı da tespit edilmiştir (Al-Waili, 2005).

1.5. Balmumu'nun Yanıklarda Kullanımı

Balmumu'nun cilt bariyerini onarması ve korumasının yanı sıra yanık tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Yanıkları tedavi etmek için balmumu'nun farmasötik kullanımı ve birçok merhem ana bileşeni olması eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Ayrıca balmumu; eski Roma ve Ayurveda tıbbında yaygın olarak kullanılmıştır (Al-Waili, 2005).

Bu konuda köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ikinci derece yanıkların tedavisinde bal, balmumu ve zeytinyağı karışımının etkinliği değerlendirilmiştir. Karışıma antibakteriyel özellikleri nedeniyle balmumu eklenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre balmumu karışımının uygulandığı grupta yara kontraksiyonunun daha fazla

olduğu, yaranın tamamen iyileşmesi için geçen sürenin ise önemli ölçüde kısaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, diğer gruplara kıyasla balmumu karışımının uygulandığı grupta daha az eksüda ve inflamatuvar reaksiyon gözlemlenmiştir (Moustafa and Atiba, 2015).

Benzer şekilde yanıklar üzerinde balmumu içeren bir maddenin etkinliğini değerlendiren başka bir hayvan çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmada ise kalsiyum hidroksit tozu, balmumu ve susam yağı içeren bir karışım olan kireç merhemi uygulandıktan sonra sıçanlarda ikinci derece yanık yaralarının kapanma oranını ve neovaskülarizasyonu değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kireç merhemi uygulanan grupta yara kapanma oranının, neovaskülarizasyonun ve kollajen oluşumunun arttığı tespit edilmiştir (Ebrahimpour et al. 2020; Bilgic et al. 2023b).

Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalarda, hem hayvan modellerinde hem de insan deneklerinde ikinci derece yanıklardan sonra balmumu içeren ürünlerin kullanımının yara iyileşmesinde etkili olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca balmumu'nun yanık sonrası kaşıntı semptomlarını hafiflettiği, kaşıntıyı azalttığı ve kaşıntının tekrarlanma süresini uzattığı da rapor edilmiştir. Literatürde balmumu içeren karışımların; yara kontraksiyonunu, neovaskülarizasyonu, keratinizasyonu ve fibroblast aktivitesini etkili bir şekilde arttırabileceği doğrulanmıştır. Bunun yanı sıra balmumu'nun; eksüdasyon ve inflamasyonu, epitelizasyon başlama süresini ve ortalama ağrı skorlarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca balmumu'nun

yanık sonrası kaşıntıyı hafiflettiği de rapor edilmiştir (Lewis et al. 2012).

1.6. Balmumu'nun Kozmetiklerdeki Rolü

Balmumu, kozmetik üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle oklüzyonlarda koyulaştırıcı olarak balmumu'nun kullanıldığı görülmektedir. Boraks gibi bir bileşenle birleştirildiğinde ise balmumu bir emülgatör olarak işlev görür. Kozmetik amaçlı kullanıma hazır hale getirmek için bal peteklerden çıkarılır. Daha sonra mum eritilir ve buhar bazlı ekstraksiyon yoluyla saflaştırılır. Balmumu bir kozmetik ürününün fiziksel özelliklerini değiştirmek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda balmumu'nun; ruj yapımında parlaklığı ve sertliği arttırdığı, rengi ve duyuşsal özellikleri geliştirdiği ve uygulama özelliklerini iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca balmumu; elastikiyet, esneklik sağlamak ve cilt yapışkanlığını artırmak için sertleştirici olarak kullanılmaktadır. Balmumu'nun tahriş edici olmadığı ve antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerine ek olarak genellikle düşük bir komedojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Fulton, 1989).

1.7. Balmumu'nun Alerjilere Karşı Etkisi

Balmumu genellikle tahriş edici olarak kabul edilmez. Balmumu'nun gözenekleri tıkayarak siyah nokta oluşturma potansiyeli oldukça düşük bir ihtimaldir. Ayrıca literatürde balmumuna karşı temas alerjisinin, kullanım kapsamına göre oldukça nadir olduğu da ileri sürülmektedir. Arılardan elde edilen birçok ürün arasında balmumu'nun en az alerjenik

olduğu bilinmektedir. Balmumu içeren ürünlere karşı alerjik reaksiyon bildirimleri, propolis veya reçineler gibi diğer ürünlerle kontaminasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle arıcılardaki mesleki dermatit vakalarının balmumundaki kavak reçinelerinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Nyman et al. 2019).

1.8. Balmumu'nun Antiviral Aktivitesi

Bu konuda yapılmış bir çalışmada dört farklı balmumu özütünün ve arı zehrinin tek başına ve kombinasyon halinde DNA (Adeno-7 virüsü) ve RNA (Rift vadisi ateşi virüsü) virüslerine karşı antiviral potansiyelleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, siyah balmumu'nun aseton özütü (10)/mL'lik bir tükenme titresiyile güçlü bir antiviral aktivite göstermiştir. Ayrıca siyah balmumu'nun etanol özütü de orta düzeyde aktivite göstermiştir (Hassan et al. 2015; Bilgic et al. 2018b).

1.9. Balmumu'nun İzin Verilen Gıda Kullanımı ve Güvenlik Yönleri

Balmumu; düşük suda çözünürlüğe, iyi kimyasal kararlılığa ve düşük bir erime noktasına sahip olması onun gıda endüstrisinde işlevsel bir malzeme olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca balmumu'nun kullanılabileceği uygulama yelpazesi her ülkenin veya ekonomik bölgenin özel düzenlemelerine bağlıdır. Balmumu, Avrupa Birliği'nde hayvansal bir yan ürün olarak kabul edilir. Avrupa Birliği'nde onaylı bir gıda katkı maddesidir ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından genel olarak güvenli (GRAS) statüsü verilmiştir (21CFR184, 1973). Avrupa Birliği'nde balmumu (E901); şekerlemelerde (çikolata hariç), fırın

ürünlerinde, kahve çekirdeklerinde, atıştırılmalıklarda ve kuruyemişlerde görünümü iyileştirmek amacıyla kullanılırken taze meyvelerde (örneğin elma, kavun, turunçgiller, armut ve şeftali) ise yüzey işlemlerini düzenlemek için izin verilmektedir. ABD’de balmumu’nun (beyaz ve sarı); yağlayıcı, adjuvan ve tatlandırıcı madde ve yüzey bitirme bileşeni olarak kullanılmasına izin verilmektedir. Bunun yanı sıra eğer balmumu gıdalarda kullanılacaksa, kullanılan seviyelerin iyi üretim uygulamalarına uygun olması gerekir. Bu doğal ürünün, gıdalarda standart kullanım seviyeleri yumuşak şekerlerde %0,1, sakızlarda %0,065, sert şekerlerde %0,04, kremalar ve şekerlemelerde %0,005 ve diğer gıda gruplarında %0,002 veya daha az olmalıdır. FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi’nin (JECFA) 65. toplantısında, balmumu’nun uzun süredir kullanılması ve ana bileşenlerinin toksisitesinin olmaması nedeniyle güvenlik konusunda endişe yaratacak diyet maruziyetine yol açmayacağı belirtilmiştir (Zhang et al. 2022).

1.10. Balmumu Bazlı Yenilebilir Filmler ve Kaplamalar

Yenilebilir film ve kaplamaların üretiminde proteinler ve polisakkaritler gibi film oluşturan biyopolimerlerin kullanımına büyük ilgi duyulmaktadır. Ancak birçok biyopolimerin yüksek hidrofilite özelliğinden dolayı gıda ambalaj malzemesi olarak uygulanması kısıtlanmaktadır. Bu kısıtlanmanın nedeni, zayıf nem bariyeri özelliklerine sahip olmaları ve suyla temas ettiklerinde çözünme eğilimine girmeleridir. Genellikle bu sınırlamalar, yenilebilir mumlar

gibi filmlerin veya kaplamaların içine süperhidrofobik lipitler eklenerek aşılabilir (Zhang et al. 2020).

1.11. Balmumu Bazlı Emülsiyon ve Karışım Filmleri

Balmumu gibi lipitler; laminasyon, kaplama ve yağ-su emülsiyonunda dispersiyon gibi farklı yaklaşımlarla protein ve polisakkarit film matrislerine iyi bir şekilde entegre edilmiştir. Bir yağ-su emülsiyonu; eritilmiş balmumu, su ve uygun bir emülgatörün karıştırılmasıyla oluşturulabilir. Bu emülsiyon daha sonra film oluşturan biyopolimerlerle karıştırılabilir. Alternatif olarak, eritilmiş balmumu doğrudan film oluşturan biyopolimer çözeltisiyle veya daha sonra bir yağ-su emülsiyonu oluşturmak üzere karıştırılabilir. Bu tip emülsiyonlar, bir emülgatörle kaplanmış küçük balmumu damlacıklarından oluşur. Mum türü de filmlerin fizikokimyasal özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Bu bağlamda yapılmış bir çalışmada, ekstrüzyon üfleme ile üretilen nişasta/jelatin filmlerinin fizikokimyasal nitelikleri üzerinde üç doğal mumun (balmumu, candelilla mumu ve karnauba mumu) etkileri incelenmiştir. Nişasta/jelatin balmumu filmi en yüksek hidrofobisiteyi ($102,6^\circ$ temas açısı), en düşük su buharı geçirgenliği ve en güçlü termal kararlılığı göstermiştir. Bu durum, film matrisindeki küçük balmumu parçacıklarının iyi karışabilirliğini ve dağılılabirliğini göstermektedir (Cheng et al. 2023; Bilgic et al. 2017b).

1.12. Balmumu Tabanlı Biyonano Kompozit Filmler

Biyo-bazlı filmlerin birçok avantajına ve benzersiz özelliklerine nedeniyle bu malzemelerin pecto-bazlı olanlara göre daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Bunun yanı sıra bu ürünlerin; zayıf bariyer ve mekanik özellikleri, işleme zorlukları ve yüksek maliyetleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Son yirmi yılda yeni malzemeler, yani biyonano kompozitler (nano boyutlu dolguların minimum miktarıyla takviye edilmiş polimer matrisler), saf biyopolimerlere veya bunların kompozitlerine kıyasla bariyer, mekanik ve termal özellikler nedeniyle bu ürünlerde önemli gelişmeler olduğu görülmektedir. Genellikle takviye dolgu maddesi olarak kullanılan nanopartiküller arasında, düşük maliyetli ve bol miktarda bulunan doğal bir madde olan nanokil'in biyopolimerik matrislere eklenmesi, filmlerin fizikomekanik ve termal özelliklerinin artmasıyla sonuçlanmaktadır (Nasrin et al. 2020).

Güncel araştırmalar, hidrofobik özelliklere sahip balmumu'nun biyopolimerik filmlerin fiziko-mekanik özelliklerini geliştirirken biyoaktif bileşiklerin salınım profillerini ayarladığını göstermektedir. Bilimsel literatüre göre farklı miktarlarda balmumu ve biyopolimerler (örneğin, peynir altı suyu protein izolatu, jelatin, nişasta, agar, maltodekstrin, vb.) içeren karışımli yenilebilir filmler geliştirilmiş durumdadır. Ayrıca balmumu farklı alt tabakalarda da kullanılabilir ve üstün yapışma özellikleri gösterebilir. Bu durum esas olarak film yüzeyindeki mumsu tabakanın süperhidrofobik rolüne atfedilmiştir. Burada, psödo-çift katmanlı film kavramı, geliştirilmiş performanslara

sahip yenilikçi malzemeler tasarlamak/üretmek için yaratıcı bir yol olarak fark edilmiştir. Birçok çalışma, balmumundan yapılan kaplamaların depolama sırasında çeşitli meyvelerde (örneğin domates, çilek, mango, guava, erik, mandalina ve sapodilla) sertliği koruma, ağırlık kaybını ve çürüme sıklığını azaltma, solunumu kontrol etme, olgunlaşmayı geciktirme ve depolama ömrünü uzatma konusunda oldukça etkili olduğunu göstermiştir (Hosseini et al. 2021).

1.13. Balmumu'nun Pestisit Kontaminasyonu

Balmumu, işçi arıları tarafından gıda kaynaklarını depolamaya ve gelişim sırasında kuluçka barındırmaya hizmet eden altıgen hücrelerden oluşan yapılar inşa etmek için salgılanır. Ancak bu doğal ürünün lipofilik yapısı, (tau-)fluvalinat ve kumafos gibi bazı pestisitlerin birikmesine de olanak sağlar. Ayrıca bu maddeler balmumunda aynı anda yüksek miktarlarda bulunabilirler. Balmumunda bulunan coumaphos konsantrasyonu genellikle (tau-)fluvalinat konsantrasyonundan birkaç kat daha yüksek olabilir. Amitraz kalıcı olmasada balmumu'nun sık görülen bir kirleticisidir. Amitraz, bal arısı davranışını, öğrenmesini ve hafıza oluşumunu etkilemesi muhtemel bir formamidin akarisitidir. Ayrıca bu kimyasal, arıların çeşitli dokuları ve duyuşsal organlarıyla ilgili fizyolojik süreçleri etkileyebilir. Amitraz ve metabolitlerinin bal arılarının viral enfeksiyonlara tolerans gösterme yeteneği üzerinde olumsuz bir etkisi de gözlemlenmiştir (Aktas ve Ozgocmen, 2020).

Dünya sağlık örgütü sınıflandırmasına göre, amitraz insanlar için orta derecede tehlikelidir. Bu aktif madde Avrupa Birliği'nde birkaç yıldır

yetkilendirilmemektedir. ABD’de, Çevre Koruma Ajansı (EPA) amitrazın tarımda ve veterinerlik maddesi olarak kullanımına yetki vermesine rağmen arıcılıkta kullanımına yetki vermemektedir (Pohorecka et al. 2017).

Akarisitlerin yanı sıra, klorpirifos ve klorfenvinfos da mumda yaygın olarak bulunur. Klorpirifos, toprakta çok kalıcı olan ve bal arıları da dahil olmak üzere hedef dışı organizmaların geniş bir yelpazesi için potansiyel sağlık riski oluşturan geniş spektrumlu bir organofosfat insektisittir. Bu maddenin öldürücü olmayan dozlarının kronik tüketimi, memelilerin gelişimini bozabilir ve nörotoksik etkilere neden olabilir. Klorpirifos, dünya sağlık örgütü tarafından orta derecede tehlikeli olarak sınıflandırılmıştır. Klorfenvinfos ise kök sineklerini, kök kurtlarını ve diğer toprak zararlılarını kontrol etmek için kullanılan bir organofosfat insektisittir. Aynı zamanda endokrin bozucu, nörotoksin ve kolinesteraz inhibitörü olan bu aktif madde, nispeten düşük konsantrasyonlarda memeliler ve bal arıları da dahil olmak üzere diğer hedef dışı organizmalar için toksiktir. Ancak arıcılıkta akarisit olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer taraftan dünya sağlık örgütü, klorfenvinfosu insanlar için son derece tehlikeli olarak sınıflandırmaktadır. Hem klorpirifos hem de klorfenvinfos Avrupa Birliği’nde yasaklanmıştır. Ancak çevresel kalıcılıkları nedeniyle çok çeşitli gıda matrislerinde mevcuttur. Bildirilen veriler, balmumundaki klorpirifos konsantrasyonunun genellikle düşük olduğunu, klorfenvinfos konsantrasyonunun ise çeşitli çalışmalarda

1000 µg/kg'ı aştığı görülmektedir (Shimshoni et al. 2019; Gür et al. 2022).

Mevcut sonuçlar, belirli pestisitlerin bu kimyasalların kalıcılığı nedeniyle zamanla balmumunda biriktiğini göstermektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada, tedaviden altı ay sonra balmumunun tau-fluvalinat içeriğinin yaklaşık 5-10 kat arttığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise farklı İspanyol balmumu tiplerinin pestisit kalıntısı içeriği araştırıldı. Sonuçlara göre saf balmumu ve kaplamaların temel ve eski petek balmumundan daha az kirli olduğu bildirildi. Ayrıca kalıntı konsantrasyonu ay ve yıla göre değişmektedir. Bu nedenle hangi pestisit, bal arıları için potansiyel sağlık riski oluşturma olasılığının en yüksek olduğu konusunda genelleme yapmanın zorlaştığı görülmektedir. Başka bir çalışmaya göre filtrasyon, arıtım için etkili bir işlemdir. Bu bağlamda balmumunda yaygın olarak bulunan yağda çözünen maddeler olan klorfenvinfos, kumafos ve tau-fluvalinatın önemli ölçüde azaltılmasını sağlar (Luna et al. 2021; Bilgic et al. 2020).

Literatür verilerine göre, balmumunun özellikle yüksek konsantrasyonlarda koumafos, (tau-)fluvalinat ve amitraz gibi kovanla ilgili pestisitlerle yoğun şekilde kirlenme olasılığı yüksektir. Ayrıca, arılar bitki koruma ürünleriyle işlenmiş bitkilerin çiçeklerini yiyerek kovanlara kalıntılar sokabilirler. Bunun yanı sıra, eski balmumu peteklerini eritip tekrar kullanma yöntemi sıklıkla kullanılan bir geri dönüşüm tekniğidir. Bu durum balmumunda kalıntıların birikmesine yol açabilir. Ticari olarak satılan balmumu'nun büyük bir kısmı başta Hindistan ve Etiyopya olmak üzere gelişmekte olan ülkelere

gelmektedir. Bu ülkelerde pestisitlerin kullanımı Avrupa mevzuatı kapsamında düzenlenmediğinden, bu ülkelere gelen balmumu'nun AB'de izin verilmeyen pestisit aktif maddelerinin kalıntılarıyla kirlenme olasılığı daha yüksektir. Arıcılıkta yaygın olarak kullanılan akarisitler (tau-fluvalinat, kumafos ve amitraz) Avrupa Birliği'nde veteriner ilacı olarak ruhsatlandırılmıştır. Ancak amitraz ve kumafosun sahada kullanımı yasaktır. Balmumu peteklerinin pestisit kontaminasyonu, pestisitlerin gıda kaynaklarına (arı ekmeği, bal) ve yavrulara geçmesini kolaylaştırabileceğinden önemli bir araştırma alanıdır. Balmumu gıda, kozmetik ve ilaç sanayinde kullanılmaktadır. Bu nedenle insanların pestisitlere maruz kalmasının potansiyel kaynağı olabilir (Perugini et al. 2018).

BÖLÜM 4

ARI ZEHİRİ

GİRİŞ

Hymenoptera (zar kanatlılar) takımındaki böcekler biyolojik olarak aktif bileşen içeren bir savunma maddesine sahiptir. Özellikle, bal arılarından (*Apis mellifera*) elde edilen zehir, çeşitli hastalıklara karşı etkili olan birçok enzim ve peptit içerir. Farklı araştırma makalelerinde, arı zehrinin (doğrudan arı sokması veya enjekte edilebilir formda) *in vivo* veya *in vitro* olarak çeşitli komplikasyonları tedavi etmede kullanılmaktadır. Birçok rapor ve yayın, arı zehrinin ve bileşenlerinin anti-mikrobiyal, anti-protozoan, antikanser, anti-inflamatuar ve anti-artritik özellikler de dahil olmak üzere birden fazla biyolojik aktiviteye sahip olduğunu belirtmektedir. Dolayısıyla arı zehrinin veya fraksiyonlarının çeşitli hastalıkların tedavisinde ve ilaç toksisitelerine karşı koymada alternatif bir tedavi protokolü olduğu görülmektedir.

1. ARI ZEHİRİ

Apiterapi, çok sayıda hastalığın tedavisi için bal arısı ürünlerinin, özellikle de arı zehrinin kullanımına dayanan alternatif bir terapidir. Balın ve diğer arı ürünlerinin iyileştirici etkileri Veda, İncil ve kutsal Kuran gibi farklı dini kitaplarda belirtilmiştir. Ayrıca Kuran'da şu şekilde ifade edilmektedir: “Ve Rabbin arıya ilham etti. Dağlardan, ağaçlardan ve onların inşa ettikleri şeylerden kendine evler edin. Sonra

meyvelerin hepsinden ye ve Rabbinin sana koyduğu yollara uy. Karınlarından çeşitli renklerde bir içecek çıkar ki, onda bir toplum için şifa vardır. Şüphesiz bunda düşünen bir toplum için bir ibret vardır” (El-Banby, 1994).

Binlerce yıldır insanlar bal, propolis ve Avrupa bal arısı *Apis mellifera* ’nın zehri gibi bal arısı ürünlerini ilaç olarak kullanmaktadır. Arı zehrinin tıbbi kullanımını eski Mısır ve Yunanistan’a dayanmaktadır. Ayrıca Çin’de 3000-5000 yıldır uygulanmaktadır. Antik Yunan doktoru Hipokrat arı zehrini tedavi amaçlı kullanmıştır. Daha modern zamanlarda, arı zehrinin etkilerine olan ilgi giderek artmaktadır. 1868’de Ruslar bilim insanları Lokumski ve Lubarski tarafından “Arı zehri, bir çare” adlı bir eser yayınlanmıştır. Son zamanlarda, doktorlar ve lisanslı apiterapistler kronik veya otoimmün hastalıklardan muzdarip hastaları tedavi etmek için bal arısı zehri kullanmaktadır. Hem klinik deneyler hem de laboratuvar testleri bal arısı zehrinin mükemmel bir biyoterapi biçimi olduğunu doğrulamaktadır. Bal arısı zehri iltihaplanma ve bağ dokularının tahribatıyla (romatizma ve artrit) mücadele eder. Ayrıca bu zehir doğal vücut savunmasını destekleyerek aktiviteyi ve hareketliliği (multipl skleroz ve lupus durumunda) geri kazandırır. Son zamanlarda, zehir farklı kanser tiplerini tedavi etmek için de değerlendirilmektedir. Terapötik etkilerinin yanı sıra, literatürde arı zehrinin diğer ilaç türlerinin ve geleneksel ilaçların yan etkilerini azaltabileceği de belirtilmektedir (Carpena et al. 2020).

1.1. Hymenopteran (zar kanatlı) Böcekleri

Entomolojik takıma ait arılar, karıncalar ve eşek arıları: Hymenoptera, zehirlenme yoluyla insanlarda toksisiteye neden olabilir. Bazı hymenopteranlar yalnız yaşar, polenleri yayan arılar ve parazitoidler ise faydalı olup grupça yaşarlar. İnsanları etkileyebilen Hymenopteran türleri iğnelerini, intikamcı veya saldırgan bir kol olarak kullanıp sokan böceklerdir. Kolonizasyonda bir arada bulunanlar tehlikeli sokmalara neden olabilirler. Toksinleri genellikle avcılara karşı acıya neden olur. Hymenopteranlar ilginç desenlere sahiptirler. Görsel sinyaller ve titreşimler gibi farklı faktörler sokma tepkisini tetikler (Akre et al. 2009).

Hymenoptera zehirleri; tuzların, organik elementlerin (yani amino asitler, alkaloidler) ve nörotransmitterlerin oldukça karmaşık bileşimleridir. Zehirlerin bileşimleri ve bazı bileşenlerin konsantrasyonları, zar kanatlı türleri arasında büyük farklılıklar gösterir. Aynı cins içindeki türler arasında da farklılık görülebilir. Arı zehirleri; adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin, histamin, hiyalüronidaz, fosfolipaz B (PLB) ve fosfolipaz A₂ (PLA₂) gibi yaban arısı zehirlerinde bulunan bileşiklerin bazılarını içermektedir. Sadece arı zehirleri ise apamin, melittin ve mast hücresi degranüle edici peptid (MCD) içermektedir (Pucca et al. 2019).

1.2. Arı Zehirinin Özellikleri

Arı zehri (api-toksin), arıların (*Apis mellifera* L.) karın boşluğunda bulunan bir bez tarafından salgılanır. Arıların genellikle yırtıcılara karşı

savunma aracı olarak kullandıkları kokusuz ve şeffaf asidik bir sıvıdır. Bal arısı zehri, farklı bileşiklerin bir kombinasyonu olup ticari isimleri Apitox veya Apitoxin olarak bilinmektedir. Birçok yayında belirtildiği üzere arı zehri; melittin (arı zehrinin önemli bir bileşeni), apamin, adolapin, mast hücresi degranüle edici peptid ve enzimler (fosfolipaz A2 ve hiyaluronidaz) bulundurmaktadır. Ayrıca arı zehri enzimler gibi çeşitli aktif moleküllerin yanı sıra histamin, dopamin ve norepinefrin gibi peptid olmayan bileşenler de içermektedir. Kuru zehrin yaklaşık yüzde 50'sini oluşturan melittin ve yaklaşık yüzde 12'sini oluşturan fosfolipaz A₂ (PLA₂) ana bileşenleridir (Gajski et al. 2013).

Klasik tıpta arı zehri ve arıdan elde edilen toksinler; anti-artritik, antikanser, ağrı kesici gibi farklı etkilere sahip oldukları için kronik iltihaplı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Arı sokması tedavisinde, bal arıları iğneleri vasıtasıyla doğrudan hedef noktaya giderler, arı zehri tedavisinde ise liyofilize edilmiş zehir (arılardan toplanıp liyofilize edildikten sonra) farklı dozlarda doğrudan yerinde enjekte edilir. Arı zehri enjeksiyonu; otoimmün bozukluklar (romatoid artrit, sedef hastalığı vb.), nörolojik bozukluklar, kronik iltihaplar, ağrı, cilt hastalıkları ve mikrobiyal enfeksiyonlar gibi farklı hastalıkları tedavi etme özelliğine sahiptir (Ali, 2012).

Arı zehri geleneksel olarak akupunktur ve apiterapide, kronik ağrı ve iltihaplanmalara karşı ağrı kesici olarak hastaya enjekte edilmesinden oluşur. Ayrıca bu doğal ürün; immünoterapi ve Parkinson tedavisi gibi diğer amaçlarla da kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra arı zehrinin; antimutajenik, antinosiseptif ve radyoprotektif özelliklerle birlikte bir

dizi antikanser etkisi de bildirilmiştir. Ancak arı zehrinin farklı bileşenleri alerjendir ve aşırı duyarlı kişilerde arı sokması ölümcül sonuçlara yol açabilir (Gelder et al. 1996).

1.3. Bal Arısı Zehrinin Fiziksel Özellikleri, Kimyası ve Farmakolojisi

Bal arısı zehri, acımsı bir tada sahip, hoş kokulu, 1,13 özgül ağırlığa ve 4,5-5,5 pH değerine sahip berrak bir sıvıdır. Bal arısı zehri havayla temas ettiğinde kısa sürede kuruyup kristalleşiyor. Kurutulmuş zehir açık sarı bir renge dönüşür. Ancak bu zehrin, bazı ticari preparatları kahverengidir. Bunun, bazı zehir proteinlerinin oksidasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Arı zehri; suda çözünür, alkol ve amonyum sülfatta çözünmez. Ayrıca bu ürün, toplama sırasında kolayca kaybolan çok sayıda uçucu bileşik içermektedir (Bilgic et al. 2017a).

Bal arısı zehrinin birçok bileşenin bir karışımını içerdiği bildirilmiştir. Bu tür bileşenlerin kategorisinde enzim gibi davranan proteinlerden fosfolipaz A₂, fosfolipaz B, asit fosfomonoesteraz, hiyalüronidaz ve lizofosfolipaz bulunmaktadır. Ayrıca bu üründe; melittin, apamin, adolapin, tertiapin ve secapin gibi daha küçük proteinler ve peptitler de yer almaktadır. Diğer bileşenler arasında fosfolipidler, histamin, dopamin ve noradrenalin gibi fizyolojik olarak aktif aminler bulunur. Bunun yanı sıra arı zehrinde; aminoasitler, glikoz ve fruktoz gibi şekerler, feromonlar ve kalsiyum, magnezyum gibi mineraller bulunmaktadır. Bal arısı zehrinin başlıca bileşeni, 26 aminoasitten

oluşan ve kuru zehrin %40-50'sini oluşturan melittindir. Arı zehrinin farmakolojisi *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla araştırılmıştır. Arı zehri; anti-mutajenik, anti-nosiseptif, radyoprotektif, anti-hepatotoksik, sitoprotektif, antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-inflamatuvar, nöroprotektif, anti-artritik, anti-metastatik ve antitümör gibi çok çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Cornara et al. 2017).

1.4. In Vitro ve Klinik Öncesi Çalışmalar

Arı zehri, çok sayıda *in vitro* ve klinik öncesi çalışmayla araştırılmış ve çok sayıda biyolojik aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Arı zehrinin hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak antioksidan etkili olduğu ortaya konulmuştur. *In vitro* çalışmalarda, arı zehrinin; antioksidan aktivitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) temizleme kapasitesi, ferrik indirgeyici/antioksidan güç (FRAP), 2,20-azinobis 3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit (ABTS) serbest radikal temizleme gücü, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) inhibisyonu ve β -karoten ağartma inhibisyon deneyleri dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların sonuçları, arı zehrinin antioksidan potansiyelini ortaya koymuş, ancak bunun belirli bir bileşiği oluşturan bileşenlere bağlı olmadığı görülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada farklı *Apis* türlerinin antioksidan etkileri karşılaştırılmıştır. Tüm zehir özütlerinin DPPH'yi inhibe ettiği, en yüksek aktivitenin *Apis dorsata*'da, ardından *Apis mellifera*'da olduğu tespit edilmiştir (Somwongin et al. 2018).

Arı zehiri ile yapılan bir *in vivo* çalışmada 20 hafta boyunca haftada iki kez tavşanlara subkutan yolla 0,1, 0,2 ve 0,3 mg enjekte edilmiştir. Elde

edilen sonuçlara göre tedavi edilen tavşanlarda glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitesinde ve glutatyon (GSH) içeriğinde artış, malondialdehit (MDA) ve TBARS seviyelerinde ise azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda bal arısı zehrinin antioksidan etkisinin olduğu doğrulanmıştır. Başka bir çalışmada ise mide ülseri oluşturulmuş sıçanlara arı zehri ve asetilsalisilik asit uygulandığında lipid peroksidasyonunun azaldığı görülmüştür. Diğer taraftan tam Freund adjuvanı (CFA) ile oluşturulan artritli sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise antioksidan savunma sistemindeki bozulmanın arı zehri uygulaması sonucunda önemli ölçüde düzeldiği bildirilmiştir. Ayrıca antioksidan savunma sisteminde iyileşme, karaciğer lipid peroksidasyonunda azalma ve glutatyon içeriği ile glutatyon peroksidaz ve GST gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artış olduğu da rapor edilmiştir (Mohamed et al. 2019).

Arı zehrinin antioksidan aktivitesine ek olarak anti-inflamatuar özellikleri de vardır. Arı zehrinin sıçanlarda CFA kaynaklı artrit ve ftalik anhidrit kaynaklı atopik dermatit hayvan modelinde anti-inflamatuar etkisi bildirilmiştir. CFA ile indüklenen artritli sıçanlarda arı zehri tedavisi sonucu serum interlökin-2 (IL-2) ve interlökin-12 (IL-12) düzeylerinde azalma ve interlökin-10 (IL-10) düzeyinde artış gibi anti-inflamatuar etkiler tespit edilmiştir. Bu durumda arı zehrinin anti-inflamatuar aktivitesi onun ana bileşeni olan melittin'e atfedilebilir. Bu bileşiğin; akne vulgaris, nöro-inflamasyon, amiyotrofik lateral skleroz, artrit ve karaciğer inflamasyonuna karşı anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Melittin ile tedavi Toll benzeri reseptörlerin

(TLR'er) yollarının aktivasyonunu düzenler ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eder. Melittin'in nükleer faktör kappa B (NF- κ B) p65 aktivasyonunu baskıladığı ve protein 38 mitogenle aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) sinyalini *in vitro* inhibe ettiği bulunmuştur (Gun et al. 2016). Bu nedenle, anti-inflamatuvar aktivite NF- κ B ve p38 sinyal yolları tarafından aracılık edilebilir. Ayrıca melittin *in vivo* olarak NF- κ B ve aktivatör protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu yoluyla anti-inflamatuvar özellikler göstermiştir. Başka bir sinyal yolunda, arı zehri (veya melittin), I κ B kinazlarının (IKK'lar) inhibisyonu yoluyla NF- κ B (I κ B) inhibitörlerinin salınımını inhibe eder. Arı zehri de melittin gibi NF- κ B'nin p50'si ile doğrudan etkileşime girebilir ve böylece p50'nin çekirdeğe taşınmasını baskılayabilir. Arı zehri ve melittin, TNF- α reseptörleri 1 ve 2'nin (TNFR1 ve TNFR2) inhibisyonu yoluyla NF- κ B'nin kanonik yolunu etkileyerek anti-inflamatuvar etkilerini üretebilir (Aufschnaiter et al. 2020).

1.5. Arı Zehrinin Antiviral Aktivitesi

Arı zehri ve bileşenleri; herpes simpleks virüsü, solunum sinsityal virüsü, veziküler stomatit virüsü, influenza virüsü, enterovirüs-71, influenza A virüsü, koksaki virüsü ve papilloma virüsleri (HPV) dahil olmak üzere çeşitli virüslere karşı önemli antiviral aktiviteler göstermektedir. Papillomavirüsler, servikal karsinom indüksiyonunun en yaygın nedeni olarak bilinir. Arı zehri, E6/E7 proteinlerini aşağı düzenleyerek kanser hücresi büyümesini önemli ölçüde engelleyebilir (Uddin et al. 2016; Tastemir Korkmaz et al. 2021).

Arı zehri peptidi olan Melittin, Th1 sitokinlerini (IL-12 ve IFN) ve gd-T hücreleri, CD3⁺-CD8⁺ ve CD4⁺-CD8⁺ gibi diğer bağışıklık hücrelerini yukarı düzenleyerek domuz üreme ve solunum sendromu virüslerine (PRRSV) karşı bağışıklık sistemini harekete geçirebilir. Böylece viral yükte azalma ve enfeksiyon şiddetinde azalma (PRRSV ile enfekte domuzlarda) meydana gelir. Fosfolipaz A2 ve onun bileşeni P3bv peptidi, hücrel füzyonu önleyerek ve virüsün (T-tropik) replikasyonunu inhibe ederek insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) karşı önemli bir aktivite gösterebilir. Karşılaştırıldığında, PLA2 T- ve M-tropik virüslerini inhibe edebilir ancak hücrel füzyonu önleyemez. Ayrıca PLA2 ve P3bv peptitlerinin her ikisinin de HIV replikasyonuna karşı farklı inhibisyon mekanizmaları gösterdiği tespit edilmiştir. P3bv muhtemelen bir kemokin reseptörü olan CXCR4 ile ilişkilidir. Aynı zamanda PLA2, yüksek afiniteye sahip bir bağlanma reseptörü ile ilişkilidir. Salgılanan fosfolipaz A2 (sPLA2), Hepatit C virüsüne (HCV), Japon ensefaliti virüsüne (JEV) ve DENV'ye karşı önemli antiviral potansiyel gösterdiği rapor edilmiştir (Chen et al. 2017).

1.6. Arı Zehrinin Antikanser Aktivitesi

Arı zehirlerinin antikanser özellikleri gösterdiği literatürde bildirilmiştir. Arı zehirindeki en dikkat çekici bileşenlerden biri, *Apis* cinsi arı türlerinin zehrinde bulunan önemli bir protein olan melittindir. *Apis florea* ve *Apis mellifera*'dan elde edilen melittin'in, A375'e (insan malign melanomu) karşı mücadele edildiğinde, doksorubisine benzer şekilde nispeten güçlü bir antikanser aktivite (sırasıyla IC₅₀ = 3,38 ve 4,97 µg/mL) gösterdiği doğrulanmıştır. Melittin'in HeLa, WiDr ve

Vero hücre hatlarına karşı sitotoksikite incelemesi de rapor edilmiş olup, sırasıyla 2,54, 2,68 ve 3,53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ IC_{50} değerleriyle antikanser aktiviteleri gösterilmiştir. Ayrıca Melittin insan meme kanseri hücre hattı olan MDA-MDB-231'e karşı da 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik bir IC_{50} ile sitotoksik aktivite göstermektedir. 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ konsantrasyonunda melittin, mide kanseri modeli olan kültürlenmiş AGS hücrelerinin canlılığını azaltabilir. Melittin'in antikanser mekanizması muhtemelen sitokrom-c deşarjı yoluyla apoptotik yolu aktive etme yeteneğiyle ilişkilidir. Bu nedenle kaspaz-9'u aktive eder ve bu da kaspaz-3'ün aktivasyonuna yol açar (Sangboonruang et al. 2020).

Bununla ilgili olarak, melittin'in metastatik hücre modelinde; melanom hücrelerinin invazyonunu ve göçünü, esas olarak F-aktin reorganizasyonuna ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aktivasyonuna müdahale ederek önlediğini gösteren daha ileri araştırmalar da yürütülmüştür. Melittin'in umut vadeden bir antikanser ajanı gibi görünmesi cesaret verici olsa da, bu proteinin normal hücrelere karşı da aktif olabileceğine dair artan bir endişe bulunmaktadır. Ayrıca, arı zehri genel olarak olumsuz sitolitik etkileriyle de öne çıkmaktadır. Bu nedenle, kanser tedavisinde arı zehri uygulamasının dezavantajlarını önlemek veya en aza indirmek için önlemler denenmiştir. Bu soruna yönelik çözümlerden bazıları, toksin proteinini taşımak için özel ilaç iletim sistemlerinin, yani nanopartiküllerin uygulanması ve toksinin spesifik kanser hedefli biyomoleküllere konjugasyonudur (Su et al. 2016).

1.7. Arı Zehrinin Antibakteriyel Aktivitesi

Bakteriyel enfeksiyonlar dünya çapında en önemli iki ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Polimikrobiyal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bakteriyel direncin, halihazırda mevcut antibiyotiklere karşı gelişimini tanımlayan çok sayıda rapor bulunmaktadır. Bu patojen türüne karşı potansiyel aktiviteleri olan alternatif ürünlerin kullanımını teşvik edilmektedir. Bu tür faaliyetlerle donatılmış emtialardan biri de arı ürünleridir. Bal, propolis, arı poleni, arı sütü, arı ekmeği ve arı zehri gibi arı ürünleri, bulaşıcı hastalıklara karşı tedavide geleneksel şifa uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıbbi ve farmasötik potansiyelleri ile arı ürünleri, yeni antibakteriyel ilaçların keşfi için en iyi potansiyel kaynaklardan biri olarak kabul edilmektedir (El Sohaimy et al. 2015).

1.8. Arı Ürünlerinin Antiparaziter Potansiyeli

Parazit hastalıkları, subtropikal, tropikal ve ılıman iklime sahip ülkelerde hala en zorlu halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonların yayılmasında en önemli etken ise etkili ve güvenli bir tedavinin olmamasıdır. Mevcut farmakoterapi seçeneklerinin; özellikle parazitlerin belirli formuna karşı suboptimal aktiflik, değişken etkinlik oranları, yan etkiler, uzun tedavi süreleri ve bazı parazitlerin kendi etkilerine karşı direnç gibi önemli eksikliklere sahip olduğu bildirilmektedir.

Son yıllarda, alternatif antiparaziter tedavi yöntemi olarak, doğal biyoaktif maddelerin umut vadeden bir kaynağı olan arı ürünlerinin

farmakolojik ve kimyasal özelliklerinin taranmasına yoğun ilgi duyulmaktadır. Arı ürünleri, klasik çağlardan bu yana dünyanın birçok toplumunda bazı bulaşıcı hastalıkların tedavisinde bitkisel ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda arı ürünlerinin; şistosomiyazis, tripanosomiyazis (şagas hastalığı), leishmaniasis, toksokariyazis, plazmodiyazis, toksoplazmozis, blastosist enfeksiyonu, amebiyazis, giardiyazis, kriptosporidiyozis ve ekinokokkozis gibi çok çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde *in vitro* ve *in vivo* testlerle bilimsel olarak etkili olduğu gösterilmiştir (El-Guendouz et al. 2019).

Arı ürünlerinin tedavi edici özellikleri doğrudan kimyasal bileşenleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak arı ürünlerinin kimyasal bileşenleri karmaşıktır. Ayrıca arı ürünlerinin antiparaziter aktivitelerindeki bölgesel farklılıklarla gösterildiği gibi botanik kaynaklarına ve coğrafi kökenlerine göre farklılık gösterir. Arı ürünlerinin fizikokimyasal özelliklerinin farklılığını etkilediği bildirilen diğer faktörler arasında; kovani çevreleyen bitki örtüsü, toplama zamanı, toprak çeşitliliği, toplama alanındaki jeoiklim koşulları veya mevsimler, arı türü ve hasat yerinde yaşayan belirli flora yer almaktadır. Etkili arı ürünlerinin konsantrasyonlarındaki değişimler, deneylerde kullanılan parazitlerin türü ve kökeni ile hazırlama yönteminden de büyük ölçüde etkilenmektedir. Örneğin propolis özütlerini elde etmek için uygulanan ekstraksiyon yöntemi yelpazesi, etanol gibi organik çözücülerin kullanıldığı geleneksel ayırma tekniğinden, süperkritik akışkan ekstraksiyon yöntemi gibi daha gelişmiş bir yöntem kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Ekstraksiyon yöntemleri, ekstrakttaki aktif

madde miktarını etkileyebilmekte ve dolayısıyla ekstraktların biyolojik aktivitelerini değiştirebilmektedir. Bunun yanı sıra, arı ürünlerinin türü de biyolojik özelliklerin büyüklüğünü belirler. Bazı çalışmalarda, farklı arı ürünleri çeşitlerinin farklı kimyasal bileşiklere sahip olduğunu ve bu nedenle insanları parazitleyen parazitlere karşı farklı bir güce sahip olduğu gösterilmiştir (Santiago de Sousa et al. 2020).

Arı ürünlerinin protozoan enfeksiyonlarına karşı etki etmesi için önerilen birkaç farmakolojik mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmaların, içeriğindeki flavonoid ve fenolik bileşenler tarafından kolaylaştırıldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar arasında reaktif oksijen türleri (özellikle süperoksit dismutaz) ve nitrojen metabolitleri üretimi yoluyla paraziti öldüren makrofajların aktivasyonu; etkilenen dokudaki anjiyogenezin değişmesi; interferon, tümör nekroz faktörü, IL-1, IL-4 ve IL-17 üretimini etkileyerek immünomodülatör etkilerin uyarılması; parazitlerde apoptoz benzeri mekanizmaların indüklenmesi; parazitlerde membran bozulması da yer almaktadır (Menna-Barreto et al. 2009).

1.9. Arı Ürünlerinden Elde Edilen Nanopartiküllerin Potansiyel Terapötik Ajanlar Olarak Kullanımı

Yeşil kimya prensipleri son zamanlarda biyoyumlu nanomalzemeler oluşturmaktadır. Bunlar, kullanımları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Yüzeylerinde dengeleyici ligandlar olarak fitokonstituentlerin bulunması nedeniyle, doğal ürün özlerinin uygulanmasıyla hazırlanan nanopartiküller sıklıkla ümit verici biyoaktivite sergilemektedir. Bal, arı sütü, arı zehri, polen ve balmumu

gibi bal arısı ürünlerinin nanopartikül agregasyonunu önlemek için ümit verici ürün kaynakları üretilmektedir. Böylece biyoyumluluğu, stabiliteyi ve biyolojik uygulamayı iyileştirdiği düşünülmektedir. Bu nanomalzeme biyomoleküllerini işlevselleştirmek mümkündür. Platin, altın, gümüş, çinko ve diğerleri gibi metal nanopartiküller biyomedikal sektöründe yaygın olarak kullanılan nanopartiküllerdir. Ag NPs tabanlı nanopartiküllerin çeşitli mikroplara karşı bakterisidal ve inhibitör özellikleri oldukça etkileyicidir, yüksek verimlilikleri, güçlü biyoyumlulukları, kolay bulunabilirlikleri ve düşük maliyetleri ile birlikte bilim insanları ve teknoloji uzmanları tarafından önemli ölçüde dikkate alınmalarını sağlamıştır (Shahzad and Cohrs, 2012).

Bu konuda yapılmış bir çalışmada biyoredüktan olarak arı poleni sulu özütü kullanılarak Ag NP'ler (AgNPs-G) hazırlandı. Bunların mükemmel antioksidan özellikler gösterdiği ve farklı Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı çalıştığı tespit edildi. Hatta MCF-7 ve HepG2 dahil olmak üzere kanser hücre hatlarına karşı anti-proliferatif bir etki bile gösterdiği rapor edildi. Manyetit nanopartiküller antimikrobiyal özelliklere sahip başka bir nanopartikül türüdür. Başka bir çalışmada ise propolisle ikizlenen manyetit nanopartiküller metisiline dirençli *S. aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlendi. Bal, antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip başka bir arı ürünüdür. Ayrıca balda yapılan bir çalışmada anti-inflamatuar aktiviteler gösteren yeni bir biyoaktif bileşen-vezikül benzeri nanopartiküller (H-VLN'ler) olduğu doğrulandı. H-VLN'ler, nükleotid bağlayıcı alan ve pirin alan içeren 3 (NLRP3) inflamazomunun

oluşumunu ve aktivasyonunu kısıtlayarak doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki önemli bir inflamatuar sinyal platformunu bozabilir. Farelerde, bu nanopartiküller deneysel olarak indüklenen akut karaciğer hasarı modelinde inflamasyonu ve karaciğer hasarını azalttığı belirtildi (Chen et al. 2021).

Metal nanopartiküller gibi polimerik nanopartiküller ve lipozomlar da farmasötik alanda terapötik uygulamalar için kullanılmaktadır. Bunlar, ilaç taşıma aracı olarak popüler ve güvenli olan diğer nanopartikül türleridir. Yapılan bir çalışmada, polimerik nanopartiküllerle yüklü propolisin etanolik özütünün *Candida albicans*'ın büyümesini önemli ölçüde engellediği sonucuna varılmıştır. Propolis yüklü poli(laktik-koglikolik asit) nanopartiküllerinin etanolik özütünün, *C. Albicans*'ın gen kodlayan virülansla ilişkili hif yapışma proteinlerini azaltabileceği ve bunun da fungal virülansı daha da zayıflatabileceği rapor edildi. Başka bir çalışmada ise Brezilya kırmızı propolis ekstresini polimerik nanopartiküllere yükleyerek, leishmaniasis'e karşı eş-dağıtım sistemindeki çok bileşenli ekstrenin immünosüpresif aktivitesi araştırılmıştır. Ayrıca kırmızı propolis özütünün nanopartiküllerle yüklenmiş çeşitli dozaj formları test edildi. Leishmaniasis gibi hastalıklara yönelik çeşitli ilaçların hazırlanmasında potansiyel bir ara ürün olabileceği bildirildi (do Nascimento et al. 2016).

Arı zehri, antipatojenik, antikanser, anti-tümör aktiviteleri nedeniyle popülerlik kazanmaktadır. Arı zehrinin kullanıldığı bir çalışmada, yüklü mantar kitosan nanopartikülleri hazırlandı. Bu tür arı zehri nanopartikül preparatının rahim ağzı kanserine karşı doğal bir anti-

proliferatif ajan olarak önemli ölçüde etkili olduğu tespit edildi. Buna ek olarak, kitosan yüklü arı zehrinin kullanıldığı bir çalışmada farelerde amipli hastalığı başarıyla tedavi edilmiştir. Arı zehrinin antikanser özelliklerinin yanı sıra antiparaziter özelliklere de sahip olduğu gösterilmiştir (Saber et al. 2017).

Bal, propolis, arı poleni, arı sütü, arı ekmeği, balmumu ve arı zehri gibi arı ürünleri geleneksel şifa uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel tıbbi ve farmasötik özellikleriyle, arı ürünlerine olan ilgi son yüzyılda artmıştır. Araştırma araçlarındaki gelişmeler ve biyolojik süreçlerin anlaşılmasında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, arı ürünlerinin hastalıkların tedavisinde uygulanmaları arttırılmalıdır. Bunun için arı ürünlerinin antikanser, antibakteriyel, antiviral ve antiparaziter özelliklerinden sorumlu ana aktif bileşen(ler)in standartlaştırılmış bir şekilde net olarak açıklanması gerekmektedir. Standardizasyon sorunu arı ürünlerinin sadece ilaçlarda değil aynı zamanda kozmetik ve gıda endüstrilerinde de kullanımını engellemektedir. Bunun yanı sıra, arı ürünlerinin optimum dozunun ve ürünlerin kanser ve enfeksiyonları tedavi etmek için nasıl kullanılacağıının belirlenmesine de ihtiyaç vardır (Iadnut et al. 2019).

1.10. Arı Zehrinin Bileşenleri

Arı zehrinin bileşenleri arasında melittin ve apamin gibi önemli amfipatik polikasyonik peptitler, fosfolipaz A2 gibi enzimler ve histamin ve katekolaminler gibi aktif biyoaminler de dahil olmak üzere düşük molekül ağırlıklı bileşikler bulunmaktadır. Zehir geleneksel olarak akupunkturda, apiterapide, kronik ağrı ve iltihaplanmalara karşı ağrı kesici olarak hastaya enjekte edilmektedir. Ayrıca bu ürün immünoterapi ve Parkinson tedavisi gibi diğer amaçlarla da kullanılmaktadır. Arı zehrinin; antimutajenik, antinosiseptif ve radyoprotektif özelliklerle birlikte bir dizi antikanser etkisi de bildirilmiştir. Ancak arı zehrinin farklı bileşenleri alerjendir ve aşırı duyarlı kişilerde arı sokması ölümcül sonuçlara yol açabilir (Moreno and Giralt, 2015).

1.10. 1. Melittin

Melittin, yaygın olarak hidrofobik bir N-terminus ve hidrofilik bir C-terminus ile 26 amino asit kalıntısından oluşan bir peptittir. Ayrıca melittin; farklı biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu peptit farmakolojik ve biyoteknolojik yönüyle de çok ilgi görmüştür.

Toksisite mekanizması, fosfolipid çift tabakalarının bozulmasıyla hücre lizisine ve lizozomal enzimler, serotonin ve histamin gibi dokuya zarar veren bileşiklerin salınmasına yol açarak inflamasyon ve ağrıyı tetikler. Melittin; hiyalüronidaz ve fosfolipaz A2 ile birlikte, zehir alerjenik özelliklerinden sorumlu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu peptit; TRPV reseptörlerinin aktivasyonu ve yaralı hücrelerden algojenlerin

salınması yoluyla arı zehiri tarafından ağrı indüksiyonunun da başlıca nedeni gibi görünmektedir. Melittin, toksisitesinin yanı sıra dermatit, nevrit, karaciğer iltihabı, ateroskleroz ve artrit gibi çeşitli hastalıklara karşı geleneksel bir anti-inflamatuar ilaç olarak bilinmektedir. Ancak melittin'in hücresel düzeydeki etki mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Melittin'in antiaterosklerotik etkilerinin olası tutarlı mekanizması, trombosit kaynaklı büyüme faktörü beta reseptör sinyalleşmesinin engellenmesi yoluyla vasküler düz kas proliferasyonunun inhibisyonundan oluşmaktadır (Son et al. 2007).

Biyolojik zarlarla etkileşime girebilme yeteneği, melittin'in güçlü antimikrobiyal özellikler kazanmasını sağlamıştır. Bu özellikler, metisiline dirençli *S. aureus* gibi insan patojenleri ve bitki patojenleriyle mücadelede ilgi çekmektedir. Melittin'in antikanser aktiviteleri farklı kaynaklarca bildirilmekle birlikte, moleküler mekanizmaların açıklığa kavuşturulması için *in vitro* çalışmalarla da desteklenmiştir. Örneğin, melittin'in insan yumurtalık kanseri hücreleri olan SKOV3 ve PA-1'de DR3, DR4 ve DR6 ölüm reseptörlerinin ifade düzeylerini arttırarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Melittin'in olası tedavi edici uygulamalarına dair birçok belirti olmasına rağmen, *in vivo* enjeksiyonunun hemoliz ve karaciğer hasarı gibi yan etkilere yol açtığı bilinmesi, toksik olmayan hibrit türevlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmaları teşvik etmiştir. Ayrıca tasarlanmış melittin peptitleri; antimikrobiyal özellikleri arttırmak veya endosomlardan hedef hücrelere siRNA salınımını teşvik etmek gibi çeşitli biyoteknolojik uygulamalar için de geliştirilmiştir (Jo et al. 2012).

1.10. 2. Apamin

Apamin, iki disülfür bağının varlığıyla sıkı bir şekilde çapraz bağlanmış, 18 aminoasitten oluşan bir peptittir. Bu peptit; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve düz kas gibi bölgelerde ifade edilen küçük iletkenliğe sahip Ca^{2+} -bağımlı K^+ kanallarının (SK kanalları) bloke edilmesinden oluşan oldukça spesifik bir toksisite mekanizması uygulamaktadır. Apamin, SK kanallarını seçici olarak hedefleyebilme özelliğinden dolayı K^+ iletkenliğinin fizyolojik karakterizasyonunda bir araç olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik açıdan ise apamin'in öğrenmeyi ve hafızayı kolaylaştırdığına dair kanıtların toplanması için açıklayıcı bir paradigma olarak bu özellik benimsenmiştir. Apamin kan-beyin bariyerini geçebilir ve hayvanlara uygulanması bilişsel eksiklikleri iyileştirir. Dolayısıyla SK kanallarının bu sinirsel bozuklukların tedavisinde uygun apamin hedefleri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca apamin veya daha az toksik analoglarının kan-beyin bariyeri, ilaç salım aracı olarak kullanılma olasılığı araştırılmaktadır (Oller-Salvia et al. 2013).

SK kanallarının Parkinson hastalığının patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu varsayımın tutarlı olarak, apamin'in nöroterapötik kullanımları için bir diğer önemli bakış açısı, Parkinson'un deneysel modellerinde dopaminerjik nöronları dejenerasyondan koruma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Diğer olası kullanımların yanı sıra, deneysel çalışmalar farelere uygulanan apamin'in anti-aterosklerotik etkilerinin olduğunu göstermektedir. K^+ kanal blokeri olarak apamin'in

uzun süreli tam kan depolaması için yararlı olabileceği de rapor edilmiştir (Kim et al. 2012).

1.10. 3. Fosfolipaz A2

Fosfolipaz A2 (PLA2), lizofosfatidik asit, lizofosfatidilkolin ve sfingozin fosfat dahil olmak üzere bir yağ asidi ve çeşitli reaksiyon ürünleri üretmek için kompleks lipitleri hidrolize eder. Bu maddeler çeşitli hücre tipleri üzerinde sitotoksik ve immünostimülatör etki göstermek suretiyle bağışıklık tepkilerini ve inflamasyonu tetikler. Arı zehrinin majör alerjeni olan fosfolipaz A2; alerjik ve alerjik olmayan kişilerce tanınan üç peptit ve bir glikopeptit T hücre epitopu içerir. Ancak PLA2'nin terapötik tedavilere çevrilebilen özellikleri de vardır. PLA2'nin periferik bağışıklık toleransını aracılık ettiği bilinen düzenleyici T lenfositlerini (Treg) aktive ederek Parkinson hastalığının bir fare modelinde nöroprotektif etkiler göstermiştir. Nöropatik ağrılı bir fare modeline sistemik PLA2 uygulanması, α 2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla soğuk algınlığını ve mekanik allodiniyi hafiflettiği tespit edilmiştir. Ayrıca PLA2'nin, farklı tümör hücre hatlarının *in vitro* lizini başlatmada fosfatidilinositol-(3,4)-bisfosfat ile işbirliği içinde hareket ettiği gösterilmiştir (Putz et al. 2006).

1.10. 4. Minör Peptitler ve Enzimler

Bal arısı zehrinin ikinci büyük alerjeni hiyalüronidazdır, diğer alerjenik peptitler arasında *A. cerana*'dan izole edilen ikarapin ve profenoloksidaz aktive edici faktör II ailesine ait Api SI ve Api SII adlı

iki serin proteaz bulunur. Bu aileden olan bir diğer serin proteaz olan Bi-VSP ise ikili davranışa sahiptir. Bi-VSP, eklem bacaklılarda ölümcül bağışıklık tepkisini tetikleyen fenoloksidaz kaskadını tetiklerken, memelilerde toksik trombin benzeri ve plazmin benzeri fibrinolitik proteaz olarak etki eder. Sekapin; anti-fibrinolitik ve anti-elastolitik aktivite gösterir. Ayrıca sekapin; mantar ve bakteri yüzeylerine bağlanarak antimikrobiyal özellik gösteren bir serin proteaz inhibitörü benzeri peptittir. *A. cerana* zehrinden izole edilen iki peptidin, yani inhibitör sistein düğümü (ICK) peptidi ve Kazal tipi serin proteaz inhibitörünün; antibakteriyel, antifungal ve insektisit zehir toksinleri olarak etki ettiği gösterilmiştir (Park et al. 2014).

Tertiapin, epitel hücrelerde, kalpte ve merkezi sinir sisteminde ifade edilen içe doğrultucu K^+ kanallarını bloke eden 21 aminoasitli bir nörotoksindir. Kalpte tertiapin, parasempatik kalp hızı azalmasını sağlayan G-protein kapılı, asetilkolinle aktive olan K^+ akımına zıt etki gösterir. Bu toksinin atrio-ventriküler iletimdeki bozuklukların tedavisinde bir ilaç olarak yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak şu anda yalnızca K^+ kanal modülasyonu için bir araç olarak kullanılmaktadır (Drici et al. 2000).

Mast hücresi degranüle edici (MCD) peptid, apamine yapısal olarak benzer ancak farklı etki mekanizmalarına sahip, iki disülfür köprüsüne sahip 22 aminoasitlik bir peptiddir. Düşük konsantrasyonlarda MCD, histamin salınımı yoluyla mast hücresi degranülasyonuna neden olurken, daha yüksek konsantrasyonlarda anti-inflamatuar etkiler üretebilir. Ayrıca MCD, hızlı inaktive olan (A tipi) ve yavaş inaktive

olan (gecikmeli doğrultucu) K^+ kanallarını bloke ederek nörotoksin görevi de görür. Böylece nöronal uyarılabilirliği artırır. Hipokampüs CA1 bölgesinde uzun süreli potansiasyon deneysel olarak gözlenirken, doğrudan beyne enjeksiyon konvülsiyonlara ve nörodejenerasyona yol açmaktadır (Mourre et al. 1997).

KAYNAKÇA

- Akhir, R.A.M., Bakar, M.F.A., Sanusi, S.B. (2018). Antioxidant and antimicrobial activity of stingless bee bread and propolis extracts. *AIP Conf Proc*, 42, 72–79.
- Akhmetova, R., Sibgatullin, J., Garmonov, S., Akhmetova, L. (2012). Technology for extraction of bee-bread from the honeycomb. *Procedia Eng*, 42, 1822–1825.
- Akre, R.D., Reed, H.C. (2009). *Ants, Wasps and Bees: In the textbook of medical and veterinary entomology*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, CA, USA, pp. 383–410.
- Aktaş, I., Gür, F.M., Bilgiç, S. (2024a). Protective effect of misoprostol against paclitaxel-induced cardiac damage in rats. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 171, 106813.
- Aktaş, I., Gür, F.M., Martínez, J.L., Bilgiç, S., Körkoca, H. (2024b). Protective effects of silymarin against paclitaxel-induced cardiac toxicity. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*, 23(5), 749–759.
- Aktaş, I. (2016). Kilis keçilerinde geleneksel ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzarlarının farmakokinetiği. *Ankara Üniversitesi*, 75-80.
- Aktaş, I., Altıntaş, L., Çakır, E.O., Demir, O., Yarsan, E. (2019). Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Kilis goats. *IJVAR*, 2(1), 11-15.

- Aktaş, I., Sevimli, M. (2020). Protective effects of silymarin on brain injury in rats. *Van Vet J*, 31, 87-92.
- Aktas, I., 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, I., Gür, F.M, Özgöçmen, M. (2020). 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, F.M. (2021). The effects of thymoquinone and β -aminoisobutyric acid on brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Vet Anim Res*, 4, 1–6.
- Aktaş, I., Yahyazadeh, A. (2022). Protective potential of misoprostol against kidney alteration via alleviating oxidative stress in rat following exposure to paclitaxel. *Tissue and Cell*, 79 (2022), 101966.
- Aktaş, I., Armağan, İ. (2019). Investigation of the positive effects of silymarin on valproic acid-induced 5. liver damage in rats. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*, 5(2), 1445-1458.
- Aktas, I., Ozgocmen, M. (2020). The treatment effect of silymarin on heart damage in rats. *Annals of Medical Research*, 27(3), 948.
- Aldgini, H.M.M., Al-Abbadi, A.A., Abu-Nameh, E.S.M., Alghazeer, R.O. (2019). Determination of metals as bio indicators in some

selected bee pollen samples from Jordan. *Saudi J Biol Sci*, 26, 1414–1422.

Ali, M.A.M. (2012). Studies on bee venom and its medical uses. *Int J Adv Res Technol*, 1, 1–15.

Al-Sherif, A.A., Mazeed, A.M., Ewis, M.A., Nafea, E.A., Hagag, E.S.E., Kamel, A.A. (2017). Activity of salivary glands in secreting honey-elaborating enzymes in two subspecies of honeybee (*Apis mellifera* L). *Physiol Entomol*, 42, 397–403.

Andelkovic', B., Jevtic', G., Mladenovic', M., Markovic', J., Petrovic', M., Nedic', N. (2012). Quality of pollen and honey bee bread collected in spring. *J Hyg Eng Des*, 1, 275–277.

Attia, Y.A., Al-Hamid, A.E.A., Ibrahim, M.S., Al-Harathi, M.A., Bovera, F., Elnaggar, A.S. (2014). Productive performance, biochemical and hematological traits of broiler chickens supplemented with propolis, bee pollen, and mannan oligosaccharides continuously or intermittently. *Livest Sci*, 164, 87–95.

Attia, Y.A., El-Hanoun, A.M., Bovera, F., Monastra, G., El-Tahawy, W.S., Habiba, H.I. (2014). Growth performance, carcass quality, biochemical and haematological traits and immune response of growing rabbits as affected by different growth promoters. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 98, 128–139.

Aufschnaiter, A., Kohler, V., Khalifa, S., Abd El-Wahed, A., Du, M., El-Seedi, H., Büttner, S. (2020). Apitoxin and its components

against cancer, neurodegeneration and rheumatoid arthritis: Limitations and possibilities. *Toxins*, 12, 66.

Al-Waili, N. (2004). An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil and beeswax mixture: an open pilot study. *Complement Ther Med*, 12(1), 45-47.

Al-Waili, N. (2005). Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clin Microbiol Infect*, 11, 160-163.

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. (2022). Effect of thymoquinone on ameliorating valproic acid-induced damage in pancreatic tissue of rats. *Cukurova Med J*, 47(1), 350-359.

Belina-aldemita, M.D., Opper, C., Schreiner, M., D'Amico, S. (2019). Nutritional composition of pot-pollen produced by stingless bees (*Tetragonula biroi* Friese) from the Philippines. *J Food Compos Anal*, 82, 103215.

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, M.E., 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.
- Bilgic, S., Gur, F. M., & Aktas, I. (2023b). Paklitaksel'e Maruz Bırakılan Sıçan Akciğerinde Misoprostol'ün Koruyucu Etkisinin Biyokimyasal ve Histopatolojik Olarak İncelenmesi. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*. 11(11), 2172-2178.
- Bilgic, S., Ozgocmen, M., Ozer, M.K., Asci, H. (2020). Misoprostol ameliorates doxorubicin induced cardiac damage by decreasing oxidative stress and apoptosis in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(7), 514-521.
- Bilgiç, S., Özgöçmen, M., Ozer, MK. (2023a). Thymoquinone ameliorates amikacin induced oxidative damage in rat brain tissue. *Biotechnic & Histochemistry*, 98(1), 38-45.
- Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D., Azirak, S., Guvenc, AN., Kocaman, N., Ozer, M.K. (2017b). Risperidone-induced renal damage and metabolic side effects: The protective effect of resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol. 2017: Article ID 8709521.
- Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D., Azirak, S., Guvenc, AN., Kocaman, N., Ozer, MK. (2017a). The protective effect of thymoquinone

over olanzapine-induced side effects in liver, and metabolic side effects. *Bratisl Med J*, 118(10), 618-625.

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. (2004). Quality and standards of pollen and beeswax. *Apiacta*, 38, 334-341.

Bogdanov, S. (2017). Pollen: production, nutrition and health: A review. *Bee Product Science*, pp. 1–36.

Buchwar, R., Breed, M.D., Greenberg, A.R., Otis, G. (2006). Interspecific variation in beeswax as a biological construction material. *J Exp Biol*, 20, 3984-3989.

Campos, M.G.R., Bogdanov, S., De Almeida-Muradian, L.B., Szczesna, T., Mancebo, Y., Frigerio, C., Ferreira, F. (2008). Pollen composition and standardisation of analytical methods. *J Apic Res*, 47, 154–161.

Carneiro, A.L.B., Gomes, A.A., Da Silva, L.A., Alves, L.B., Da Silva, E.C., Pinto, A.C.D.S., Tadei, W.P., Pohlit, A.M., Teixeira, M.F.S., Gomes, C.C., et al. (2019). Antimicrobial and larvicidal activities of stingless bee pollen from maues, amazonas, Brazil. *Bee World*, 96, 98–103.

- Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., Simal-Gandara, J. (2020). Bee venom: An updating review of its bioactive molecules and its health applications. *Nutrients*, 12, 3360.
- Chen, M., Aoki-Utsubo, C., Kameoka, M., Deng, L., Terada, Y., Kamitani, W., Sato, K., Koyanagi, Y., Hijikata, M., Shindo, K., et al. (2017). Broad-spectrum antiviral agents: Secreted phospholipase A2 targets viral envelope lipid bilayers derived from the endoplasmic reticulum membrane. *Sci Rep*, 7, 1–8.
- Chen, X., Liu, B., Li, X., An, T.T., Zhou, Y., Li, G., Wu-Smart, J., Alvarez, S., Naldrett, M.J., Eudy, J., et al. (2021). Identification of anti-inflammatory vesicle-like nanoparticles in honey. *J Extracell Vesicles*, 10, e12069.
- Cheng, Y., Zhai, X., Wu, Y., Li, C., Zhang, R., Sun, C., et al. (2023). Effects of natural wax types on the physicochemical properties of starch/gelatin edible films fabricated by extrusion blowing. *Food Chemistry*, 401, Article 134081.
- Cholbi, MR., Paya, M., Alcaraz, MJ. (1991). Inhibitory effects of phenolic compounds on CCl₄-induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia*, 47(2), 195-9.
- Chuttong, B., Phongphisutthinant, R., Sringarm, K., Burgett, M., Barth, O.M. (2018). Nutritional composition of pot-pollen from four species of stingless bees (*Meliponini*) in Southeast Asia. In *pot-honey: A legacy of stingless bees*. Springer, Cham, Switzerland, pp. 313–324.

- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Front Pharmacol*, 8, 412.
- Crane, E. (1992). The past and present status of beekeeping with stingless bees. *Bee World*, 73(1), 29–42.
- De Oliveira Alves, R.M., Carvalho, C.A.L. (2018). Pot-pollen ‘Samburá’ marketing in Brazil and suggested legislation. In pot-pollen in stingless bee melittology; Vit, P., Pedro, S.R.M., Roubik, D.W., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, pp. 435–443.
- De Souza, R.R., de Abreu, V.H.R., de Novais, J.S. (2018). Melissopalynology in Brazil: A map of pollen types and published productions between 2005 and 2017. *Palynology*, 43, 690–700.
- Devi, KP., Malar, D.S., Nabavi, S.F., Sureda, A., Xiao, J., Nabavi, S.M., et al. (2015). Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. *Pharmacol Res*, 99, 1-10.
- Dnyandeo, N.Y., Manda, S. (2014). Treatment of burn wound by ghruta (ghee) and madhu (honey) – a case report. *IAMJ*, 4, 43-46.
- do Nascimento T.G, da Silva P.F, Azevedo L.F, da Rocha L.G, et al. (2016). Polymeric nanoparticles of Brazilian red propolis extract: preparation, characterization, antioxidant and leishmanicidal activity. *Nanoscale Res Lett*, 11(1), 301.

- Drici, M.D., Diochot, S., Terrenoire, C., Romey, G., Lazdunski, M. (2000). The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(KACh) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. *Br J Pharmacol*, 131, 569–577.
- Ebrahimpour, N., Mehrabani, M., Iranpour, M. et al. (2020). The efficacy of a traditional medicine preparation on second-degree burn wounds in rats. *J Ethnopharmacol*, 252, 112570.
- Eleazu, C., Suleiman, J.B., Othman, Z.A., Zakaria, Z., Nna, V.U., Hussain, N.H.N., Mohamed, M. (2020). Bee bread attenuates high fat diet induced renal pathology in obese rats via modulation of oxidative stress, downregulation of NF- κ B mediated inflammation and Bax signalling. *Arch Physiol Biochem*, 1–17.
- El-Banby, M.A. (1994). Honeybees in the Koran and in medicine, Al-Ahram centre for translation and publication, Cairo, Egypt, p. 268.
- El-Bialy, B.E., Abdeen, E.E., El-Borai, N.B., El-Diasty, E.M. (2016). Experimental studies on some immunotoxicological aspects of aflatoxins containing diet and protective effect of bee pollen dietary supplement. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 19(1), pp. 26–35.
- El-Guendouz, S., Lyoussi, B., Miguel, M.G. (2019). Insight on propolis from mediterranean countries: Chemical composition,

biological activities and application fields. *Chem Biodivers*, 16, e1900094.

El Sohaimy, S.A., Masry, S.H.D., Shehata, M.G. (2015). Physicochemical characteristics of honey from different origins. *Ann Agric Sci*, 60, 279–287.

Fulton, J.E. (1989). Comedogenicity and irritancy of commonly used ingredients in skin care products. *J Soc Cosmet Chem*, 40(6), 321-333.

Feas, X., Vazquez-Tato, M.P., Estevinho, L., Seijas, J.A., Iglesias, A. (2012). Organic bee pollen: Botanical origin, nutritional value, bioactive compounds, antioxidant activity and microbiological quality. *Molecules*, 17, 8359–8377.

Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., Felicioli, A. (2016). Beeswax: a minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pac J Trop Med*, 9(9), 839-843.

Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V. (2013). Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environ Toxicol Pharmacol*, 36, 697–705.

Gelder, C., Harris, J., Williams, D. (1996). Allergy to bee and wasp venom. *Br J Hosp Med*, 55, 349–352.

Ghanem, N. (2011). Study on the antimicrobial activity of honey products and some Saudi Folkloric substances. *Res J Biotech*, 6, 38-43.

- Gun, A., Ozer, M.K., 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), 3419479.
- Gür, F.M., Aktaş, İ. (2020). The localization of ER α and ER β in rat testis and epididymis. *Ann Med Res*, 27(10), 2534-9.
- Gür, F.M., Aktaş, İ. (2022). Silymarin protects kidneys from paclitaxel-induced nephrotoxicity. *Turkish JAF Sci Tech*, 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.
- Gür, F.M. & Bilgiç, S. (2023). Silymarin, an antioxidant flavonoid, protects the liver from the toxicity of the anticancer drug paclitaxel, *Tissue Cell*. 83, 102158.
- Gür, F.M. & Bilgiç, S. (2022). A synthetic prostaglandin E1 analogue, misoprostol, ameliorates paclitaxel-induced oxidative damage in rat brain. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 162, (2022), 106663.
- Hassan, M.I., Mohamed, A., Amer, M.A., Hammad, K.M., Riad, S.A. (2015). Monitoring of the antiviral potential of bee venom and wax extracts against Adeno-7 (DNA) and Rift Valley fever virus (RNA) viruses models. *J Egypt Soc Parasitol*, 45, 193–198.

- Herbert, E.W., Bee, B., Shimanuki, H. (1978). Chemical composition and nutritive value of bee-collected and bee-stored pollen. *Apidologie*, 9, 33–40.
- Hosseini, S.F., Ghaderi, J., G'omez-Guill'en, M.C. (2021). Trans-Cinnamaldehydedoped quadripartite biopolymeric films: Rheological behavior of film-forming solutions and biofunctional performance of films. *Food Hydrocolloids*, 112, Article 106339.
- Hudz, N., Ivanova, R., Brindza, J., Grygorieva, O., Schubertová, Z., Ivanišová, E. (2017). Approaches to the determination of antioxidant activity of extracts from bee bread and safflower leaves and flowers. *Potravin Slovak J Food Sci*, 11, 480–488.
- Iadnut, A., Mamoon, K., Thammasit, P., Pawichai, S., Tima, S., Preechasuth, K., Kaewkod, T., Tragoolpua, Y., Tragoolpua, K. (2019). In vitro antifungal and antivirulence activities of biologically synthesized ethanolic extract of propolis-loaded PLGA nanoparticles against candida albicans. *Evid Based Complement Altern Med*, 2019, 3715481.
- Iraz, M., Bilgiç, S., Şamdancı, E., Özerol, E., Tanbek, K., Iraz, M. (2015). Preventive and early therapeutic effects of β -Glucan on the bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1505-1516.
- Jo, M., Park, M.H., Kollipara, P.S., An, B.J., Song, H.S., Han, S.B., et al. (2012). Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in

ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 258, 72–81.

Kacániová, M., Vukovi'c, N., Chlebo, R., Haš'čík, P., Rovná, K., Cubon, J., et al. (2012). The antimicrobial activity of honey bee pollen, loads and bees wax from Slovakia. *Arch Biol Sci Belgrade*, 64, 927–934.

Kalaycıoğlu, Z., Kaygusuz, H., Döker, S., Kolaylı, S., Erim, F.B. (2017). Characterization of Turkish honeybee pollens by principal component analysis based on their individual organic acids, sugars, minerals, and antioxidant activities. *LWT-Food Science and Technology*, 84, pp. 402–408.

Kaluza, B.F., Wallace, H., Heard, T.A., Klein, A.M., Leonhardt, S.D. (2016). Urban gardens promote bee foraging over natural habitats and plantations. *Ecol Evol*, 6, 1304-1316.

Kędzierski, W., Prof, A., Janczarek, I., Prof, A., Kowalik, S., Franczyk, M., Wawak, T., Borsuk, G., Prof, A., Przetacznik, M. (2020). Bee pollen supplementation to aged horses influences several blood parameters. *J Equine Vet Sci*, 90, 103024.

Ketkar, S., Rathore, A., Kandhare, A., et al., (2015). Alleviating exercise-induced muscular stress using neat and processed bee pollen: oxidative markers, mitochondrial enzymes, and myostatin expression in rats. *Integrative Medicine Research*, 4(3), pp. 147–160.

- Khalifa, S.A.M., Elashal, M., Kieliszek, M., Ghazala, N.E., Farag, M.A., Saeed, A., Sabir, J.S.M., Battino, M., Xiao, J., Zou, X., et al. (2020). Recent insights into chemical and pharmacological studies of bee bread. *Trends Food Sci Technol*, 97, 300–316.
- Kim, S.B., Jo, Y.H., Liu, Q., Ahn, J.H., Hong, I.P., Han, S.M., Hwang, B.Y., Lee, M.K. (2015). Optimization of extraction condition of bee pollen using response surface methodology: Correlation between anti-melanogenesis, antioxidant activity, and phenolic content. *Molecules*, 20, 19764–19774.
- Kim, S.J., Park, J.H., Kim, K.H., Lee, W.R., Pak, S.C., Han, S.M., et al. (2012). The protective effect of apamin on LPS/fat-induced atherosclerotic mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 305454.
- Kostić, A.Ž., Milinčić, D.D., Petrović, T., Krnjaja, V., Stanojević, S.P., Barać, M.B., Tešić, Ž.L., Pešić, M.B. (2019). Mycotoxins and Mycotoxin Producing Fungi in Pollen: Review *Toxins*, 11, 64.
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., Stojko, J. (2020). Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 25, 556.
- Lee, K.H., Kim, A.J., Choi, E.M. (2009). Antioxidant and anti-inflammatory activity of pine pollen extract in vitro. *Phytother Res*, 23(1), 41-8.

- Lewis, P., Wright, K., Webster, A., et al. (2012). A randomized controlled pilot study comparing aqueous cream with a beeswax and herbal oil cream in the provision of relief from Postburn Pruritis. *J Burn Care Res*, 33, e195-e200.
- Li, Q., Ren, C., Yan, S., Wang, K., Hrynets, Y., Xiang, L., Xue, X., Betti, M., Wu, L. (2021). Extract of Unifloral *Camellia sinensis* L. Pollen collected by *Apis mellifera* L. honeybees exerted inhibitory effects on glucose uptake and transport by interacting with glucose transporters in human intestinal cells. *J Agric Food Chem*, 69, 1877–1887.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M.T., Wang, S., Liu, H., Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8, 167.
- Lopes, A.J.O., Vasconcelos, C.C., Garcia, J.B.S., Pinheiro, M.S.D., Pereira, F.A.N., Camelo, D.D.S., De Moraes, S.V., Freitas, J.R.B., Da Rocha, C.Q., de Sousa Ribeiro, M.N., et al. (2020). Anti-inflammatory and antioxidant activity of pollen extract collected by *Scaptotrigona affinis postica*: In silico, in vitro, and in vivo studies. *Antioxidants*, 9, 103.
- Lopes, A.J.O., Vasconcelos, C.C., Pereira, F.A.N., Silva, R.H.M., Dos Santos Queiroz, P.F., Fernandes, C.V., Garcia, J.B.S., Ramos, R.M., Da Rocha, C.Q., De Jesus Rodrigues Moreira Lima, S.T., et al. (2019). Anti-Inflammatory and activity and

antinociceptive activity of pollen extract collected by stingless bee *Melipona fasciculata*. *Int J Mol Sci*, 20, 4512.

Luna, A., Alonso, R., Cutillas, V.M., Ferrer, C.M., Gómez-Ramos, M.J., Hernando, D., Valverde, A., Flores, J.M., Fernández-Alba, A.R., (2021). Removal of pesticide residues from beeswax using a methanol extraction-based procedure: a pilot-scale study. *Environ Technol Innov*, 23, 10166.

Mărgăoan, R., Mărghitaş, L.A., Dezmirean D.S., et al., (2014). Predominant and secondary pollen botanical origins influence the carotenoid and fatty acid profile in fresh honeybeecollected pollen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(27), pp. 6306–6316.

Maruyama, H., Sakamoto, T., Araki, Y., Hara, H. (2010). Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Compl Alternative Med*, 10(1), 30.

Medeiros, K.C.P., Figueiredo, C.A.V., Figueiredo, T.B., Freire, K.R.L., Santos, F.A.R., Alcantara-Neves, N.M., Silva, T.M.S., Piuvezam, M.R. (2008). Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol*, 119, 41–46.

Menna-Barreto, R.F.S., Salomão, K., Dantas, A.P., Santa-Rita, R.M., Soares, M.J., Barbosa, H.S., de Castro, S.L. (2009). Different

cell death pathways induced by drugs in *Trypanosoma cruzi*: An ultrastructural study. *Micron*, 40, 157–168.

Mohamed, N.A., Ahmed, O.M., Hozayen, W.G., Ahmed, M.A. (2018). Ameliorative effects of bee pollen and date palm pollen on the glycemic state and male sexual dysfunctions in streptozotocin-Induced diabetic wistar rats. *Biomed Pharmacother*, 97, 9–18.

Mohammad, S.M., Mahmud-Ab-Rashid, N.K., Zawawi, N. (2020). Probiotic properties of bacteria isolated from bee bread of stingless bee *Heterotrigona itama*. *J Apic Res*, 0, 1–16.

Mohamed, W.A., Abd-Elhakim, Y.M., Ismail, S.A.A. (2019). Involvement of the anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-secretory activity of bee venom in its therapeutic effects on acetylsalicylic acid-induced gastric ulceration in rats. *Toxicology*, 419, 11–23.

Moita, E., Gil-Izquierdo, A., Sousa, C., Ferreres, F., Silva, L.R., Valentao, P., et al. (2013). Integrated analysis of COX-2 and iNOS derived inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW macrophages pre-exposed to *Echium plantagineum* L. bee pollen extract. *PloS one*, 8(3), e59131.

Moreno, M., Giralt, E. (2015). Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins (Basel)*, 7, 1126–1150.

Mourre, C., Lazdunski, M., Jarrard, L.E. (1997). Behaviors and neurodegeneration induced by two blockers of K⁺ channels, the

mast cell degranulating peptide and Dendrotoxin I. *Brain Res*, 762, 223–227.

Moustafa, A., Atiba, A. (2015). The effectiveness of a mixture of honey, beeswax and olive oil in treatment of canine deep second-degree burn. *Glob Vet*, 14, 244-250.

Murakami, M., Tsukada, O., Okihara, K., Hashimoto, K., Yamada, H., Yamaguchi, H. (2008). Beneficial effect of honeybee-collected pollen lump extract on benign prostatic hyperplasia (bph)-A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Sci Tech Res*, 14(3), 306-10.

Münstedt, K., Bogdanov, S. (2009). Bee products and their potential use in modern medicine. *J ApiProduct ApiMedical Sci*, 1, 57–63.

Münstedt, K., Voss, B., Kullmer, U., Schneider, U., Hübner, J. (2015). Bee pollen and honey for the alleviation of hot flushes and other menopausal symptoms in breast cancer patients. *Mol Clin Oncol*, 3, 869–874.

Nasrin, T.A.A., Rahman, M.A., Arfin, M.S., Islam, M.N., Ullah, M.A. (2020). Effect of novel coconut oil and beeswax edible coating on postharvest quality of lemon at ambient storage. *Journal of Agriculture and Food Research*, 2, Article 100019.

Ngalimat, M.S., Rahman, R.N.Z.R.A., Yusof, M.T., Hamzah, A.S.A., Zawawi, N., Sabri, S. (2020). A review on the association of bacteria with stingless bees. *Sains Malays*, 49, 1853–1863.

- Nyman, G.S.A., Tang, M., Inerot, A., Osmanovic, A., Malmberg, P., Hagvall, L. (2019). Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*, 81(2), 110-116.
- Oliveira, K.C.L.S., Moriya, M., Azedo, R.A.B., Teixeira, E.W., Alves, M.L.T.M.F., Moreti, A.C.D.C.C., De Almeida-Muradian, L.B. (2009). Relationship between botanical origin and antioxidants vitamins of bee-collected pollen. *Quim Nova*, 32, 1099–1102.
- Oller-Salvia, B., Teixido, M., Giralt, E. (2013). From venoms to BBB shuttles: synthesis and blood-brain barrier transport assessment of apamin and a nontoxic analog. *Biopolymers*, 100, 675–686.
- Othman, Z.A., Ghazali, W.S.W., Noordin, L., Yusof, N.A.M., Mohamed, M. (2020). Phenolic compounds and the anti-atherogenic effect of bee bread in high-fat diet-induced obese rats. *Antioxidants*, 9, 33.
- Park, H.G., Kyung, S.S., Lee, K.S., Kim, B.Y., Choi, Y.S., Yoon, H. J., et al. (2014). Dual function of a bee (*Apis cerana*) inhibitor cysteine knot peptide that acts as an antifungal peptide and insecticidal venom toxin. *Dev Comp Immunol*, 47, 247–253.
- Pascoal, A., Rodrigues, S., Teixeira, A., Feás, X., Leticia, M. (2014). Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food Chem Toxicol*, 63, 233–269.

- Patwardhan, B. (2014). Bridging Ayurveda with evidence-based scientific approaches in medicine. *EPMA J*, 5, 5-19.
- Perugini, M., Tulini, S.M.R., Zezza, D., Fenucci, S., Conte, A., Amorena, M. (2018). Occurrence of agrochemical residues in beeswax samples collected in Italy during 2013–2015. *Sci Total Environ*, 625, 470–476.
- Pohorecka, K., Szczęśna, T., Witek, M., Miszczak, A., Sikorski, P., (2017). The exposure of honey bees to pesticide residues in the hive environment with regard to winter colony losses. *J Apicult Sci*, 61, 1.
- Pucca, M.B., Cerni, F.A., Janke, R., Bermúdez-Méndez, F., Ledsgaard, L., Barbosa, J.E., Laustsen, A.H. (2019). Bee updated: Current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Front Immunol*, 10, 2090.
- Puleo, L.S. (1991). Beeswax minor components: a new approach. *Cosmet Toilet*, 106, 83-89.
- Putz, T., Ramoner, R., Gander, H., Rahm, A., Bartsch, G., Thurnher, M. (2006). Antitumor action and immune activation through cooperation of bee venom secretory phospholipase A2 and phosphatidylinositol-(3,4)-biphosphate. *Cancer Immunol Immunother*, 55, 1374–1383.
- Ravelo, Y., Molina, V., Carbajal, D., et al. (2011). Evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive effects of D-002 (beeswax alcohols). *J Nat Med*, 65(2), 330-335.

- Reshmi, C.R., Sundaran, S.P., Juraij, A., Athiyanathil, S. (2017). Fabrication of superhydrophobic polycaprolactone/beeswax electrospun membranes for highefficiency oil/water separation. *RSC Advances*, 7(4), 2092–2102.
- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B. (2011). Oxidative stress, inflammation, and cancer. *Free Radic Biol Med*, 49, 1603–1616.
- Rit, T., Behrer, R. (1999). *Beeswax Through the Ages*. Bladel: Koster Keunen Holland BV.
- Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Jasik, K., Buszman, E. (2017). Anti-atherogenic activity of polyphenol-rich extract from bee pollen. *Nutrients*, 9, 1369.
- Saber, A.E.S., Abdelwahab, A.K., Amir, A.M.E., Nassar, M.I., Zohdi, H.F. (2017). Bee venom loaded chitosan nanoparticles as treatment for amoebiasis in mice. *J Egypt Soc Parasitol*, 47, 443–458.
- Sangboonruang, S., Kitidee, K., Chantawannakul, P., Tragoolpua, K., Tragoolpua, Y. (2020). Melittin from apis florea venom as a promising anticancer agent. *Antibiotics*, 9, 517.
- Santiago de Sousa, A.R., Cruz de Moraes, S.Z., Barbosa Viana-Júnior, A., Divino de Araujo, E. (2020). Toward a novel pharmacology and therapeutic understanding of Brazilian propolis: a meta-analytical approach. *Pharmacogn Rev*, 14, 1–7.

- Sawicki, T., Starowicz, M., Kłębukowska, L., Hanus, P. (2022). The profile of polyphenolic compounds, contents of total phenolics and flavonoids, and antioxidant and antimicrobial properties of bee products. *Molecules*, 27, 1301.
- Shahzad, A., Cohrs, R.J. (2012). In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virus (VZV): A translational medicine study for potential remedy for shingles. *Transl Biomed*, 3.
- Shimshoni, J.A., Sperling, R., Massarwa, M., Chen, Y., Bommuraj, V., Borisover, M., Barel, S. (2019). Pesticide distribution and depletion kinetic determination in honey and beeswax: model for pesticide occurrence and distribution in beehive products. *PLoS One*, 14, e0212631.
- Shoskes, D.A., Manickam, K. (2003). Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis. *World J Urol*, 21(2), 109-13.
- Shoskes, D.A. (2002). Phytotherapy in chronic prostatitis. *Urology*, 60(6), 35-7.
- Somwongin, S., Chantawannakul, P., Chaiyana, W. (2018). Antioxidant activity and irritation property of venoms from *Apis* species. *Toxicon*, 145, 32–39.
- Son, D.J., Kang, J., Kim, T.J., Song, H.S., Sung, K.J., Yun, D.Y., et al. (2007). Melittin, a major bioactive component of bee venom toxin, inhibits PDGF receptor beta-tyrosine phosphorylation and downstream intracellular signal transduction in rat aortic

vascular smooth muscle cells. *J Toxicol Environ Health A*, 70, 1350–1355.

Souza, C., de Freitas, L.A.P., Maia Campos, P.M.B.G. (2017). Topical formulation containing beeswax-based nanoparticles improved *In vivo* skin barrier function. *AAPS PharmSciTech*, 18(7), 2505-2516.

Su, M., Chang, W., Zhang, K., Cui, M., Wu, S., Xu, T. (2016). Expression and purification of recombinant ATF-mellitin, a new type fusion protein targeting ovarian cancer cells, in *P. pastoris*. *Oncol Rep*, 35, 1179–1185.

Sulbarán-Mora, M., Pérez-Pérez, E., Vit, P. (2018). Antibacterial activity of ethanolic extracts of pot-pollen produced by eight meliponine species from venezuela. In *pot-pollen in stingless bee Melittology*; Vit, P., Pedro, S.R.M., Roubik, D.W., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, pp. 391–399.

Sun, L., Guo, Y., Zhang, Y., Zhuang, Y. (2017). Antioxidant and anti-tyrosinase activities of phenolic extracts from rape bee pollen and inhibitory melanogenesis by cAMP/MITF/TYR pathway in B16 mouse melanoma cells. *Front Pharmacol*, 8, 104.

Talens, P., Krochta, J.M. (2005). Plasticizing effects of beeswax and carnauba wax on tensile and water vapor permeability properties of whey protein films. *Journal of Food Science*, 70(3), E239–E243.

- 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.
- Thakur, M., Nanda, V. (2020). Composition and functionality of bee pollen: A review. *Trends Food Sci Technol*, 98, 82–106.
- Tohamy, A.A., Abdella, E.M., Ahmed, R.R., Ahmed, Y.K. (2014). Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*, 66(2), pp. 283–297.
- Trinh, B.M., Smith, M., Mekonnen, T.H. (2022). A nanomaterial-stabilized starchbeeswax Pickering emulsion coating to extend produce shelf-life. *Chemical Engineering Journal*, 431, Article 133905.
- Tripoli, E., La Guardia, M., Giammanco, S., Di Majo, D., Giammanco, M. (2007). Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem*, 104(2), 466-79.
- Tuoheti, T., Rasheed, H.A., Meng, L., Sheng Dong, M. (2020). High hydrostatic pressure enhances the anti-proliferative properties of

lotus bee pollen on the human prostate cancer PC-3 cells via increased metabolites. *J Ethnopharmacol*, 261, 113057.

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*, 1, 69(2), 177-91.

Uddin, M.B., Lee, B.H., Nikapitiya, C., Kim, J.H., Kim, T.H., Lee, H.C., Kim, C.G., Lee, J.S., Kim, C.J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *J Microbiol*, 54, 853–866.

Ulbricht, C., Conquer, J., Giese, N., Khalsa, K.P., Sklar, J., Weissner, W, et al. (2009). An evidence-based systematic review of bee pollen by the natural standard research collaboration. *J Diet Suppl*, 6(3), 290-312.

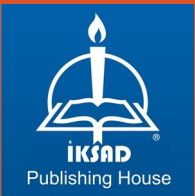
Yang, S., Qu, Y., Chen, J., Chen, S., Sun, L., Zhou, Y., Fan, Y. (2021). Bee pollen polysaccharide From *Rosa rugosa* Thunb. (Rosaceae) promotes pancreatic β -cell proliferation and insulin secretion. *Front Pharmacol*, 12, 688073–688081.

Yarsan, E., Aktaş, İ. (2012). Biyotoksinlerin ağrı kesici olarak kullanımı. *Türk Veteriner Hekimler Birliği dergisi*, (1-2), 128-135.

Zhang, R., Zhai, X., Wang, W., Hou, H. (2022). Preparation and evaluation of agar/maltodextrin-beeswax emulsion films with

various hydrophilic-lipophilic balance emulsifiers. *Food Chemistry*, 384, Article 132541.

Zhang, R., Wang, W., Zhang, H., Dai, Y., Dong, H., Kong, L., et al. (2020). Effects of preparation conditions on the properties of agar/maltodextrin-beeswax pseudobilayer films. *Carbohydrate Polymers*, 236, Article 116029.



ISBN: 978-625-367-825-8