

DERLEME /REVIEW

DOĞANIN ŞIFASI: ARI ZEHRİNİN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE UYGULAMALARI

Healing Power of Nature: Effects and Applications of Bee Venom on Health

Sibel KAYMAK^{1,3*}, Nilüfer VURAL^{1,3}, Oğuz YÜCE^{2,3}, Salih MOLLAHALİLOĞLU^{3, 4}

¹Biyoterapötik Ürün Araştırma ve Geliştirme ABD, Halk Sağlığı Enstitüsü, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE, Yazışma Yazarı / Corresponding author: E-mail: sibelkaymak@aybu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-6523-7637

²Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara TÜRKİYE, E-mail: oguzyuce@aybu.edu.tr, ORCID No: 0000-0001-5623-8518

³Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE, E-mail: n.vural@aybu.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-3047-3004

⁴Halk Sağlığı ABD, Tıp Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE, E-mail: drsmho@yahoo.com, ORCID No: 0000-0001-7384-4106

Received / Geliş: 08.07.2024 Accepted / Kabul:23.08.2024

DOI: 10.31467/uluaricilik.1512321

ÖZ

Apiterapi, başta bal arısı zehri olmak üzere bal arısı ürünlerinin kullanımıyla yüzyıllardır birçok insanın şifa edindiği ve sıklıkla başvurulan bir integratif tedavi yöntemidir. Bal arısı zehri, insan vücuduna manuel enjeksiyonla topikal olarak veya doğrudan arı sokmasıyla uygulanabilmektedir. Bal arısı zehri içerdiği peptit ve enzimler sayesinde sahip olduğu yüksek biyoterapötik potansiyeli ile başta enflamatuvar hastalıklar olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar ve romatoid artrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürdeki birçok çalışma, bal arısı zehri bileşenlerinin biyolojik aktivitelerini tanımlamış ve bu bileşenlerin yeni nesil ilaçlar olarak potansiyel kullanımını geliştirmek etrafında şekillenmiş durumdadır. Bu derlemenin amacı, bal arısı zehrinin toplanmasını, ana bileşenlerini, temel biyolojik özelliklerini ve terapötik uygulamalarını özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Apiterapi, Bal arısı zehri, Apitoksin, Enflamasyon

ABSTRACT

Apitherapy is an integrative treatment method that has been relied upon for centuries, using honeybee products, primarily bee venom, for healing many human ailments. Bee venom can be administered to the human body through manual injection, topically, or directly via bee stings. Bee venom contains various bioactive molecules such as peptides and enzymes, which possess significant biotherapeutic potential in treating inflammatory diseases, neurodegenerative disorders, and musculoskeletal conditions like rheumatoid arthritis. Numerous studies in the literature have identified the biological activities of bee venom components and have focused on developing the potential use of apitoxin and its constituents as next-generation drugs. The aim of this review is to summarize the collection of bee venom, its main components, fundamental biological properties, and therapeutic applications.

Keywords: Apitherapy, Bee venom, Apitoxin, Inflammation

DERLEME /REVIEW

EXTENDED ABSTRACT

Purpose: Bee venom is a defensive mechanism product produced by bees. They metabolically produce bee venom within their venom sacs located in their bodies and apply it through a stinging apparatus called a stinger when threatened. Biochemically, bee venom contains various peptides, enzymes, and other bioactive components such as phenolic compounds. The collection, composition, and biotherapeutic effects of bee venom are frequently studied topics in the literature, particularly in Apitherapy, analytical chemistry, and medicine. The interest in bee venom has also increased due to its use for healing purposes since ancient times. In this review, the components and potential effects of bee venom are compiled and presented.

Discussion: Major components of bee venom include melittin, apamin, adolapin, and phospholipase A2. Melittin, the primary component, constitutes about 50-60% of BV's dry weight and is known for its strong antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer properties. Melittin can disrupt cell membranes, leading to cell lysis and death, making it a potent antimicrobial and anticancer agent. It also inhibits the activation of nuclear factor kappa B and Tumor necrosis factor-alpha, key regulators of inflammatory responses, thus exhibiting anti-inflammatory properties. Apamin blocks calcium-activated potassium channels, which can help modulate neurological functions and potentially treat neurodegenerative disorders like Parkinson's and Alzheimer's. The enzyme phospholipase A2 degrades phospholipids in cell membranes, releasing arachidonic acid and subsequent production of pro-inflammatory eicosanoids, thus modulating the immune response. Additionally, bee venom has great biotherapeutic potential synergistically. Its anti-inflammatory properties have been explored for the treatment of arthritis, multiple sclerosis, and other inflammatory diseases. Clinical studies have demonstrated that bee venom therapy can reduce pain and inflammation in patients with rheumatoid arthritis. The antimicrobial properties of bee venom, especially melittin, have been investigated for the treatment of bacterial and viral infections, showing efficacy against pathogens such as *Staphylococcus aureus* and Human immunodeficiency virus. In oncology, bee venom has shown potential in inhibiting the growth of various cancer cell lines, including breast, prostate, and lung cancers.

Conclusion: Bee venom holds considerable promise as a biotherapeutic agent due to its diverse biological activities and potential applications in various fields, including immunology, oncology, and neurology. However, further clinical research is necessary to overcome current challenges and fully realize its therapeutic potential as a toxin. Standardization, safety, and advanced delivery methods will play crucial roles in the successful integration of bee venom into mainstream medical practice.

GİRİŞ

Bal arısı (*Apis mellifera*) ile insanların yakın ilişkileri ve arıların çeşitli sebeplerle kullanımı insanlığın varoluşundan bu yana süregelen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Arı ve insan temaslarının temellerinin atıldığı erken dönemden itibaren de "apiterapi" kavramının doğduğu düşünülmektedir (Kritsky 2017). İlk arı figürlerinin tasvirleri Neolitik Çağ dönemine denk geliyor olup yine aynı dönemde farklı mağara çizimlerinde de arı ürünlerine yer verilmiştir (Ransome 2004). O zamanlardan günümüze dek arı ürünlerinin tedavi amaçlı kullanılması, farklı iyileştirici özelliklerinin keşfedilmesi süreçleri devam etmektedir (Pucca vd. 2019). Arı ürünlerinden bal arısı zehri, kendisini oluşturan biyoaktif bileşenlerin potansiyel biyoterapötik kullanımları açısından 19. yüzyılın sonlarından bu yana bir araştırma konusu haline gelmiştir (Carpena vd. 2020). Arı zehrinin şifasının kanıtı dayalı keşiflerinin arıcalar kaynaklı olduğu, arılar tarafından sıklıkla sokulan bu kişilerde öncelikle artrit ve diğer kas-eklem problemlerinin ve sonrasında farklı bağışıklık sistemi aracılı "gözlemlenebilir" hastalıklara karşı direncin olağan bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Kim 2013). Tunç Çağından bu yana insanoğlu, kadim tıp uygulamaları aracılığıyla bal arısı zehrini, enflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere farklı hastaların şifasına ulaşabilmek kaynaklı kullanmaktadır. Bal arısı zehri, kadim zamanlardan beri geleneksel Doğu tıbbında çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmıştır. Ayurveda uygulamalarında bal arısı zehrinin Rasayana (gençleştirici) ve bağışıklık sistemini güçlendirme özellikleri üzerinde durulurken Geleneksel Çin Tıbbında ise "ısı" ve "yang" enerjilerinin dengelenmesine ve bununla ilişkilendirilen hastalıkların tedavisinde kullanılmaktaydı (Gokulakrishnaa vd. 2020). Avrupa'da ise apiterapi

DERLEME /REVIEW

terimini ilk kullanan ve bal arısı zehrini kelliğe bir tedavi olarak öneren ilk kişi Hipokrat olmuştur. Yine Osmanlı İmparatorluğu dönemi halk hekimliğinde de bal arısı zehri tedavisinin kullanıldığı bilinmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında bal arısı zehrinin tarihsel bağlamda antienflamatuvar, farklı cilt rahatsızlıklarının giderilmesi ve eklem ağrılarında biyoterapötik etkileri sebebiyle geleneksel uygulamalar ile ilişkilendirilmiştir ancak 19.yüzyıl sonrasında bal arısı zehrinin nöroprotektif, antikolesterol ve antifungal gibi çok geniş biyoterapötik etkileri olduğu keşfedilmiştir ve günümüzde de aktif olarak araştırılmaktadır (Ullah vd. 2023).

BAL ARISI ZEHRİNİN ELDE EDİLiŞİ VE ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Elektrik Stimülasyonu

Bal arısı zehrinin toplanmasının ana yöntemleri ilk olarak Markovic ve Mollnar tarafından 1954 ile Palmer tarafından 1961 senelerinde yapılan yayınlar ile literatüre kazandırılmıştır (Markovic vd. 1954, Palmer 1961). Sonrasında 90'lara kadar literatürde yer alan toplama metotları geliştirilerek sürece devam edilmiştir. Günümüz modern bal arısı zehri toplama tekniklerinin temeli bu çalışmalara dayanmaktadır (de Graaf vd. 2021). İlgili elektrik stimülasyonu yönteminin temel avantajı bal arılarının zehir toplanması aşamasında iğnelerini kaybetmemeleri ve hayatta kalabilmelerinden ileri gelmektedir. Bu nedenle bu yöntem, en güvenli bal arısı zehri toplama yöntemi olarak kabul edilmekte ve uygulanmaktadır. Bal arısı zehri toplanmasında maksimum verim arıların yoğun sezonu olan yaz ve sonbahar mevsimlerinde ve akşam saatlerinde elde edilmektedir. Elektrik stimülasyonu için günümüzde 12-15 Volt arasında değişen ve güç şebekesine bağlanabilen cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlar 50 ila 1000 Hz frekansta, 2-3 saniye süreli ve 3-6 saniye duraklamalı elektriksel darbe üretimi sağlayabilmektedirler (Bogdanov 2016). Cihazların alt kısmında bulunan cam slayt uyarılmış bal arısı zehirlerinin dipte toplanmasına ve yine bu yüzeyden elde edilebilmesine olanak tanımaktadır. Tavsiye edilen bal arısı zehir toplama yöntemi, tüm kovan ve koloninin strese girmesini engelleyen ayrı bir toplama düzeneği ve belirli sayıda bal arısının kullanıldığı yöntemdir. Elektro-stimülasyon için en uygun süre 30-60 dakika, en uygun mola süresi ise 45-90 dakika olarak belirlenmiştir.

Rezervuar Diseksiyonu

İlgili protokol laboratuvar ölçeğinde zehir toplama çalışmaları için tasarlanmış olup, elektrik stimülasyonu sırasında meydana gelen birikme, oksitlenme ve bozunum dezavantajlarının önlenmesi amacıyla tasarlanmıştır (Wieser 1973). Bu yöntem ile zehir elde edilmesi için öncelikle bal arıları -20 °C'de uyuşturulmakta ve buz üzerinde tutulan bal arılarının gövdeleri dışarı çekilerek zehir rezervuarlarıyla birlikte sokma aparatı (iğnesi) çıkartılmaktadır. Çıkarılan zehir keseleri distile suda yıkanarak olası kontaminasyonlar önlenmekte ve elde edilen numune kurutulmuş olarak kullanılmaktadır (Carreck 2011).

Manuel Sağım

Bu zehir toplama yönteminin çıkış noktası kütle spektroskopisi olmuştur. Kütle spektrometresinin bal arısı zehrinin bileşimini belirlemede oldukça hassas olması nedeniyle araştırmacılar, rezervuarın dış tarafında yer alan hemolenf proteinlerinin toplama aşamasında örneği kirlenmesinin önüne geçmek istemişlerdir (Van-Vaerenbergh vd. 2014). Bu yöntem ile bal arısı zehri eldesinde yine rezervuar diseksiyonuna benzer şekilde bal arıları uyuşturularak rezervuarları çıkartılmaktadır. Sonrasında rezervuara iki taraftan uygulanan kuvvet ile bal arısı zehri numunelerinin tampona geçmesi sağlanmakta ve örnek toplanmaktadır (Peiren vd. 2005).

Bal Arısı Zehri İçeriği

Biyokimyasal perspektifte insanları sokan böceklerin büyük çoğunluğu peptitler, proteinler, enzimler ve diğer küçük moleküllerden oluşmaktadır ve bal arısı zehri de genel olarak bu biyoaktif bileşenlerden oluşmaktadır. Bal arısı zehri bileşimi aminoasitler, peptitler, proteinler, enzimler, şekerler, biyojenik aminler, uçucu bileşikler, fosfolipitler ve feromonlara dayanmaktadır ve bileşiminin %80'i sudan oluşmaktadır.

Bal arısı zehrinin biyokimyasal profilinin karakterizasyonu, biyoaktif bileşenlerin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi amacıyla çeşitli analitik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte, öncelikli olarak kromatografi teknikleri önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), melittin ve apamin gibi peptitlerin ayrılması ve miktar tayininde yaygın olarak kullanılırken (Samancı ve Kekeçoğlu, 2019), gaz kromatografisi-kütle

DERLEME /REVIEW

spektrometrisi (GC-MS) ise bal arısı zehrinde yer alan uçucu organik bileşiklerin ve küçük moleküllerin tespiti için tercih edilmektedir (Isidorov vd. 2023) . Matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon zaman uçuşlu kütle spektrometrisi (MALDI-TOF/MS), peptitlerin ve proteinlerin moleküler ağırlıklarının belirlenmesi ve tanımlanması için sıklıkla kullanılan bir tekniktir (Baracchi ve Turillazzi, 2010).

Sıvı kromatografisi ile birleştirilen elektrosprey iyonizasyonu (ESI-MS) ise peptit ve proteinlerin yapısal ve kantitatif bilgilerinin edinilmesini sağlamaktadır (Sobral vd. 2016). Elektroferez yöntemleri, özellikle sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE), bal arısı zehri proteinlerin moleküler ağırlıklarına göre ayrılmasında kullanılmaktadır ve protein saflığı ile bileşimini değerlendirmek amacıyla tercih edilmektedir (Kolaylı 2017).

PEPTİTLER

Melittin

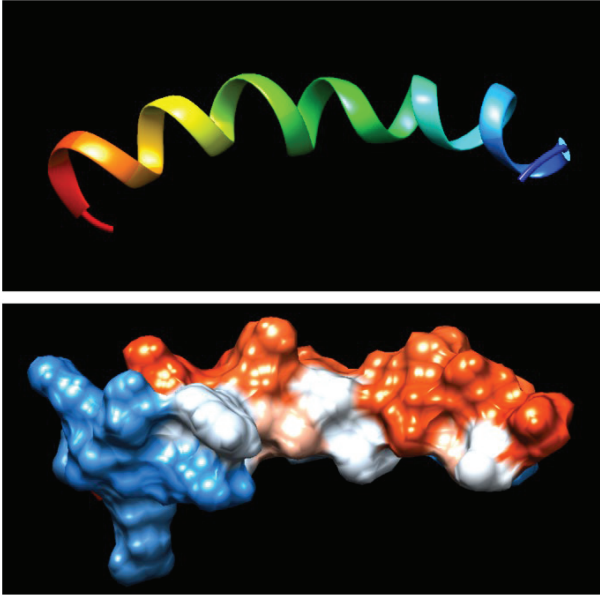
Alerjen bir yapı göstermesi sebebiyle Api-m4 olarak da adlandırılan Melittin, H-Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln-NH₂ dizisinde 26 aminoasitten oluşmaktadır. Katyonik özellik göstermekte olup alfa-sarmal bir polipeptittir ve molekül ağırlığı 2846,5 g/mol'dur (Şekil 1). Fizikokimyasal olarak suyu seven bir yapısı olup, su ve diğer polar çözücülerle rahat çözünmektedir. Dönebilen 99 tane bağ sayısına sahip olduğundan esnek bir moleküldür ve konformasyonel değişiklikler yapabilme potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca Topolojik Polar Yüzey Alanı geniş olduğundan (1150 Å²) diğer biyomoleküllerle ve hücre zarlarıyla yüksek etkileşim potansiyeli göstermektedir. Melittin arı zehrinin %50-60'ını oluşturulan ve en çok çalışılan bileşiği olduğundan farklı biyoterapötik özellikleri de araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Melittinin en bilinen ve çalışılmış biyoaktif özelliği antienflamatuvar aktivitesidir. Temel olarak bu etki, Toll benzeri reseptörler (TLR) 2 ve 4'ün, doğal immün sistemin bir bileşeni olan CD14'ün, nükleer faktör kappa-B (NF-kB) ve trombosit türevi büyüme faktörü reseptör betasını inhibe etme mekanizmasına dayandırılmaktadır (Lee vd. 2016, Ahmedy vd. 2020). Melittinin bir diğer önemli özelliği de biyolojik membranlardaki gözenekleri şekillendirme

kapasitesinden kaynaklanan sitolitik aktivitesidir (Klocek vd. 2009). Melittin yapısında 2 Lizin ve 2 Arjinin barındırmaktadır ve bu aminoasitlerin yan zincirleri fizyolojik pH'de pozitif yüklüdür. Lizin yan zincirinde bir amino grubu (-NH⁺₃), arjinin ise guanidino grubu (=NH⁺ - NH₂) taşımaktadır. Bu gruplar melittine toplamda dört pozitif yük kazandırmakta ve katyonik bir davranış sergilemesine aracı olmaktadır. Bu katyonik davranış biçimi de anyon lipid membranları ile oluşacak bir çekime öncülük etmekte ve melittinin hidrofobik doğası da bu etkileşimler aracılığıyla lipid membranlarına yerleşmesini sağlamaktadır. Bu yerleşim membran üzerinde şiddetli dalgalanmalara neden olmaktadır ve yük dengesizliği kaynaklı fosfolipitler arasında deformasyonlar oluşturmaktadır (Liu vd. 2018). Bu deformasyonlar membran yüzey basınçlarında dengesizlikler yaratarak gözenekler oluşmasına neden olmaktadır. Bu hücre zarı deformasyonları, melittinin antimikrobiyal, antikanser ve hemolitik aktivitesinin biyokimyasal yolağının temelini oluşturmaktadır (Lee vd. 2013). Melittinin bir diğer önemli biyoterapötik özelliği de antiviral etkisidir. Melittinin farklı *in vitro*, *in vivo* ve *in silico* çalışmalar aracılığıyla büyük bir antiviral potansiyel barındırdığı ortaya konmuştur (Memariani vd. 2020). Nanopartiküller ile fonksiyonelleştirilmiş melittinin HIV-1NLHX ve HIV-1 NLYU2 viral suşlarının enfektivitesini inhibe etme ve genom taşıyan viral kapsidi devre dışı bırakma özelliği keşfedilmiştir (Hood vd. 2013). Melittin sadece viral yapı ile etkileşime girip onu inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda viral replikasyonu interferon tip I'in (I-IFN) uyarılması aracılığıyla inhibe edebilmektedir (Uddin vd. 2016).

Melittinin antimikrobiyal ve antiviral etki gösterdiği biyokimyasal mekanizmasının antikanser etkisi de bulunmakta ve tümör bölgesi ile etkileşime girebilmektedir. Farklı kanser tipleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar melittinin antikanser etkisinin çok geniş bir yelpazesi olduğunu *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlamış durumdadır. Örneğin melittin, ölüm reseptörlerinin (ölüm reseptörleri-DR3, DR4 ve DR6) ekspresyonunu ve transkripsiyon-3 (STAT3) yolunun sinyal transduserleri ve aktivatörlerinin inhibisyonunu artırarak insan yumurtalık kanseri hücrelerinin hücre büyümesini engellemiştir (Jo vd. 2012). Başka bir çalışmada, mitokondri yolakları aracılığıyla mide kanseri hücrelerinde apoptozu indükleyebildiği ve buna eşlik eden serbest radikal oluşumunu arttırabildiği ortaya konulmuştur (Kong vd. 2016). Melittin ayrıca

DERLEME /REVIEW

enflamasyon temel proteinlerden olan fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), protein kinaz-B (AKT) ve 5' adenosin monofosfatla aktifleştirilen protein kinazın (MAPK) aşağı regülasyonunu ve kısmi inhibisyonunu sağlayarak cilt kanseri kaynaklı apoptozu da düzenleyebilmektedir (Lim vd. 2019). Antikanser etkisinin yanından melittinin kanser önleyici (protektif) etkisinin de olabileceği ile ilgili Yu ve arkadaşları (2019) tarafından karaciğerin immünolojik toleransı yoluyla karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinde (LSEC'ler) metastazı önlemek için nanopartiküller aracılı *in vivo* aktivite incelenmiştir (Yu vd. 2019). Sentezlenen melittin içerikli nanopartiküllerin LSEC'leri hedeflediğini ve negatif modüle ettiğini ortaya koymuşlardır ki bu durum karaciğer metastazını inhibe eden ve karaciğer kanserinin ortaya çıkma olasılığını azaltan immünolojik bir yanıtla sonuçlanmaktadır.



Şekil 1. Melittin 3D yapısı (üstte zincir ve altta hidrofobik katı yüzeyi olmak üzere) (Pettersen vd. 2004)

Figure 1. 3D structure of melittin (chain structure on top and hydrophobic solid surface on bottom)

Apamin

Apamin, iki disülfid bağıyla çapraz bağlanmış 18 aminoasitten oluşmaktadır ve dizisi H-Cys(1)-Asn-Cys(2)-Lys-Ala-Pro-Glu-Thr-Ala-Leu-Cys(1)-Ala-Arg-Arg-Cys(2)-Gln-Gln-His-NH₂ şeklindedir. Molekül ağırlığı 2027,4 g/mol olan bileşen nörotoksik bir peptittir. Yapısal olarak iki disülfid bağı 1-11 ve 3-15 pozisyonlarını birbirine bağlamaktadır ve üç boyutlu olarak halka şeklini alabilmektedir (Şekil 2).

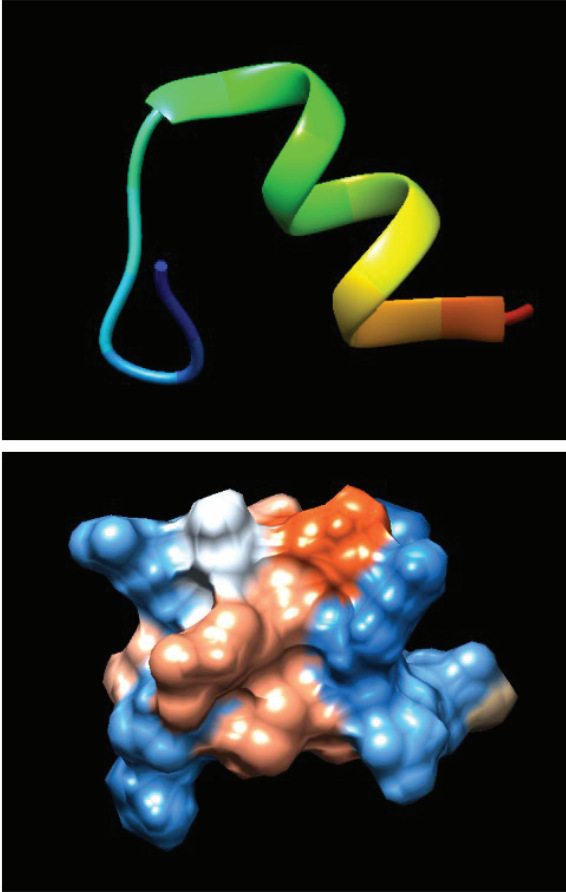
Ek olarak apamin, sarmal bölgenin merkezinde yer alan arginin-13 ve arginin-14'ün bitişiğinde yer aldığı bir a-sarmal çekirdeğe sahiptir ve bu iki aminoasit bölgesi nörotoksik aktivitenin sürdürülmesi açısından önem taşımaktadır. Apamin hidrofilik bir özellik sergilemekte ve suda çözünebilmektedir (Kuzmenkov vd. 2022). Melittine benzer şekilde yüksek dönebilir bağları sebebiyle oldukça esnek ve büyük makromoleküllerle etkileşimlere girebilme potansiyeli taşımaktadır. Apamin nötr bir yükü olduğundan biyolojik yapılarda iyonize olmamaktadır. Farmakolojik vizyonda büyük ve kararlı yapıların kan beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği ve merkezi sinir sistemine erişimi ya yavaş olmaktadır ya da olmamaktadır. Ancak apaminin bir ilginç özelliği de BBB geçirgenliğini sağlayabilmesidir (Palma 2013). Apamin, allosterik bir inhibitör olduğundan, Ca²⁺ ile aktifleşen K⁺ kanallarını bloke etme yeteneğine sahiptir ve bu durum özellikle sinir sisteminde sitotoksik aktivite kazandırmaktadır. Bunun yanında yine nörotoksik olmasından kaynaklı olarak muskarinik M2 reseptörlerini aktive edebilmekte ve kas-sinir iletkenliğini azaltabilmektedir (de Matos Silva vd. 2010). Bu özellikleri, farklı sinir sistemi hastalıklarından büyük bir potansiyel barındırdığını da ortaya koyar niteliktedir (Mohammadi-Rad vd. 2019). Melittinin antienflamatuvar aktivitesine benzer şekilde apamin de siklooksijenaz-2 (COX-2) yapısını inhibe ederek TNF-a, IL-1 ve IL-6 regülasyonlarını düşürerek yüksek antienflamatuvar etki de göstermektedir (Kim vd. 2020). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada apaminin insan keratinosit hücre dizisinde Th2 ile ilişkili kemokinleri ve diğer proinflamatuvar sitokinleri baskılayabildiğini, aynı zamanda NF-κB ve STAT yolaklarını inhibe edebildiği belirlenmiştir (Kim vd. 2017).

Mast Hücresi Degranüle Edici Peptit (MCD)

MCD, 22 aminoasitten oluşmaktadır ve yapısı H-İle-Lys-Cys(1)-Asn-Cys(2)-Lys-Arg-Ala-Val-İle-Lys-Pro-Ala-İle-Cys(2)-Arg-Lys-İle-Cys(1)-Gly-Lys-Asn-NH₂ şeklindedir. Molekül ağırlığı 2587,2 g/mol olan peptitin aminoasitlerden 3-15 ve 5-19 bölgeleri arasında iki disülfid köprüsü bulunmaktadır. Fizyolojik pH değerinde net yükü +8'dir ve bu duruma yapıda bolca bulunan lizin, arjinin ve histidin pozitif yüklü aminoasitleri neden olmaktadır. Arı zehrinin kendisi sadece az miktarda histamin içerdiğinden, MCD peptiti, granül membranlarının mast hücre membranı ile füzyonu ve granül içeriklerinin mast hücrelerinin parçalanması olmadan ekzositozu yoluyla mast hücre

DERLEME /REVIEW

granüllerinden salınarak ilave histamine katkıda bulunmaktadır ki bu durum da arı sokması ve zehir maruziyeti sonrası kızarıklık, iltihaplanma ve ağrıya neden olmaktadır (Gaudenzio vd. 2016). Bu nedenle, MCD peptidi, alerjik reaksiyon için sayısız kimyasalın büyük miktarda salınmasını tetiklemek üzere hücreye bağlı spesifik IgE ile reaksiyona giren temel bir arı zehri alerjeni olarak da tanımlanabilmektedir (Elieh vd. 2018). Ek olarak MCD, apamine benzer şekilde, nöral uyarılabilirlikte bir artış meydana getirerek Ca²⁺ ile aktiveşen K⁺ kanallarını bloke etme kapasitesi nedeniyle bir nörotoksin görevi görebilmektedir (Cornara vd. 2017).



Şekil 2. Apamin 3D yapısı (üstte zincir ve altta hidrofobik katı yüzeyi olmak üzere) (Pettersen vd. 2004)

Figure 2. 3D structure of apamin (chain structure on top and hydrophobic solid surface on bottom)

Adolapin

Adolapin, Shkenderov ve Koburova (1982) tarafından bal arısı zehrinden izole edilmiş ve isimlendirilmiş bir polipeptittir. 103 aminoasitten oluşmaktadır ve bazik bir yapıdadır (Shkenderov ve Koburova 1982). Bal arısı zehrinin kuru ağırlığının ortalama %1'ini oluşturmaktadır. Literatür araştırmaları, adolapinin prostaglandin sentezini bloke ederek ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek antienflamatuvar, antinosiseptik ve antipiretik etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Koburova vd. 1985).

Tertiapin

Tertiapin 21 aminoasit içeren küçük bir peptit olup bal arısı zehrinin içerisinde yaklaşık %0,1 kadar bulunur. Çözelti içerisindeki tertiapinin üç boyutlu NMR spektroskopisi çalışması, tertiapinin yan zincir etkileşimlerinden kaynaklanan oldukça kompakt bir molekül olduğunu göstermektedir (Drici vd. 2000). Tip-4 ters dönüşten ve uzatılmış bir β tabakası tarafından oluşturulan bir döngü ile bağlanan bir α -sarmalından oluşmaktadır ve polipeptit zincirindeki dört sistein, iki disülfid bağı oluşturmaktadır (Jin ve Lu 1999). Tertiapin'in K⁺ kanallarını bloke ettiği farklı literatür çalışmaları ile kanıtlanmıştır (Bidaud vd. 2020, Kanjhan vd. 2005). Bu çalışmalar, tertiapinin fonksiyonel kanalların saflaştırılmasında ve aynı zamanda bu kanallara karşı farmasötik ajanların taranmasında güçlü bir ligand olarak potansiyeli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum tertiapinin, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Secapin

Secapin, büyük oranda prolin ve bir disülfid köprüsü içeren 24 aminositten oluşan bir peptittir. (Meng vd. 2012). Temel olarak toksik değildir ancak farelerde yüksek dozda belirgin hipotermi ve sedasyon belirtileri oluşturduğu belirlenmiştir (Gauldie vd. 1976). Secapinin güçlü bir nörotoksin olarak hareket ettiği birçok çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen, diğer biyoterapötik potansiyelleri henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (Ye vd. 2016). Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar secapinin, hiperaljezik, ödematojenik (Mourelle vd. 2014) ve antimikrobiyal özellikler (Kim vd. 2017) gösterdiğini ortaya koymuştur. Bunlara ek olarak secapin sadece bal arıları tarafından değil, diğer böcek ve hayvan türlerinde de bağışıklık sistemi ve savunma mekanizmasının olağan bir durumu olarak sentezlenmektedir (Touchard vd. 2018).

DERLEME /REVIEW

ENZİMLER

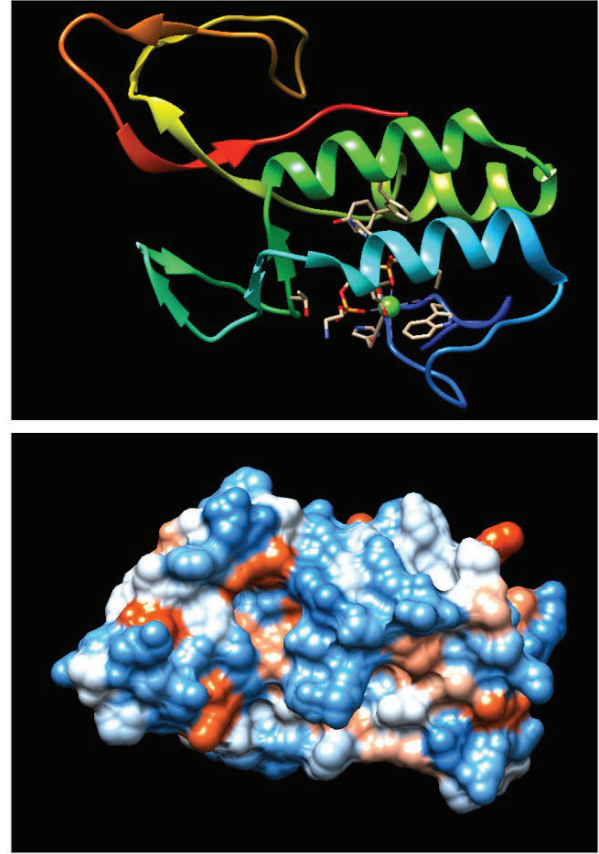
Fosfolipaz A₂

Fosfolipaz A₂ (PLA₂) veya Api-m1, 15.8 kDa ağırlığa sahip ve 134 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Konformasyonel olarak sabit bir davranış sergileyebilmek adına 9-31, 30-70, 37-63, 61-95 ve 105-113 aminoasit bölgeleri arasında toplamda 5 disülfid bağı bulunmaktadır (Şekil 3). Enzim grubu doğada çok fazla canlıda bulunması ve her birinde farklı bir yapı sergilemesi sebebiyle 16 farklı gruba ayrılmış olup *Apis mellifera*'dan elde edilen PLA₂ grup 3'e aittir (Lee ve Bae 2016). PLA₂ enzim grubu katalitik aktivite göstermektedir ve enzimatik aktivitesi kalsiyuma bağlıdır. PLA₂'nin katalitik aktivitesi, membran gliserol-3-fosfolipidlerin sn-2 yağ açıl ester bağının hidrolizi olup bu da yağ asitlerinin ve lizofosfolipitlerin serbest bırakılmasıyla sonuçlanmaktadır (Putz vd. 2007). Katalitik aktivite sonucunda hücre zarı bileşenleri hidrolize edilir ve sindirilir ki bu da zar boyunca deformasyon ve bozulmalar meydana getirir. PLA₂'nin, bu membran bozulması yoluyla kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Putz vd. 2007). Ek olarak bu mekanizmanın, PLA₂'nin antimikrobiyal etkisine de katkısı olduğu düşünülmektedir (Nevalainen vd. 2008). Arı zehrinde bulunan PLA₂'nin M (kas hücreleri) ve N (beyin zarı hücreleri) tipi reseptörlere bağlanarak bir ligand görevi de üstlenebildiği belirlenmiştir (Lee ve Bae 2016). N tipi reseptörlere bağlanması da nörotoksik aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Ong vd. 2010). Ek olarak PLA₂ enflamasyon ile ilişkili Foxp3'ün yukarı regülasyonunu sağlayabilir ve T hücrelerinin farklılaşması ile antienflamatuvar etki gösterebileceği için nöroenflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklar için de büyük bir biyoterapötik potansiyeli barındırmaktadır (Premrajan vd. 2023).

Hiyalüronidaz

Hiyalüronidaz veya Api-m2, 40.9 kDa ağırlığında ve 350 aminoasitten oluşan 1 disülfid köprüsüne sahip bir proteindir. Hiyalüronidaz, bağ dokusunun ana glikozaminoglikanı olan hiyalüronanın bölünmesini indüklemekte ve zehir bileşenlerinin dokulara ve kan dolaşımına difüzyonunu kolaylaştırarak sistemik zehirlenmeye neden olmaktadır (dos Santos-Pinto vd. 2018). Hiyalüronidaz, bağışıklık sistemi tarafından antijenik olarak algılanabilmesi sebebiyle bazı bireylerde arı sokmasına karşı şiddetli alerjik tepkiler (anafilaksi) oluşmasına sebep olabilmektedir. Hiyalüronidaz biyoterapötik açıdan,

lokal anesteziklerin yayılımını artırmak için kullanılır. Enjeksiyon bölgelerinde doku geçirgenliğini artırarak ilacın daha geniş bir alana dağılmasını sağlayabilir ve travma veya cerrahi sonrası oluşan ödemlerin tedavisinde dokulardaki sıvı birikiminin çözülmesine yardımcı olabilir (Bühren vd. 2016). Son yıllarda kozmetik uygulamalarda hiyalüronidaz, yanlış yapılan veya aşırı hiyalüronik asit verilen dolgu bölgelerinde çözündürme amaçlı kullanılabilmektedir (Cohen vd. 2015).



Şekil 3. PLA₂ 3D yapısı (üstte zincir ve altta hidrofobik katı yüzeyi olmak üzere) (Pettersen vd. 2004)

Figure 3. 3D structure of PLA₂ (chain structure on top and hydrophobic solid surface on bottom)

Fosfataz

Bal arısı zehrindeki başlıca alerjenlerden bir diğeri, asidik bir fosfataz olan Api-m3'tür (ortofosforik monoester fosfohidrolaz). Asidik pH değerlerinde fosfomonoesterleri hidrolize eden bir enzim grubuna dahil olup hidroliz yoluyla organik bileşiklerden bir fosfat grubunu uzaklaştırmaktadır. Enzimin moleküler ağırlığı 43,9 kDa'dır, 373 aminoasitten

DERLEME /REVIEW

oluşmaktadır ve izoelektrik noktası 5,64'tür (Georgieva vd. 2009). Fosfataz ile ilgili çalışmalarda enzimin vasküler endotelial büyüme faktörü gibi belirli bir büyüme faktörünün fosforilasyonunu inhibe ederek tümör anjiyogenezini ve metastazi engelleyebilme potansiyeli ortaya konulmuştur (Huh vd. 2010).

DİĞER BİLEŞİKLER (MİNÖR BİLEŞİKLER)

Tüm bu içeriğe ek olarak bal arısı zehri %1'in altında kalan ve kuru ağırlıkta minör miktarlarda bulunan birtakım peptitler ve enzimler içermektedir. Ham bal arısı zehrinin büyük ölçekli fraksiyonlanması, melittinin bir türevi olan 19 amino asitlik melittin F'nin izolasyonu ile sonuçlanmıştır (Moreno ve Giralt 2015). Benzer şekilde kromatografik kolon üzerinde izole edildiğinde tüm arı zehrinin yaklaşık %0,7'sini oluşturan cardiopep, beta-adrenerjik benzeri bir yapıdır ve anti-aritmik etkisi bulunmaktadır (Shipman ve Cole 1969).

ARI ZEHİRİ BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

Bal arısı zehrinin hastaların yaşam kalitesini iyileştirmedeki tedavi edici değeri 100 yılı aşkın süredir iyi bilinmektedir. Modern zehir yaklaşımları, farmakolojik öneme sahip olduğu kanıtlanmış zehir bileşenlerinin keşfedilmesine olanak tanımış ve melittin ve apamin gibi aktif bileşenlerin kullanımı yoluyla terapötik stratejilerin optimizasyonunun yolunu açmıştır. Daha sonra, bal arısı zehrinin uygulama kapsamı, geleneksel antinosiseptif etkiden, sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarına kadar genişlemiştir. Bunun nedeninin, zehir enzimlerinin ve peptitlerin, enjekte edilebilir çözülmüş maddeler olarak doğal stabiliteyi ve hedef dokulara ulaşmadaki etkinlikleri nedeniyle olduğu anlaşılmaktadır.

Antioksidan Aktivite

Bal arısı zehri antioksidan aktivitesi çoğunlukla melittin, PLA2 ve apaminin konsantrasyonuna bağlıdır. Antioksidan etkiler, bu bileşiklerin lipid peroksidasyon sürecini engellemesi ve süperoksidad dismutaz aktivitesini artırma kapasitesinden kaynaklı görülebilmektedir (Sobral vd. 2016). Sobral ve ark., çalışmalarında Kuzeydoğu Portekiz'den toplanılan bal arısı zehrinin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) inhibitör aktivitesini, β -karoten ağartma inhibisyonunu ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS)

inhibisyonunu ayrı ayrı değerlendirmişlerdir (Sobral vd. 2016). Elde edilen sonuçlar, farklı *in vitro* metotlar için yüksek antioksidan aktiviteyi ve buna ek olarak meme kanseri ve rahim ağzı kanseri üzerinde de yüksek antikanser aktivite ortaya koymuştur. Somwongin ve ark., farklı *Apis* türlerinden elde edilen zehirlerin antioksidan etkilerini karşılaştırmış ve tüm zehir ekstraktlarının DPPH inhibisyonu gösterdiğini, buna karşılık en yüksek aktivitenin *Apis dorsata* ve ardından *Apis mellifera* türlerinden elde edilen zehir numuneleri tarafından sergilendiğini bulmuşlardır (Somwongin vd. 2018).

In vivo çalışmalarla ilgili olarak El-Hanoun ve ark., tavşanlara 20 hafta boyunca haftada iki kez deri altı uygulama yoluyla tavşan başına 0.1, 0.2 ve 0.3 mg bal arısı zehri enjekte etmişlerdir (El-Hanoun vd. 2020). Sonuçlar, tedavi edilen tavşanlarda glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitesinde ve glutatyon (GSH) içeriğinde bir artış ve malondialdehit (MDA) ve TBARS seviyelerinde bir azalma ortaya koymuştur; bu da bal arısı zehrinin antioksidan etkisini *in vivo* olarak doğrular niteliktedir. Ayrıca Mohamed ve ark., arı zehri ve asetilsalisilik asit ile tedavi edilen gastrik ülseri olan sıçanların lipid peroksidasyonunu zayıflattığını bulmuşlardır (Mohamed vd. 2019). Ahmed ve ark., Freund adjuvanı ile indüklenen artritlik sıçanlarda antioksidan savunma sistemindeki bozulmanın, arı zehri uygulamasının bir sonucu olarak önemli ölçüde düzeldiğini bildirmişlerdir (Ahmed vd. 2018). Antioksidan sistemindeki bu iyileşme, karaciğer lipid peroksidasyonunda azalma ve glutatyon içeriğinde ve glutatyon peroksidaz ve GST dahil antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artışla anlaşılmış ve raporlanmıştır.

Antimikrobiyal Aktivite

Bal arısı zehri antimikrobiyal etkisinin büyük oranda melittin aracılı olduğu düşünülmektedir. Melittinin antimikrobiyal etkisinin temel mekanizması, bahsedildiği üzere biyolojik membranları parçalama kapasitesinden ileri gelmektedir. Bal arısı zehri bileşenleri Gram + ve Gram - bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve ayrıca *Candida* cinsine ait bazı türlere karşı antifungal etkiler de bildirilmiştir. Ayrıca bal arısı zehrinin yapısal savunma molekülü olan Secapin aracılı da bir antifungal etkisi bulunmaktadır.

Bal arısı zehrinin hücre zarlarını bozma ve hücrelerin yüzeyel molekülleri ile etkileşime girme kapasiteleri aynı zamanda antiviral tedavide kullanıma potansiyelini de göstermektedir. Hayvan ve bitki

DERLEME /REVIEW

virüsleri üzerinde yapılan çalışmalar, bal arısı zehrinin potansiyel antiviral aktivitesini kanıtlamış durumdadır (Picoli vd. 2018, Shi vd. 2016). Ayrıca melittinin, influenza A virüsüne (PR8), veziküler stomatit virüsüne (VSV), solunum sinsityal virüsüne (RSV) ve herpes simpleks virüsüne (HSV) karşı antiviral etkileri de *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile raporlanmıştır (Uddin vd. 2016). Ek olarak arı zehrinin, *Trypanosoma brucei brucei* ve *Plasmodium falciparum* gibi bazı mikroorganizmalara karşı tedavide antiparaziter bir ajan olarak kullanılması da önerilmiştir (Boutrin vd. 2008, Dacheux vd. 2019)

Antikanser Aktivite

Literatürde yer alan birçok çalışma, bal arısı zehri ve bileşenlerinin, apoptoz indüksiyonu ve nekrozu ile farklı tümör hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu gibi antikanser özellikler gösterdiğini bildirmiştir (Kwon vd. 2022, Malek vd. 2023). Kansere karşı apoptotik aktivite, tümör hücresi büyümesini azaltmak için en etkili yöntemlerden bir tanesidir. Melittin, bal arısı zehrinin tümör hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip bileşenidir. Park ve ark., tarafından gerçekleştirilen prostat kanseri üzerindeki çalışmalar, arı zehrinin Bcl-2, XIAP, iNOS ve COX-2 gibi antiapoptotik genlerin aşağı regülasyonu aracılı antikanser aktivite gösterdiğini belirlemiştir (Park vd. 2011). Bal arısı zehri aracılı apoptozun yumurtalık kanser hücresi üzerindeki etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise JAK2/STAT3 yolunun inhibisyonu ile antikanser etki belirlenmiştir (Jo vd. 2012). Yumurtalık kanseri hücrelerinin büyümesinin azaltılmasına yönelik etki, STAT3'ün etkisizleştirilmesi ve ölüm reseptörleri DR3, DR4 ve DR6'nın aşırı ekspresyonu sonucunda gözlemlenmiştir.

Bal arısı zehri ana bileşeni melittinin apoptozdan farklı antikanser aktivitesi Lewis akciğer karsinomu bulunan farelerde incelenmiştir (Lee vd. 2017). Melittin tedavisi, tümörle ilişkili makrofajların (TAM), özellikle tümör stromasındaki CD206+ M2 benzeri TAM'lerin sayısını azaltmıştır. CD206+ M2 benzeri TAM'lerdeki azalma nedeniyle tümör dokularındaki VEGF+ ve CD31+ hücrelerinin sayısı azalmıştır. Bu durum melittinin anti-anjiyogenik etkisini ortaya koymaktadır. Melittinin kolorektal kansere karşı *in vitro* etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise 20 µg/mL melittin uygulamasıyla kanser hücrelerinin *in vitro* reaksiyonunun oldukça hızlı gerçekleştiği belirlenmiştir (Soliman vd. 2019). Melittin uygulamasının başlamasından sadece 15 dakika

sonra hücre hattında tam ölüm meydana geldiği bildirilmiştir.

Ek olarak bal arısı zehrinin epigenetik bir ajan olarak anti-tümör etkisi, son yıllarda kanser tedavisinde potansiyel bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bal arısı zehrinin içerdiği melittin ve apamin gen ekspresyonunu ve hücrel mekanizmaları etkileyerek kanser hücrelerinde apoptosisi indükleyebilir, hücre çoğalmasını baskılayabilir ve metastazı engelleyebilir. Uzuner ve ark. çalışmalarında bal arısı zehrinin kanser tedavisinde seçici bir DNA (de)metilasyon ajanı olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (Uzuner vd. 2021).

Nöroprotektif Aktivite

Nörodejeneratif hastalıklar, glia hücrelerinin ve mikrogliaların kronik aktivasyonunun nöroinflamasyonu ile ilişkilidir. En önemli nöronal hastalıklardan bazıları Parkinson, Alzheimer, multipl skleroz ve amyotrofik lateral sklerozdur (ALS). PLA2 ve apamin gibi bazı arı zehri bileşenleri, birtakım ilaçların nörodejeneratif bozukluklara karşı etkinliğini artırmak için anti-nöroinflamasyon ajanları olarak incelenmiştir (Mohammadi-Rad vd. 2019). Akut Parkinson hastalığının 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile indüklenen fare modelinde gerçekleştirilen bir çalışma, 2 hafta boyunca her 3 günde bir bal arısı zehri akupunkturunun MPTP'nin neden olduğu enerji kaybını önlediğini ortaya koymuştur (Doo vd. 2010). Ayrıca, bal arısı zehri akupunkturunu substantia nigra MPTP'nin neden olduğu fosfo-Jun immünoaktivitesini zayıflatmıştır; bu durum, dopaminerjik nöronların MPTP toksisitesine karşı korunmasına atfedilmiştir. Deneysel Parkinson fare modelinde yapılan daha sonraki bir çalışma, bal arısı zehrinin MPTP enjeksiyonundan sonra şiddetli dopaminerjik hücre kaybını baskıladığını göstermiştir (Kim vd. 2011). Ek olarak bal arısı zehri, nöroinflamasyon mekanizması olarak substantia nigra MAC-1 ve iNOS ekspresyonunun artmasıyla ilişkili olan MPTP'nin indüklediği mikroglial aktivasyonu azaltmıştır. Bu bulgulara dayanarak, bal arısı zehri akupunkturunun, proenflamatuvar faktörlerin baskılanması yoluyla farelerde MPTP ile ilişkili Parkinson modeline karşı dopaminerjik nöroprotektif etki sağlayabileceği öne sürülmüştür. ALS, beyin sapı ve omurilikteki motor nöronların seçici kaybıyla karakterize, yetişkin başlangıçlı, yıkıcı bir nörodejeneratif hastalıktır. En yaygın klinik tablo yüz kaslarında veya uzuvlarda zayıflık,

DERLEME /REVIEW

fasikülasyon ve aşırı refleksivitedir (Hardiman vd. 2017)

ALS hayvan modeli olarak kullanılan hSOD1G93A transgenik farelerinde, melittin uygulaması akciğerlerde Iba-1 ve CD14, dalakta ise enflamasyonla ilişkili CD14 ve COX2 ekspresyonunu azaltmıştır (Lee vd. 2014). Akupunktur noktası yoluyla yapılan bal arısı zehri tedavisinin, enjeksiyon tedavisine göre daha etkili olduğu belirlenmiş ve buna ek olarak bal arısı zehri akupunktur, CNS'deki endojen bağışıklık modülatör sisteminin devreye girmesiyle omurilikteki motor fonksiyonunu arttırmış ve motor nöron ölümünü azaltmıştır (Cai vd. 2015). Semptomatik hSOD1G93A transgenik farelerinde gözlemlenen beyin sapı ve omurilikte a-sinüklein fosforilasyonu ve nitrasyonun artan ekspresyonu, akupunktur noktası uyarımı yoluyla melittin veya bal arısı zehri uygulamasıyla azaltılmıştır (Yang ve Choi 2013).

Antienflamatuvar Aktivite

Bal arısı zehrinin antienflamatuvar etkinliği melittin ile ilişkilendirilmektedir. Melittin ile yapılan tedaviler, TLR yollarının aktivasyonunu modüle ederek enflamatuvar sitokinlerin oluşumunu inhibe etmektedir. Melittin in vitro olarak nükleer NF-kB p65'in aktivasyonunu baskılayabilmekte ve p38 MAPK sinyalini engelleyebilmektedir. (Lee vd. 2014). *In vivo* olarak melittinin ayrıca, NF-kB ve AP-1 transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu yoluyla da antienflamatuvar özellikler gösterdiği belirlenmiştir (Lee vd. 2014). Son çalışmalarda arı zehrinin atopik dermatite karşı topikal uygulama yoluyla antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (An vd. 2018). Bu etkinin IgE seviyesinin, sitokin salınımının ve NF-kB ve MAP kinaz aktivitelerinin azalmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Romatoid artrit prevalansı ülkelere bağlı olarak %0,2 ila %0,9 arasında değişen en yaygın enflamatuvar patolojilerden birisidir (Radu ve Bungau 2021). Artritin indüklendiği sıçanlarda bal arısı zehrinin etkilerini bir çalışmada tedaviye en iyi yanıtı veren grup, 15 gün boyunca deri altından uygulanan 2 mg/kg bal arısı zehri ile tedavi edilen grup olmuştur (Kocyigit vd. 2019). Ayrıca bu grupta, pozitif kontrole göre IL-1 β , IL-6, TNF-a ve TGF- β 1 gibi enflamatuvar sitokinlerin daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Bir diğer önemli enflamatuvar hastalık olan gut artritinde ise bal arısı zehri ve apaminin (0,5 ve 1 mg/kg) intraperitoneal ve oral uygulanması, sadece enflamatuvar sitokinlerde bir azalma göstermekle kalmamış, aynı zamanda

gut farelerinde pençe ödemi ve ağrısı da ortadan kaldırmıştır (Lee vd. 2020).

ARI ZEHİRİ UYGULAMALARI

Klinik Uygulamalar

Geleneksel olarak bal arısı zehri, antienflamatuvar, anti-apoptoz, anti-fibroz ve anti-artroskleroz etkileriyle bilinmekte ve yüzyıllardır çeşitli şekillerde uygulanmaktadır. Bal arısı zehri farklı teknikler aracılığıyla uygulanabilmektedir: doğrudan arı sokması, bal arısı zehri enjeksiyonu veya bal arısı zehri akupunktur (aynı zamanda apiterapinin çıkış noktası olarak da bilinmektedir). Doğrudan sokturma, bal arısının cildi sokması sağlanarak zehrin vücuda enjekte ettirilmesi yöntemidir. Bu uygulamada bal arısı dikkatlice tutulur ve belirli noktalara sokması sağlanır ve bu durum bal arısının ölümü ile sonuçlanmaktadır. Geleneksel olarak her ne kadar doğrudan sokturma tekniği kullanılsa da günümüzde çoğu çalışma ve uygulama, bal arısı zehrinin fonksiyonelleştirilmiş uygulaması ve akupunkturun şifası ile birleşmesi sebebiyle bal arısı zehri akupunkturunu kullanmaktadır. Bal arısı zehrinin terapötik potansiyelini değerlendirmek amacıyla, insanlarda gerçekleştirilen bir çalışma, yetişkinlerin 10 akupunktur noktası üzerinde 8 gün boyunca haftada iki kez uyarılması durumunda, bal arısı zehri akupunkturunun Parkinson tedavisinde adjuvan olarak etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Cho vd. 2012).

Arı zehri akupunkturunda kullanılan bazı temel akupunktur noktaları şunlardır:

- LI4 (Hegu): Başparmak ve işaret parmağı arasındaki bu bölge, baş ağrısı ve stresin hafifletilmesinde kullanılmaktadır (Hwang 2021).
- ST36 (Zusanli): Diz kapağının altındaki kaval kemiğinin dış tarafında yer alan bu nokta, sindirim sorunları ve enerji eksikliği için oldukça etkilidir (Kwon vd. 2001).
- GB20 (Fengchi): Boynun arka kısmında, kafatasının tabanında yer alan bu nokta nörodejeneratif hastalıklarda etkilidir (Kim vd. 2017).
- LV3 (Taichong): Ayak başparmağı ile ikinci parmak arasındaki kemiklerin birleştiği noktada bulunan bu bölge, stres ve adet kramplarının hafifletilmesi için kullanılmaktadır (Lin ve Hsieh 2020).

DERLEME /REVIEW

Bu noktalar, arı sokması veya zehir enjeksiyonu yoluyla tedavi edilerek çeşitli sağlık sorunlarının yönetiminde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bal arısı zehri akupunkturu, geleneksel akupunkturun enerji düzenleyici etkilerini bal arısı zehrinin antienflamatuvar ve ağrı kesici özellikleriyle birleştirmektedir.

Ürün Aracılı Uygulamalar

Bal arısı sokmaları ve bal arısı zehri enjeksiyonlarının birtakım dezavantajları olduğundan, uzun vadeli ve sürekli bir terapötik etki sağlayan uygun bir sürekli salım sisteminin tasarımı gerekli hale gelmiştir ve son yıllardaki araştırmalar artmıştır. Son zamanlarda nanopartiküller poli-D, L-laktik-ko-glikolik asit (PLGA), aljinat ve kitosan gibi biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden hazırlanmaktadır. Bu polimerler ve bunların nanopartikülleri biyoaktif bileşikler için mükemmel ve etkili taşıyıcılardır ve böylece bal arısı zehri, dağıtımını ve salınımını iyileştirmek için bu polimerlere ve bunların nanopartiküllerine yüklenebilmektedir. Bu durum, sık enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırarak hasta uyumunun iyileştirilmesine neden olmakta ve bal arısı zehrine biyoyumlu ve biyobozunur özellikler kazandırmaktadır. Bu bağlamda, Qiao ve ark., bal arısı zehri ile kopolimer poli(dl-laktit-ko-glikolid-b-etilenglikol-b-dl-laktit-ko-glikolid) (PLGA-PEG-PLGA) arasındaki etkileşimleri araştırmışlardır (Qiao vd. 2007). Çalışma sonucunda bal arısı zehri salınımının azaldığını ve hidrojelin zayıf bir şekilde parçalandığını, buna karşın uygulanan terapötik aktivitelerin devam ettiğini fark etmişlerdir. Başka bir ilaç dağıtım yönteminde Xing ve ark., kolona özgü ilaç dağıtım için model ilaç olarak kaplanmış kalsiyum aljinat jel lipozomlarını ve bal arısı zehri peptitlerini kullanarak ağızdan uygulamaya yönelik yeni bir formülasyon tasarlamışlardır (Xing vd. 2003). Bal arısı zehri kolon iletiminin 4-5 saat kadar sürdüğünü ve biyoterapötik aktivitenin azalmadığını ortaya koymuşlardır.

2018 yılında Lee ve ark., kitosan/aljinat nanopartiküllerinin bal arısı zehrini kapsülleme konusundaki etkinliğini ve bunların domuz üreme ve solunum sendromu virüsüne karşı potansiyellerini değerlendirmişlerdir (Lee vd. 2018). Çalışma sonucunda nanopartiküllerin, Th1 bağışıklık tepkisini indükleyebildiğini ve küme farklılaşması (CD4+), T lenfositleri, hafıza T hücresi popülasyonları, sitokinlerin üretimini artırabildiğini belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada, Alalawy ve ark., bal arısı

zehrinin nano-mantar kitosan üzerine yüklenmesinin serviks karsinomu (HeLa) hücrelerine karşı anti-kanser biyoaktivitesini arttırdığını ve HeLa hücrelerinde zamana ve doza bağlı olarak ciddi apoptoz belirtilerini tetikleyebileceğini ortaya koymuşlardır (Alalawy vd. 2020). Partiküller dışındaki bir çalışmada ise, bal arısı zehri ve propolis yüklü nanofiberlerin geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteler gösterdiği ve deri enflamasyonlarının tedavisinde yüksek potansiyel barındırdığı bulunmuştur (Aburayan vd. 2022).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bal arısı zehri, geleneksel tıptaki uzun tarihçesine ek olarak modern tıpta da ilgi çekici bir araştırma konusu haline gelmiştir. Gelecekte bal arısı zehrinin tıbbi uygulamaları ve terapötik potansiyeli üzerine daha fazla çalışma yapılması, bu doğal ürünün sağlık ve kozmetik sektöründe daha geniş çapta uygulamalarda kullanılmasının önünü açabilir. Örneğin, bal arısı zehrinin bileşenlerinin genetik mühendislik teknikleriyle üretimi, bu değerli bileşenlerin laboratuvar ortamında sentezlenmesini mümkün kılabilir ve rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak bal arısı zehrindeki spesifik proteinlerin ve peptitlerin büyük ölçekli üretimi, farmasötik endüstride yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanyabilir (Moridi vd. 2020). Bunun yanında bal arısı zehri, diğer doğal ürünler ve farmasötik ajanlarla kombine edilerek daha etkili tedavi protokolleri oluşturulabilir. Örneğin, bal arısı zehri ile diğer apiterapi ürünlerinin kombinasyonu, sinerjistik etkilerle daha güçlü terapötik sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Ayrıca, bal arısı zehrinin mevcut ilaç tedavileri ile kullanımı, tedavi sürecinin etkinliğini artırabilir ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir. Bal arısı zehri, geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan ve biyoterapötik özellikleri nedeniyle kapsamlı araştırmalara konu olan karmaşık bir biyolojik yapı ürünüdür. Temel bileşenleri arasında proteinler ve peptitler bulunmakta olup melittin en bol bulunan ve üzerinde en çok çalışılan bileşendir. Melittin, bal arısı zehrinin antienflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinde önemli bir rol oynarken, PLA2 gibi bileşenler de önemli diğer biyoterapötik etkilere sahiptir. Araştırmalar, bal arısı zehrinin çeşitli biyoterapötik etkilerine yoğunlaşmış olup, bu etkilerin mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerin artırılması büyük bir önem arz etmektedir. Bal arısı zehri bileşenlerinin

DERLEME /REVIEW

etkilerinin ve yollarının tam olarak anlaşılması, terapötik uygulamalarının değerlendirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak kapsamlı araştırmalar ve yenilikçi yaklaşımlar, arı zehrinin sağlık sektöründe daha geniş ve güvenli bir şekilde kullanılmasına olanak tanıyacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Etik onayı: Bu çalışma insan veya hayvan testlerini içermemektedir.

Finansman: Yazarlar herhangi bir fonlarının olmadığını beyan ederler.

Yayın Onayı: Tüm yazarlar makaleyi onayladılar ve Uludağ Arıcılık Dergisine gönderilmesini kabul ettiler.

Yazar Katkısı: Makale SK ve NV tarafından tasarlanmıştır. Literatür taraması, veri toplama, taslağın yazımı NV, SK, SM ve OY tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm yazarlar makalenin son versiyonunu onayladı.

KAYNAKLAR

Aburayan WS, Alajmi AM, Alfahad AJ, Alsharif WK, Alshehri AA, Booq RY vd. Melittin from bee venom encapsulating electrospun fibers as a potential antimicrobial wound dressing patches for skin infections. J.P. 2022; 14(4): 725, doi.org/10.3390/pharmaceutics14040725

Ahmed O, Fahim H, Mahmoud A, Ahmed EAE. Bee venom and hesperidin effectively mitigate complete Freund's adjuvant-induced arthritis via immunomodulation and enhancement of antioxidant defense system. JAR 2018; 33(2): 198, doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6519

Ahmedy OA, Ibrahim SM, Salem HH, Kandil EA. Antiulcerogenic effect of melittin via mitigating TLR4/TRAF6 mediated NF-κB and p38MAPK pathways in acetic acid-induced ulcerative colitis in mice. JCBI 2020;331: 109276, doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109276

Alalawy AI, El Rabey HA, Almutairi FM, Tayel AA, Al-Duais MA, Zidan NS vd. Effectual anticancer potentiality of loaded bee venom onto fungal chitosan nanoparticles. I.j.o.p.s. 2020;(1): 2785304, doi.org/10.1155/2020/2785304

An HJ, Kim JY, Kim WH, Gwon MG, Gu HM, Jeon MJ vd. Therapeutic effects of bee venom and its major component, melittin, on atopic dermatitis in vivo and in vitro. B. j. o. p. 2018; 175(23): 4310-4324, doi.org/10.1111/bph.14487

Baracchi D. ve Turillazzi S. Differences in venom and cuticular peptides in individuals of *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) determined by MALDI-TOF MS. J. Insect Physiol. 2010;56(4):366-375, doi.org/10.1016/j.jinsphys.2009.11.013

Bidaud I, Chong ACY, Carcouet A, Waard SD, Charpentier F, Ronjat M vd. Inhibition of G protein-gated K⁺ channels by tertiapin-Q rescues sinus node dysfunction and atrioventricular conduction in mouse models of primary bradycardia. JSR 2020;10(1): 9835, doi.org/10.1038/s41598-020-66673-8

Bogdanov S. Bee venom: composition, health, medicine: a review. JP 2016;1-20

Boutrin MCF, Foster H, Pentreath VW. The effects of bee (*Apis mellifera*) venom phospholipase A2 on *Trypanosoma brucei brucei* and enterobacteria. J.E. p. 2008;119(2): 246-251, doi.org/10.1016/j.exppara.2008.02.002

Buhren BA, Schrupf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. E. j. o. m. r. 2016; 21: 1-7, doi.org/10.1186/s40001-016-0201-5

Cai M, Choi SM, Yang EJ. The effects of bee venom acupuncture on the central nervous system and muscle in an animal hSOD1G93A mutant. EJBT 2015;7(3): 846-858, doi.org/10.3390/toxins7030846

Carpene M, Nuñez-Estevéz B, Soria-Lopez A, Simal-Gandara J. Bee venom: an updating review of its bioactive molecules and its health applications. J.N. 2020;12(11): 3360, doi.org/10.3390/nu12113360

Carreck NL. Fifty years of the Journal of Apicultural Research. J.o.A.R. 2011; 50(4): 249-256, doi.org/10.3896/IBRA.1.50.4.01

Cho SY, Shim SR, Rhee HY, Park HJ, Jung WS, Moon SK, Park JM vd. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism

DERLEME /REVIEW

- & Related Disorder. 2012;18(8): 948-952, doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.030
- Cohen BE, Bashey S, Wysong A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: a review of the literature. J.C.I.D. 2015;3(2): 7.
- Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. Front. Pharmacol. 2017;8: 261216, doi.org/10.3389/fphar.2017.00412
- Dacheux M, Sinou V, Payré C, Jeamment L, Parzy D, Grellier P vd. Antimalarial activity of human group IIA secreted phospholipase A2 in relation to enzymatic hydrolysis of oxidized lipoproteins. J.I.I. 2019; 87(11), doi.org/10.1128/iai.00556-19
- de Graaf DC, Braga MRB, de Abreu RMM, Blank S, Bridts CH, De Clerck LS vd. Standard methods for *Apis mellifera* venom research. J.A.R. 2021;60(4): 1-31, doi.org/10.1080/00218839.2020.1801073
- de Matos Silva LFC, Ramos ERP, Ambiel CR, Correia-de-Sá P, Alves-Do-Prado W. Apamin reduces neuromuscular transmission by activating inhibitory muscarinic M2 receptors on motor nerve terminals. E.j.o.p. 2010;626(2-3): 239-243, doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.09.064
- Doo AR, Kim ST, Kim SN, Moon W, Yin CS, Chae Y vd. Neuroprotective effects of bee venom pharmaceutical acupuncture in acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. Neurol. Res. 2010;32(sup1): 88-91, doi.org/10.1179/016164109X1253700279428 2
- dos Santos-Pinto JRA, Perez-Riverol A, Lasa AM, Palma MS. Diversity of peptidic and proteinaceous toxins from social Hymenoptera venoms. J.T. 2018;148: 172-196, https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.04.029
- Drici MD, Diochot S, Terrenoire C, Romey G, Lazdunski MJ. The bee venom peptide tertiapin underlines the role of IKACH in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. B.j.o.p. 2009;131(3): 569-577, https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703611
- El-Hanoun A, El-Komy A, El-Sabrou K, Abdella M. Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. Physiol. Behav. 2020;223: 112987, doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112987
- Elieh AK, Shafaghat DF, Zwiener RD. Immunology of bee venom. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018;54: 386-396, doi.org/10.1007/s12016-017-8597-4
- Gaudenzio N, Sibilano R, Marichal T, Starkl P, Reber LL, Cenac N vd. Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. JCI 2016;126(10): 3981-3998, doi.org/10.1172/JCI85538
- Gauldie J, Hanson JM, Rumjanek FD, Shipolini RA, Vernon CA. The peptide components of bee venom. Eur. J. Biochem. 1976;61(2): 369-376, doi.org/10.1111/j.1432-1033.1976.tb10030.x
- Georgieva D, Greunke K, Genov N, Betzel C. 3-D Model of the bee venom acid phosphatase: Insights into allergenicity. BBRC 2009;378(4): 711-715, doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.11.101
- Gokulakrishnaa R, Thirunavukkarasu S. Apitherapy: A valuable gift from honey bee. J. Entomol. Zool. Stud. 2020;8(5): 2317-2323.
- Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat. Rev. Dis. Primers 2017;3(1): 1-19, doi.org/10.1038/nrdp.2017.71
- Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. Antivir. Ther. 2013;18(1): 95-103, doi.org/10.3851/IMP2346
- Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. Cancer letters 2010;292(1): 98-110, doi.org/10.1016/j.canlet.2009.11.013
- Hwang JH. Bee Venom Acupuncture Induced Skin Patch Discoloration Persisting for More Than 3 Years: A Case Report. Chinese Journal of Integrative Medicine 2021;27(10): 774-777, doi.org/10.1007/s11655-021-3496-1
- Jin W, Lu Z. Synthesis of a stable form of tertiapin: a high-affinity inhibitor for inward-rectifier K+

DERLEME /REVIEW

- channels. *J.B.* 1999;38(43): 14286-14293, doi.org/10.1021/bi991205r
- Isidorov V, Zalewski A, Zambrowski G, Swiecicka I. Chemical composition and antimicrobial properties of honey bee venom. *Molecules* 2023;28(10):4135, doi.org/10.3390/molecules28104135
- Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB vd. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *J.T.* 2012;258(1): 72-81, doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.009
- Kanjhan R, Coulson EJ, Adams DJ, Bellingham MC. Tertiapin-Q blocks recombinant and native large conductance K⁺ channels in a use-dependent manner. *J.J.o.P.* 2005;314(3): 1353-1361, doi.org/10.1124/jpet.105.085928
- Kim BY, Lee KS, Ok M, Jin BR. Synthetic secapin bee venom peptide exerts an anti-microbial effect but not a cytotoxic or inflammatory response. *J. Asia. Pac. Entomol.* 2017;20(1): 151-155, doi.org/10.1016/j.aspen.2016.12.009
- Kim CM. *Biotherapy-History, Principles and Practice, "Apothecary-bee venom therapy"* Springer, Netherlands, 2013, p.77-112.
- Kim DH, Sin DC, Song HS. Current status of intervention studies on Acupuncture for Parkinson's disease. *JAR* 2017; 34(3): 13-21, doi.org/10.13045/acupunct.2017089
- Kim JI, Yang EJ, Lee MS, Kim YS, Huh Y, Cho IH vd. Bee venom reduces neuroinflammation in the MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Int.J.Neurosci.* 2011; 121(4): 209-217, doi.org/10.3109/00207454.2010.548613
- Kim JY, Leem J, Park KK. Antioxidative, antiapoptotic, and anti-inflammatory effects of apamin in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *J.M.* 2020;25(23): 5717, doi.org/10.3390/molecules25235717
- Kim WH, An HJ, Kim JY, Gwon MG, Gu H, Lee SJ vd. Apamin inhibits TNF- α -and IFN- γ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- κ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes *JPR* 2017;69(5): 1030-1035, doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.006
- Klocek G, Schulthess T, Shai Y, Seelig J. Thermodynamics of melittin binding to lipid bilayers: Aggregation and pore formation *J.B.* 2009;48(12): 2586-2596, doi.org/10.1021/bi802127h
- Koburova KL, Michailova SG, Shkenderov SV. Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1985; 11(2): 50-55.
- Kocyigit A, Guler EM, Kaleli S. Anti-inflammatory and antioxidative properties of honey bee venom on Freund's Complete Adjuvant-induced arthritis model in rats. *J.T.* 2019;161: 4-11, doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.02.016
- Kolaylı S. Bal arisi zehrinin karakterizasyonunda sds-page elektroforez kullanılabilirliğinin araştırılması. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2017;16(2):49-56, doi.org/10.31467/uluaricilik.379483
- Kong GM, Tao WH, Diao YL, Fang PH, Wang JJ, Bo P vd. Melittin induces human gastric cancer cell apoptosis via activation of mitochondrial pathway. *WJG* 2016;22(11): 3186, doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3186
- Kritsky G. Beekeeping from Antiquity Through the Middle Ages. *Annu. Rev. Entomol.* 2017;62: 249-264, doi.org/10.1146/annurev-ento-031616-035115
- Kuzmenkov AI, Peigneur S, Nasburg JA, Mineev KS, Nikolaev MV, Pinheiro-Junior EL vd. Apamin structure and pharmacology revisited. *Front. Pharmacol.* 2022;13: 977440, doi.org/10.3389/fphar.2022.977440
- Kwon NY, Sung SH, Sung HK, Park JK. Anticancer activity of bee venom components against breast cancer. *J.T.* 2022;14(7): 460, doi.org/10.3390/toxins14070460
- Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK vd. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *J.P.* 2001;90(3): 271-280, doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00412-7
- Lee C., Bae SJS, Joo H, Bae H. Melittin suppresses tumor progression by regulating tumor-

DERLEME /REVIEW

- associated macrophages in a Lewis lung carcinoma mouse model. *J.O.* 2017;8(33): 54951, doi.org/10.18632/oncotarget.18627
- Lee G., Bae H. Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects *J.M.* 2016;21(5): 616, doi.org/10.3390/molecules21050616
- Lee G., Bae H. Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. *J. T.* 2016;8(2): 48, doi.org/10.3390/toxins8020048
- Lee J, Kim YM, Kim JH, Cho CW, Jeon JW, Park JK vd. Nasal delivery of chitosan/alginate nanoparticle encapsulated bee (*Apis mellifera*) venom promotes antibody production and viral clearance during porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection by modulating T cell related responses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2018;200: 40-51, doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.04.006
- Lee MT, Sun TL, Hung WC, Huang HW. Process of inducing pores in membranes by melittin. *PNAS* 2013;110(35): 14243-14248, doi.org/10.1073/pnas.1307010110
- Lee SH, Choi SM, Yang EJ. Melittin ameliorates the inflammation of organs in an amyotrophic lateral sclerosis animal model. *Exp. Neurobiol.* 2014;23(1): 86, doi.org/10.5607/en.2014.23.1.86
- Lee WR, Kim KH, An HJ, Kim JY, Chang YC, Chung H vd. The protective effects of Melittin on Propionibacterium acnes-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134(7): 1922-1930, doi.org/10.1038/jid.2014.75
- Lee YM, Cho SN, Son E, Song CH, Kim DS. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 2020;257: 112860, doi.org/10.1016/j.jep.2020.112860
- Lim HN, Baek SB, Jung HJ Bee venom and its peptide component melittin suppress growth and migration of melanoma cells via inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways. *J.M.* 2019;24(5): 929, doi.org/10.3390/molecules24050929
- Lin TY, Hsieh CL. Clinical applications of bee venom acupoint injection. *J.T.* 2020; 12(10): 618, doi.org/10.3390/toxins12100618
- Liu J, Xiao S, Li J, Yuan B, Yang K, Ma Y. Molecular details on the intermediate states of melittin action on a cell membrane. *BBA* 2018;1860(11): 2234-2241, doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.09.007
- Małek A, Strzemeski M, Kurzepa J, Kurzepa J. Can bee venom be used as anticancer agent in modern medicine? *J.C.* 2023;15(14): 3714, doi.org/10.3390/cancers15143714
- Markovic O, Molnar L. Isolation and determination of honey bee poison. *Chemicke Zvesti* 1954;8:80-98
- Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *J.E.J.o.C.* 2020;39(1): 5-17, doi.org/10.1007/s10096-019-03674-0
- Meng Y, Yang XX, Sheng YX, Zhang JL. A novel peptide from *Apis mellifera* and solid-phase synthesis of its analogue. *J.C.C.L.* 2012;23(10): 1161-1164, doi.org/10.1016/j.ccllet.2012.09.003
- Mohamed WA, Abd-Elhakim YM, Ismail SA 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. *J.T.* 2019; 419: 11-23, doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.003
- Mohammadi-Rad M, Ghasemi N, Aliomrani M. Evaluation of apamin effects on myelination process in C57BL/6 mice model of multiple sclerosis. *Res Pharm Sci.* 2019;14(5): 424-431, doi.org/10.4103/1735-5362.268203
- Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *J.T.* 2015; 7(4): 1126-1150, doi.org/10.3390/toxins7041126
- Moridi K, Hemmaty M, Eidgahi MRA, Najafi MF, Zare H, Ghazvini K, Neshani A. Construction, cloning, and expression of Melittin antimicrobial peptide using *Pichia pastoris* expression system. *J.G.R.* 2020;21: 100900, doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100900

DERLEME /REVIEW

- Mourelle D, Brigatte P, Bringanti LDB, De Souza BM, Arcuri HA, Gomes PC vd. Hyperalgesic and edematogenic effects of Secapin-2, a peptide isolated from Africanized honeybee (*Apis mellifera*) venom. *J.P.* 2014;59: 42-52, doi.org/10.1016/j.peptides.2014.07.004
- Nevalainen TJ, Graham GG, Scott KF. Antibacterial actions of secreted phospholipases A2. *Review. B.B.A.* 2008;1781(1-2): 1-9, doi.org/10.1016/j.bbali.2007.12.001
- Ong WY, Farooqui T, Farooqui A. Involvement of cytosolic phospholipase A2, calcium independent phospholipase A2 and plasmalogen selective phospholipase A2 in neurodegenerative and neuropsychiatric conditions. *Curr. Med. Chem.* 2010;17(25): 2746-2763, doi.org/10.2174/092986710791859289
- Palma MS. Hymenoptera insect peptides. *J. H.o.b.a.p.* 2013;416-422, doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50059-3
- Palmer D. Extraction of bee venom for research *J.B.W.* 1961;42(9): 225-226
- Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB vd. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-Kb. *J.T.P.* 2011;71(8): 801-812, doi.org/10.1002/pros.21296
- Peiren N, Vanrobaeys F, de Graaf DC, Devreese B, Van B, Jacobs FJ. The protein composition of honeybee venom reconsidered by a proteomic approach. *J.P.P.* 2005;1752(1): 1-5, doi.org/10.1016/j.bbapap.2005.07.017
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC vd. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 2004;25:1605-1612, doi.org/10.1002/jcc.20084
- Picoli T, Peter CM, Vargas GD, Hübner SO, Lima MD, Fischer G. Antiviral and virucidal potential of melittin and apamin against bovine herpesvirus type 1 and bovine viral diarrhoea virus. *J.P.V.B.* 2018;38: 595-604, doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-4758
- Premrajan P, Jayanandan A, Variyar EJ. PLA2: Implications in neurological disorders as a prospective therapeutic target. *Phospholipases in Physiology and Pathology, Elsevier* 2023;139-158, doi.org/10.1016/B978-0-323-95696-3.00001-6
- Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV vd. Bee updated: current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Front. Immunol.* 2019;10:2090, doi.org/10.3389/fimmu.2019.02090
- Putz T, Ramoner R, Gander H, Rahm A, Bartsch G, Bernardo K vd. Bee venom secretory phospholipase A2 and phosphatidylinositol-homologues cooperatively disrupt membrane integrity, abrogate signal transduction and inhibit proliferation of renal cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007;56: 627-640, doi.org/10.1007/s00262-006-0220-0
- Qiao M, Chen D, Hao T, Zhao X, Hu H, Ma X. Effect of bee venom peptide–copolymer interactions on thermosensitive hydrogel delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2007;345(1-2): 116-124, doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.05.056.
- Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *J.C.* 2021;10(11): 2857, doi.org/10.3390/cells10112857
- Ransome HM. “The sacred bee in ancient times and folklore” Courier Corporation, 2004
- Samancı T. ve Kekeçoğlu M. Comparison of commercial and anatolian bee venom in terms of chemical composition. *Uludağ Arıcılık Dergisi,* 2019;19(1):61-68, doi.org/10.31467/uluaricilik.527986
- Shi W, Li C, Li M, Zong X, Han D, Chen Y. Antimicrobial peptide melittin against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, the bacterial leaf blight pathogen in rice. *J.A.M.B.* 2016;100: 5059-5067, doi.org/10.1007/s00253-016-7400-4
- Shipman WH, Cole LJ. A surfactant bee venom fraction: separation on a newly devised constant flow rate chromatographic column and detection by changes in effluent drop volume. *J.A.B.* 1969; 29(3): 490-497, doi.org/10.1016/0003-2697(69)90333-9
- Shkenderov S, Koburova K. Adolapin - A newly isolated analgetic and anti-inflammatory

DERLEME /REVIEW

- polypeptide from bee venom J.T. 1982;20(1): 317-321, doi.org/10.1016/0041-0101(82)90234-3
- Sobral F, Sampaio A, Falcão S, Queiroz MJR, Calhella RC, Vilas-Boas M vd. Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal. J.F.C.T. 2016;94: 172-177, doi.org/10.1016/j.fct.2016.06.008
- Soliman C, Eastwood S, Truong VK, Ramsland PA, Elbourne A. The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer J.P.O. 2019;14(10): e0224028, doi.org/10.1371/journal.pone.0224028
- Somwongin S, Chantawannakul P, Chaiyana W. Antioxidant activity and irritation property of venoms from *Apis* species. J.T. 2018;145: 32-39, doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.02.049
- Touchard A, Téné N, Song PCT, Lefranc B, Leprince J, Treilhou M vd. Deciphering the molecular diversity of an ant venom peptidome through a venomomics approach J.P.R. 2018;17(10): 3503-3516, doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00452
- Uddin MB, Lee BH, Nikapitiya C, Kim JH, Kim TH, Lee HC vd. Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. J.M. 2016; 54: 853-866, doi.org/10.1007/s12275-016-6376-1
- Ullah A, Aldakheel FM, Anjum SI, Raza G, Khan SA, Gajger IT Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. S.P.J. 2023; 31(1):96-109, doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.008
- Uzuner, SÇ, Birinci E, Tetikoğlu S, Birinci C, Kolaylı S. Distinct Epigenetic Reprogramming, Mitochondrial Patterns, Cellular Morphology, and Cytotoxicity after Bee Venom Treatment. Recent Pat. Anticancer Drug Discov. 2021;16(3):377–392, doi.org/10.2174/1574892816666210422125058
- Van-Vaerenbergh M, Debyser G, Devreese B, de Graaf DCJ Exploring the hidden honeybee (*Apis mellifera*) venom proteome by integrating a combinatorial peptide ligand library approach with FTMS. J.P. 2014;99: 169-178, doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.039
- Wieser W. "Effects of temperature on ectothermic organisms" Springer, 1973
- Xing L, Dawei C, Liping X, Rongqing ZJ Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome. J.C.R. 2003; 93(3): 293-300, doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.08.019
- Yang EJ, Choi SM. α -Synuclein modification in an ALS animal model. J.E.B.C. 2013(1); 259381, doi.org/10.1155/2013/259381
- Ye X, Guan S, Liu J, Ng CWW, Chan HH, Sze SCW vd. Activities of venom proteins and peptides with possible therapeutic applications from bees and WASPS. J.H.J.P. 2016;23(8): 748-755, doi.org/10.2174/0929866523666160618120824
- Yu X, Chen L, Liu J, Dai B, Xu G, Shen G vd. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis. J.N.C. 2019;10(1): 574, doi.org/10.1038/s41467-019-08538-x.