



## Bal arılarında nosemosise karşı probiyotik, timol, naringenin ve fumagillin uygulamalarının CRITIC-TOPSIS yöntemiyle değerlendirilmesi

Emre ŞAHİN<sup>1,2,a\*</sup>, Sedat YELKOVAN<sup>3,b</sup>, Doğukan ÖZEN<sup>4,c</sup>

<sup>1</sup>Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Bingöl, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı, Bingöl, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

0000-0001-7625-1883<sup>a</sup>; 0000-0002-7209-6350<sup>b</sup>; 0000-0003-1943-2690<sup>c</sup>

### MAKALE BİLGİSİ / ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:  
27 Kasım 24  
27 November 24

Revizyon/Revised:  
16 Aralık 24  
16 December 24

Kabul / Accepted:  
03 Ocak 25  
03 January 25

### Anahtar Sözcükler:

Nosemosis  
Bal arısı  
Naringenin  
CRITIC  
TOPSIS

### Keywords:

Nosemosis  
Honeybee  
Naringenin  
CRITIC  
TOPSIS

©2025 The Authors.  
Published by Veteriner  
Hekimler Derneđi. This is  
an open access article  
under CC-BY-NC license.  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)



### ÖZET

Bal arılarında bağırsak mikroflorasını modüle etmek için antibiyotiklere alternatif olarak probiyotikler ve doğal bitki ekstraktları kullanılmaktadır. Bu bileşikler bağırsakta patojen mikroorganizma kolonizasyonunu önleyerek sürdürülebilir bal arısı üretimi sağlayabilir. Ancak bal arısı hastalıklarını önlemek veya tedavi etmek için uygun ürünleri seçmek zor olabilir. Bu nedenle uygun ürünün belirlenmesinde çok kriterli karar verme (ÇKKV) yöntemleri kullanılabilir. Mevcut çalışmada Criteria Importance Through Intercriteria Correlation (CRITIC)-Technique for Order Preference by Similarity to an Ideal Solution (TOPSIS) entegre yöntemi yardımıyla temel performans parametreleri (mortalite ve bal verimi) ve *Nosema* spp. spor sayısında azalma yüzdesi kriteri kullanarak, nosemosis hastalığını tedavi etmek veya önlemek için fumagillin antibiyotikğine alternatif olarak bazı maddelerin değerlendirmesi amaçlandı. Kriter değerleri önceki araştırma çalışmalarından elde edildi ve ilgili araştırmadaki kontrol gruplarına göre düzenlendi. İlk aşamada kriterlerin (*Nosema* spp. sporları, mortalite ve bal verimi) ağırlıkları, CRITIC analizi kullanılarak hesaplandı. Daha sonra bu kriter ağırlıkları TOPSIS analizinde kullanıldı ve dört alternatif (fumagillin, probiyotikler, timol ve naringenin) sıralandı. *Nosema* spp.'nin spor sayısını azaltma, mortalite ve bal verimi ağırlıkları sırasıyla 0,428, 0,306 ve 0,266 olarak bulundu. Beklendiđi gibi fumagillin antibiyotikğinin 0,670 ile en yüksek puanı aldığı belirlendi. Naringenin, probiyotikler ve timol sırasıyla 0,617, 0,411 ve 0,046 puanla fumagillini takip etti. Sonuç olarak, naringenin bal arılarındaki Nosemosis hastalığına karşı etkili bir alternatif ürün olabileceği kanısına varıldı. Ancak mevcut bulguların saha çalışmalarını ile desteklenmesi gerekmektedir.

### *Evaluation of probiotics, thymol, naringenin, and fumagillin applications against nosemosis in honeybees by CRITIC-TOPSIS method*

### ABSTRACT

Natural herbal extracts and probiotics have been used as alternatives to antibiotics to modulate honeybee gut microflora. These compounds can provide sustainable honeybee production by preventing pathogenic microorganism colonization in the gut. However, selecting the right products to prevent or treat honeybee diseases can be challenging. Therefore, multi-criteria decision-making (MCDM) methods can be used to determine the suitable product. We aimed to use the Criteria Importance Through Intercriteria Correlation (CRITIC)-Technique for Order Preference by Similarity to an Ideal Solution (TOPSIS) integrated method to evaluate some substances as alternatives to fumagillin antibiotic for treating or preventing nosemosis disease using main performance parameters (mortality and honey yield) and *Nosema* spp. spore count reduction per cent criteria. The criteria values were acquired from previous research studies and adjusted based on the control groups in the relevant research. Criteria (*Nosema* spp. spores, mortality, and honey yield) weights were calculated using CRITIC analysis. These criteria weights were used in the TOPSIS analysis, and four alternatives (Fumagillin, probiotics, thymol, and naringenin) were ranked. The weightage of *Nosema* spp. spores reduction, mortality, and honey yield were 0.428, 0.306, and 0.266, respectively. Expectedly, we determined that the fumagillin antibiotic had the highest score of 0.670. Naringenin, probiotics, and thymol followed the fumagillin with scores of 0.617, 0.411, and 0.046, respectively. In conclusion, we suggested that naringenin might be a potent alternative product against nosemosis in honeybees. However, the present findings must be supported by field studies.

## 1. Giriş

*Nosema ceranae* ve *N. apis*, bal arısı sindirim sisteminde kronik enfeksiyonlara neden olan mikrosporidian parazitlerdir (1). Bu etkenlerin neden olduğu nosemosis hastalığı *Apis mellifera* üzerinde, hipofaringeal bezlerin dejenerasyonu, orta bağırsak epitelinin dejenerasyonu, besin emiliminin azalması, yiyecek arama davranışının erken başlaması, hedef bulma ve yönelimin azalması, kolonilerdeki yaşam süresinin azalması, apoptozun baskılanması ve immüno-supresyon dahil olmak üzere bir dizi zararlı etkiye sahip olabilir (2). Bu semptomlar genel olarak bal üretiminin ve polen toplanmasının azalmasına ve en önemlisi de arı ölümlerinin artmasına neden olarak koloninin önemli ölçüde zayıflamasıyla veya koloninin ani çöküşüyle sonuçlanır (3).

Fumagillin antibiyotiği, nosema enfeksiyonlarına karşı etkisi bilinen bir ilaç olmasına rağmen *Nosema* spp. suşları fumagilline karşı değişken seviyelerde antibiyotik direnci sergileyebilir (3). Ayrıca, antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz bal arılarının *N. ceranae* enfeksiyonlarına duyarlılığını artırabilir (4). Kovanda hızlı bir şekilde bozulmasına rağmen, fumagillin kalıntıları bal ve balmumunda altı aya kadar kalabilmektedir. Diğer yandan insanlarda gösterdiği genotoksik ve tümörojenik özellikleri ve arılara karşı toksisitesi nedeniyle Avrupa Birliği dahil olmak üzere birçok ülkede fumagillin kullanımı yasaklanmıştır (5). Ayrıca, Kuzey Amerika'da satılan fumagillinin üretimi yakın zamanda durdurulmuştur (1). Bu nedenle, nosemosisin önlenmesi ve tedavisi için fumagilline alternatif sürdürülebilir yöntemlerin geliştirilmesi ve *Nosema* spp.'ye karşı etkili yeni doğal ajanların bulunması için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Probiyotikler, bağırsak mikroorganizmalarının dengesini değiştirerek hayvanlara fayda sağlayan canlı mikrobiyal gıda takviyeleridir. Özellikle laktik asit üreten bakteriler ventrikül epitelindeki peritrofik membranın kalınlaşmasına neden olarak *Nosema* spp.'nin epitel hücrelerini enfekte etmek için bu membrandan geçmesini engelleyerek bir savunma sağlayabilir (6). Bal arılarına probiyotik uygulanması *N. ceranae* spor sayılarını azaltabilmekte ve hayatta kalma oranını önemli ölçüde arttırabilmektedir (1, 2). Laktik asit bakterileri, maya ve fotosentetik bakteri türü içeren probiyotik karışımlarının *Nosema* spp.'nin etkisini baskıladığı, arıların bağırsak mikrobiyom kompozisyonunu düzenlediği ve dolayısıyla bağırsıklığı iyileştirdiği bildirilmiştir (7). Ancak bal arılarının uygunsuz probiyotiklerle desteklenmesi, arı bağırsaklarında metabolik homeostazın korunmasında önemli olan doğal mikrobiyota kompozisyonunu bozabilir ve sonuç olarak *Nosema* spp. gibi patojen etkenleri teşvik ederek bal arısı ölümlerini artırabilir (8, 9).

Hem antiinflatuar hem de antioksidan aktiviteye sahip nutrasötikler arasında yer alan naringenin, ağırlıklı olarak narenciye türleri ve domates gibi bazı yenilebilir meyvelerde bulunan, doğal olarak oluşan en önemli flavonoidlerden biridir (10). Naringenin *Nosema* spp. spor yüklerini azaltmadaki etkisi sadece orta düzeyde olsa da, enfekte arıların ömrünü uzatma üzerindeki etkisi, onu *N. ceranae* enfeksiyonları için potansiyel bir koruyucu haline getirebilir. Naringenin *Nosema* spp. sporlarını tamamen ortadan kaldıramayabilir ve bunların yayılmasını etkili şekilde önleyemeyebilir, ancak enfekte arılarda görülen enerjik stres ve yaşam süresinin kısalması gibi semptomları önemli ölçüde azaltabilir veya ortadan kaldırabilir (2).

Timol (3-hidroksi-p-simen), *Thymus vulgaris* L., Lamiaceae ve diğer birçok bitki türünden elde edilen esansiyel yağın bir bileşenidir. Timol *Varroa destructor* olarak adlandırılan parazitik akarlar karşı etkili olmasının yanı sıra bir çok bakteri ve mantar üzerinde inhibe edici bir etki gösterebilmektedir (11). *Nosema* spp. enfeksiyonlarına karşı kullanılan timol spor sayısını azaltma üzerinde etkili olsa da arılarda doza ve mevsimsel etkilere bağlı olarak mortalite oranının artışına neden olabilmektedir (12).

Nosemosis hastalığına karşı kullanılan birçok doğal bileşen olmasına rağmen bunların başta spor sayısı ve mortalite üzerine olan etkilerinin değişkenlik göstermesi hangi bileşenin kullanılmasının daha uygun olacağı noktasında karar verme problemlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu problemlerin üstesinden gelmek için çok kriterli karar verme yöntemleri (ÇKKV)'nin kullanılması alternatif bileşenler arasından en uygun olanının seçilmesinde yardımcı olabilir. ÇKKV sürecini objektif bir yolla sonuca ulaştırmak için Criteria Importance Through Intercriteria Correlation (CRITIC)-Technique for Order Preference by Similarity to an Ideal Solution (TOPSIS) yöntemi alternatiflerin sıralanması için kullanılabilir. CRITIC yöntemi, kriter ağırlıklandırılmalarının objektif olarak elde edilmesi için kullanılır. Bu ağırlıklandırmalar TOPSIS yönteminde kullanılarak belirli alternatiflerin pozitif ideal çözüme olan

yakınlığına göre sıralanmasını sağlar (13). Nosemosiste tedavinin amacına ulaşabilmesi için spor sayısındaki azalmanın yanı sıra tedavinin arı kolonilerinde meydana getireceği mortalite ve bal verimi değişimi önemli kriterlerdir. Bu doğrultuda, mevcut çalışmada önceki çalışmalardan elde edilen *Nosema spp.*'nin spor sayısı, mortalite ve bal verimi kriterleri esas alınarak nosemosise karşı kullanılan fumagilline alternatif probiyotik, naringenin ve timol bileşenlerinin etkisinin sıralanması amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

### Verilerin toplanması

Bal arılarında daha önce yapılmış olan deneysel ya da saha çalışmalarındaki *Nosema spp.* sporu azaltma, mortalite ve bal verimi değerleri PubMed, Scopus ve Google Scholar veri tabanlarında taranan son 10 yıl (2015 yılı ve sonrasında) içerisinde yayınlanmış makale verilerinden elde edildi. Literatür verileri taranırken “nosemosis”, “fumagillin”, “naringenin”, “probiotic” ve “thymol” anahtar kelimeleri kullanarak bulunan 11 makale arasından çalışmada kullanılacak kriterlere uygun olan 6 makalenin verisi dikkate alınmıştır. Verilerin elde edildiği çalışmalar aynı ortam, zaman ya da hava koşullarında gerçekleşmediği için standardizasyonun sağlanması amacıyla uygulama gruplarındaki değişimler ilgili makaledeki kontrol gruplarına göre yüzde değişimler şeklinde hesaplandı. Makalelerden elde edilen değerlerin kontrol gruplarına göre değişimlerinin ortalaması Tablo 1’de sunulmuştur.

**Tablo 1:** Verilerin kontrol gruplarına göre yüzde (%) değişim oranlarının ortalamaları.

**Table 1:** The data's average percentage (%) change rates compared to the control groups.

	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi
Probiyotik	47,20 <sup>a,b,c</sup>	99,50 <sup>a</sup>	193,42 <sup>b</sup>
Timol	31,80 <sup>d,e</sup>	179,00 <sup>d</sup>	160,00 <sup>f</sup>
Naringenin	66,35 <sup>b,d</sup>	93,67 <sup>d</sup>	172,81 <sup>b</sup>
Fumagillin	94,43 <sup>b,d,e</sup>	189,50 <sup>b,d</sup>	162,28 <sup>b</sup>

*Borges ve ark. (2)<sup>a</sup>, Klassen ve ark. (1)<sup>b</sup>, Tlak Gajger ve ark. (7)<sup>c</sup>, Borges ve ark. (14)<sup>d</sup>, Vargas-Valero ve ark. (15)<sup>e</sup>, Aziz ve ark. (16)<sup>f</sup>*

### Kriter ağırlıklarının hesaplanması

Diakoulaki ve ark. (17) tarafından geliştirilen CRITIC yöntemi literatür verileri yardımıyla kriter ağırlıklarının objektif bir şekilde hesaplanması için kullanıldı. Bu yöntem, hem kriterler arasındaki korelasyonu hem de kriterlerin kendi değişkenliğini analiz ederek her göstergenin önemini değerlendirir. CRITIC yöntemi subjektif ağırlıklandırma yöntemleriyle karşılaştırıldığında, kriterler arasındaki korelasyonu hesaba katarak, yalnızca her göstergenin değişkenliğini değil, aynı zamanda farklı kriterler arasındaki potansiyel karşılıklı ilişkileri de ortaya koyar.

Maksimum fayda sağlayan kriterler için Denklem 1, minimumda fayda sağlayan kriterler için Denklem 2 kullanılarak makalelerden elde edilen verilerin normalizasyonu yapılarak karar matrisi oluşturuldu. Spor azaltma ve bal verimi maksimum, mortalite ise minimum fayda sağlayan olarak değerlendirildi. Daha sonra normalize karar matrisindeki her kriter için standart sapma değerleri bulundu ( $\sigma_j$ ). Normalize karar matrisi değerleri kullanılarak kriterler arasındaki linear korelasyon ( $r$ ) belirlendi. Kriter çatışmasını ölçmek için Denklem 3 kullanılarak çatışma matrisi oluşturuldu. Çatışma matrisinin kriter değerleri toplanarak standart sapma değerleri ile çarpıldı (Denklem 4) ve her kriter için toplam bilgi miktarı elde edildi ( $C_j$ ). Son olarak her bir  $C_j$  değeri toplam  $C_j$  değerlerine bölünerek objektif kriter ağırlıkları ( $w_j$ ) belirlendi (Denklem 5).

$$r_{ij} = \frac{X_{ij} - X_j^{min}}{X_j^{max} - X_j^{min}} \quad (1)$$

$$r_{ij} = \frac{X_j^{max} - X_{ij}}{X_j^{max} - X_j^{min}} \quad (2)$$

$$R_j = \sum_{i=1}^m (1 - r_{ij}) \quad (3)$$

$$C_j = \sigma_i \sum_{i=1}^m (1 - r_{ij}) \quad (4)$$

$$w_j = \frac{C_j}{\sum_{k=1}^m C_k} \quad (5)$$

### TOPSIS yöntemi ile alternatif seçeneklerin sıralanması

İlk olarak Hwang ve Yoon (18) tarafından oluşturulan TOPSIS daha sonra Hwang ve ark. (19) tarafından geliştirilerek yeni TOPSIS yöntemi ortaya çıkarılmıştır. Sağlık, mühendislik, tarım ve hayvancılık gibi birçok farklı alanda uygulanabilen bu ÇKKV yönteminin (20) araştırmacılar tarafından ilgi görme nedeni karmaşık matematiksel formüller içermemesinin yanı sıra problemin çözümünde geometrik olarak negatif ideal çözüme en uzak (en kötü durum) yani pozitif ideal çözüme en yakın (en iyi durum) olan değerleri elde etmeye yönelik olmasıdır (20).

Tablo 1'deki veriler Denklem 6 kullanılarak normalize edildi. CRITIC analizi sonucunda bulunan kriter ağırlıkları ( $w_j$ ) kullanılarak her kriterin ağırlığı ilgili alternatifte bulunan değerle çarpıldı ve ağırlıklandırılmış normalize matris (V) elde edildi. Alternatif seçiminde maksimum katkı (spor azaltma ve bal verimi için maksimum sütun değeri) sağlayacak pozitif ideal çözüm değerleri (Denklem 7) ve minimum katkı (mortalite için maksimum sütun değeri) sağlayacak negatif ideal çözüm değerleri belirlendi (Denklem 8) (21). Pozitif (Denklem 9) ve negatif ideal uzaklık (Denklem 10) değerleri hesaplanarak alternatif seçenekler için  $S_i^+$  ve  $S_i^-$  değeri elde edildi. Alternatif seçeneklerin  $S_i^+$  ve  $S_i^-$  değerleri Denklem 11'e göre hesaplanarak sıralama değerleri ( $C_i^+$ ) bulundu (Tablo 5).

$$b_{ij} = \frac{x_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^m x_{ij}^2}} \quad (6)$$

$$V^+ = (\max_j^{vij}) = (v_1^+, v_2^+, v_3^+ \dots v_m^+) \quad (7)$$

$$V^- = (\min_j^{vij}) = (v_1^-, v_2^-, v_3^- \dots v_m^-) \quad (8)$$

$$S_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (V_{ij} - v_j^+)^2} \quad (9)$$

$$S_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (V_{ij} - v_j^-)^2} \quad (10)$$

$$C_i^+ = \frac{S_i^-}{S_i^+ + S_i^-} \quad (11)$$

### 3. Bulgular

Tablo 1'deki verilerin Denklem 1 ve Denklem 2 kullanılarak normalize edilmesi sonucunda CRITIC analizi için kullanılacak olan normalize matris elde edilmiştir (Tablo 2). Normalize matris verileri arasındaki lineer korelasyon değerleri bulunduktan sonra bu değerler kullanılarak kriter çatışmasını ölçmek için çatışma matrisi hesaplanmıştır

(Tablo 3). Çatışma matrisinin kriter değerleri toplanarak Tablo 3'te verilen standart sapma değerleri ile çarpılarak kriterlerin toplam bilgi miktarı ( $C_j$ ) tespit edilmiştir. Kriterlerin toplam bilgi miktarları kullanılarak ilgili kriterin ağırlık oranları ( $w_j$ ) belirlenmiştir (Tablo 3). CRITIC analizi sonucunda *Nosema spp.* sporunu azaltmanın, mortalitenin ve bal veriminin ağırlıklarının sırasıyla 0,428, 0,306 ve 0,266 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 2:** CRITIC için normalize karar matrisi değerleri.

**Table 2:** Normalized decision matrix values for CRITIC.

	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi
Probiyotik	0,246	0,939	1,000
Timol	0,000	0,110	0,000
Naringenin	0,552	1,000	0,383
Fumagillin	1,000	0,000	0,068

**Tablo 3:** Kriterler arası korelasyon, çatışma seviyesi ve ağırlık hesaplaması.

**Table 3:** Calculation of correlation, conflict level and weight between criteria.

	Pearson korelasyon (r)		
	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi
Spor Azaltma	1,000	-0,201	-0,215
Mortalite	-0,201	1,000	0,797
Bal verimi	-0,215	0,797	1,000
	Kriter çatışması		
	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi
Spor azaltma	0,000	1,201	1,215
Mortalite	1,201	0,000	0,203
Bal verimi	1,215	0,203	0,000
	Kriter bilgisi toplamı		
	$R_j$		
Standart Sapma	2,416	1,404	1,418
	0,431	0,531	0,456
	$C_j$	1,04	0,75
	$w_j$	0,428	0,306
			0,266

CRITIC analizinde kullanılan literatür verileri (Tablo 1) TOPSIS analizi için de kullanılarak ilk önce normalize matris değerleri bulundu (Tablo 4). Daha sonra CRITIC analizinde elde edilen kriter ağırlıkları TOPSIS analizine dahil edilmiş ve Tablo 5'te verilen ağırlıklandırılmış normalize matris değerleri hesaplanmıştır. Son olarak bu veriler kullanılarak kriterlerin sıralama değerleri ( $C_i^+$ ) elde edilmiştir. Verilere dayalı bir şekilde objektif yolla hesaplanan kriter ağırlıklarının TOPSIS analizinde kullanılmasıyla yapılan sıralama sonucunda beklenildiği üzere fumagillinin 0,670'lik skorla birinci sırayı aldığı bulunmuştur. Fumagillini sırasıyla naringenin (0,617), probiyotik (0,411) ve son olarak da timol (0,046) takip etmiştir (Tablo 5).

**Tablo 4:** TOPSIS için normalize matris değerleri**Table 4:** Normalized matrix values for TOPSIS

	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi
Probiyotik	0,367	0,338	0,560
Timol	0,247	0,608	0,463
Naringenin	0,516	0,318	0,501
Fumagillin	0,734	0,644	0,470

**Tablo 5:** TOPSIS için ağırlıklandırılmış normalize matris değerleri ile pozitif ve negatif ideal çözüm değerleri**Table 5:** Weighted normalized matrix values for TOPSIS and positive and negative ideal solution values

	Spor azaltma	Mortalite	Bal verimi	$S_i^+$	$S_i^-$	$C_i^+$
Probiyotik	0,157	0,104	0,149	0,157	0,110	0,411
Timol	0,106	0,186	0,123	0,228	0,011	0,046
Naringenin	0,221	0,097	0,133	0,095	0,152	0,617
Fumagillin	0,314	0,197	0,125	0,103	0,208	0,670
$V^+$	0,314	0,097	0,149			
$V^-$	0,106	0,197	0,123			

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Spor oluşturan tek hücreli parazitler olan *N. apis* ve *N. ceranae* türleri yetişkin arıların ventrikülüne ait epitel hücrelerini enfekte ederek tahribatına neden olur ve bu da beslenme stresini doğurur. Bunun dışında Nosemosis ile ilişkili olarak yiyecek arama davranışlarında bozulma, ergin arı popülasyonunda ve buna bağlı olarak bal üretiminde azalma görülür. Tüm bu yaşanan sorunların ardından önemli koloni kayıpları meydana gelmektedir (15). Çalışmamızda nosemosis sonucu meydana gelen spor sayısında artış, mortalite ve bal verimi gibi parametreler üzerine daha önceden yapılmış çalışmalarda probiyotik, naringenin, fumagillin ve timol uygulamalarının etkileri CRITIC-TOPSIS Yöntemine göre değerlendirilmiştir.

Çoğu Avrupa ülkesinde de hastalıklı arı kovanlarının tedavisi için antibiyotik kullanımı yasak olduğundan, hastalığın kontrolü esas olarak kovanları nemli olmayan alanlara yerleştirmek, arıları transfer etmek gibi önleyici tedbirler uygulanarak gerçekleştirilir. Fumagillin ile tedavinin mümkün olduğu durumlarda bile hastalığın nüksetme problemi vardır. Çünkü bazı araştırmacılara göre bu kimyasal parazitin sadece vejetatif formlarını öldürebilmektedir. Nosemosis'in tedavisinden sonra bu antibiyotiğin kalıntılarının balda uzun süre stabil kaldığı bildirilmiştir (22, 23, 24, 25)

Klassen ve ark. (1), yaptıkları çalışmada, fumagillini standart kontrol olarak dahil etmişlerdir. Ancak, bu uygulama sonucunda, ilkbahardan sonra *N. ceranae* sporlarında önemli bir azalışa neden olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, fumagillinin kronik enfeksiyonu olan arılarda etkisiz olduğunu ve bu antibiyotiğin ilkbahar tedavisi için etikette belirtildiği şekilde uygulandığında etkisiz olabileceğini göstermektedir. Huang ve Solter (26) tarafından yapılan bir çalışma, bal arılarının fumagillin ile tedavi edilmesinin *N. ceranae* enfeksiyonlarını etkilemediğini göstermiştir. Bu veriler Klassen ve ark. (1)'nin çalışmasının sonuçlarıyla uyusmaktadır. İlkbahar fumagillin tedavisi ayrıca, pozitif kontrole kıyasla yavru veya yetişkin arı çerçeve sayısını veya bal verimini artırmamıştır. Buna karşılık, sonbahar fumagillin tedavisinin üç hafta sonra arı başına *N. ceranae* sporlarının sayısını önemli ölçüde azalttığı ve sonraki ilkbaharda bir azalma olduğu görülmüştür. Bu da fumagillin'in etkinliğinde mevsimsellik faktörünün olabileceğini

düşündürmektedir. Bu çalışmadaki değişken etkinliği, antibiyotik direnci, bal ve bal mumu kontaminasyonu gibi fumagilin'in sağlık riskleri göz önüne alındığında, fumagillinin etkinliğine yakın ya da onu geçebilecek alternatiflerin gerekli olduğu açıktır.

Bal arısı bağırsak mikrobiyotası, *Lactobacillus* cinsindeki çok sayıda laktik asit bakterisi (LAB) ve *Bifidobacterium* cinsindeki bakteriler de dahil olmak üzere çok çeşitli bakterilerden oluşur. Bağırsak mikrobiyotası, pH'ı düşürerek, besin için patojenlerle rekabet ederek; organik asitler, antimikrobiyal peptitler ve bakteriyosinler üreterek bal arılarını patojen enfeksiyonundan korur. Bu mikroorganizma topluluğunu probiyotiklerle takviye ederek beslemek ve geliştirmek, *N. ceranae* enfeksiyonlarını azaltmaya yardımcı olabilir (2). Tlak Gajger ve ark. (7) farklı laktik asit bakterisi, maya ve fotosentetik bakteri türü bulunan bir probiyotiğin arılara uygulanmasının *Nosema* spp. enfeksiyonunun etkisini baskıladığını ve arıların bağırsak mikrobiyom kompozisyonunu değiştirdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Ptaszyńska ve ark. (8) probiyotikle desteklenen arıların *N. ceranae* enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğunu ve bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebileceğini göstermişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre probiyotiklerin *nosema* sporlarını azaltmak için yetersiz olduğu görülmüş ve bal veriminde düşüslere neden olabileceğinden etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmamıştır.

Naringenin, birçok hidroksil grubu barındırması sayesinde doğrudan bir antioksidan olarak etki eden güçlü bir anti-inflamatuar bileşiktir. Memeli hayvanlarda olduğu gibi bal arılarında da tedavi edici yönde umut vadetmektedir. Naringenin spor yüklerini azaltma etkisi yalnızca orta düzeydeyken, enfekte arılarda ömrü uzatma etkisi onu *N. ceranae* enfeksiyonları için potansiyel bir doğal ilaç haline getirebilir. Naringenin *Nosema* sporlarını tamamen ortadan kaldıramayabilir ve yayılmalarını tamamen önleyemeyebilir, ancak enfekte arılarda görülen enerji stresi ve yaşam süresindeki azalma gibi enfeksiyon semptomlarını önemli ölçüde azaltabilir hatta ortadan kaldırabilir. Naringenin anti-inflamatuar özelliği, naringenin ile beslenen enfekte arıların, pozitif kontrol arılarından önemli ölçüde daha uzun yaşamasının nedenini açıklayabilir. *N. ceranae* enfeksiyonunun neden olduğu reaktif oksijen türleri üretimindeki artış ve antioksidan aktivitedeki azalma, enfekte arıların yaşam süresinin azalmasından sorumlu olabilir. Naringenin antioksidan aktivitesi ve serbest radikal üreten enzimleri aşağı yönde düzenleme (down-regulation) yeteneği, bu olumsuz etkileri azaltmış ve daha uzun yaşam sürelerine olanak sağlamış olabilir (2, 9, 14)

Naringenin'in arı ömrünü uzatmasının bir diğer nedeni de arının yağ doku (fat body) kütesini artırıcı yönde etkileyebilmesidir. Bir çalışmada, naringenin ile beslenmenin yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde lipid metabolizmasını artırdığı görülmüştür. Yağ dokusu, beslenme ve metabolik yollarla olan bağlantıları aracılığıyla uzun ömürle ilişkilidir ve ayrıca birçok bağışıklık ile ilgili genin ifadesinin en yüksek olduğu ana immünojenik organdır. Yağ doku gelişimini artırmak, örneğin lipid açısından zengin arı poleni ile beslenmek, birçok bağışıklık geninin ifadesini artırır ve bu da faydalı olabilir. Ancak, arıları naringenin ile beslenmenin yağ doku gelişimini etkileyip etkilemediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Klassen ve ark. (1), bazı bileşikler; *N. ceranae* enfeksiyonu, koloni popülasyonu, bal üretimi ve kışın hayatta kalma üzerindeki etkisini tarla kolonileri kullanarak değerlendirmişlerdir. Naringenin ile ilkbaharda yapılan uygulamalar *N. ceranae* enfeksiyonunu önemli ölçüde azaltırken, sonbahar uygulamalarından sonraki ilkbahardaki enfeksiyon düzeylerinin de neredeyse önemli bir azalma gösterdiği bildirilmiştir. Şeker şurubunda naringenin uygulaması, kafesteki bal arılarında *N. ceranae* spor sayılarını benzer şekilde azaltmıştır. Naringenin ile *N. ceranae*'nin spor yükünün azalması, antioksidanların bolluğunu artıran ve proinflamatuar sitokin seviyelerini azaltan ve böylece konak direncini artıran anti-inflamatuar aktivitesinden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda naringenin *N. ceranae* enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalttığı, yetişkin arı popülasyonlarını ve bal üretimini artırdığı ortaya çıkarılmıştır (1, 27).

Timolün, önceki bazı çalışmalarda *N. ceranae* ile enfekte olmuş arılardaki spor sayısını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ancak, Maistrello ve ark. (22) ve Costa ve ark.(24) yaptıkları çalışmalarda inokülasyon sonrası 25. güne kadar herhangi bir önemli etki görmezken, van den Heever ve ark. (28) 17. günden sonra *N. ceranae* sporlarında %40'luk bir azalma görmüştür. Timol bu çalışmada spor sayısında 16. güne kadar bir azalmaya neden olmuştur. Çünkü kekik yağı hem bakteri hem de mantar patojenlerine karşı aktiviteye sahip timol içermektedir. Ancak, bitki özündeki aktif bileşenlerin miktarı kontrol edilemediğinden, saflaştırılmış timole kıyasla bir tedavi bileşeni olarak daha az tercih

edilebilmektedir. Timol gibi kekik yağı da ilk denemelerde arı ölüm oranını etkilememiştir, ancak kekik yağının arılar üzerinde hafif toksik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (14).

İnokulasyon yöntemleri, parazit süşunun virölansı, deney süresi ve arılara verilen *Nosema* spp. sporlarının yoğunluğu, nihai enfeksiyon seviyeleri ve arıların hayatta kalması üzerinde değişken etkilere sahiptir. Timol'ün, pozitif kontrolden daha düşük, ancak farklı bileşenler kullanılan enfekte gruplardan daha yüksek arı ölüm oranına neden olduğu belirlenmiştir. Timol tedavisiyle aynı ölüm oranı Maistrello ve ark. (22) tarafından bildirilmiştir. Bu ölüm oranı, orta derecede toksik bir bileşik olarak sınıflandırılan timoldeki uçucu yağların toksik potansiyeli ile açıklanabilir. Timolün bazı diğer böcek türleri üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir ve timol, yetişkin sivrisinek ve hamamböceklerinin büyümesini baskılamak ve öldürmek için kullanılmaktadır. Farhadi ve ark. (12), timol uyguladıklarında pozitif kontrole kıyasla *Nosema* spp. sporlarını azalttığını, ancak etkisinin diğer farklı etken maddelerden daha az olduğunu vurgulamışlardır. Bu sonuçlarla benzer şekilde, Costa ve ark. (24), van den Heever ve ark. (28) ve Glavinic ve ark. (11) timol ile tedavi edilen arılarda önemli ölçüde daha düşük *Nosema* spp. spor yükü bildirmişlerdir.

Glavinic ve ark. (11), timolün nosema ile enfekte olmuş arıların sağlığı üzerinde olumsuz etkiler üretmeden olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Timolün kanıtlanmış anti-nosema etkisi ve ardından nosemanın olumsuz etkilerinin önlenmesi, arıların sağlığı üzerinde faydalı olabilir. Ancak belirli doza bağlı olarak alınan bazı sonuçlar nosema negatif arılarda timolün belirli bozukluklara (oksidatif stres oluşturma, genlerin immünoşüpresyonu ve arı ömrünün azalması gibi yan etkiler) neden olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçları akılda tutarak, timolün kontrolsüz ve aşırı kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Enfekte ve enfekte olmayan arılara uygulandığında timol aktivitesinin olası mekanizmalarını belirlemek için daha fazla araştırma yapılmalıdır (11). Vargas-Valero ve ark. (15), yaptıkları çalışmada %31,1'lik timol etkinliği gözlemlemişlerdir. Dikkat çekici olan başka bir çalışmada, timolün üç yıl üst üste uygulanmasından sonra nosemosis'i kontrol etmede daha fazla etkinliğe sahip olduğunun bildirilmesidir. Timolün iki yıl daha uygulanmasına devam edilmesi, burada kullanılan dozun etkinliğini doğrulamak için hayati önem taşıyacağını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda *Nosema* spp. sporlarını azaltmanın, mortalitenin ve bal veriminin ağırlıklarının CRITIC-TOPSIS yöntemiyle değerlendirilmesiyle fumagillin'den sonra naringenin probiyotikler ve timole kıyasla daha etkili olduğu belirlenmiştir. Fumagillin *Nosema* spp. sporlarını yok eden en etkili kimyasal madde olmasına rağmen, arı ürünlerinde bıraktığı kalıntılar nedeniyle hem arı hem de insan sağlığını tehdit etmektedir. Amerika'da birçok bölgede ve Avrupa'da yasaklanmasından sonra arıcular ve bu alanda çalışan bilim insanları nosemosis tedavisi için doğal ürünlere yönelmiştir. Daha önceki çalışmalar arasında bazı farklılıkların oluşu; çalışmaların ele alındığı coğrafya, uygulama yapılan arı ırklarının genetik çeşitlilikleri, kullanılan etken maddelerin dozları, mevsimsel farklar vb. gibi nedenlerden dolayı olduğu görülebilmektedir. Tüm bu veriler ışığında; timolün nosemosis tedavisinde etkili olmasına rağmen, doza bağlı olarak arılar üzerindeki toksisitesi nedeniyle yeterli doz ve uygun aralıklarla kullanılması daha uygundur. Probiyotik kullanımı, arıların bağırsağındaki pH'ı ve diğer bağırsak bakterilerini olumlu yönde düzenlemesiyle etkili tedavi yöntemleri arasına girmektedir. Ancak ortamın asiditesini artırarak *Nosema* spp. sporlarının büyümesini teşvik etmek, bağırsıklık sitemini olumsuz yönde etkilemek vb. etmenler nedeniyle her zaman yeterli değildir. Bu nedenle doğru probiyotiklerin seçimi için dikkatli olmak gerekmektedir. Naringenin güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı *Nosema* spp. sporları üzerinde etkili olması ve arı ömrünü uzatması nedeniyle nosemosis tedavisi için ön plana çıkmaktadır. Bunun için *in vitro*, yarı saha ve tam saha deneyleriyle beraber doz ve mevsime dayalı denemelerde bu etken madde üzerine yoğunlaşılması ve sinerjik etki yaratabilecek benzer etken maddeler ile birlikte uygulama çalışmalarının yapılması özellikle yoğun kış kayıplarına neden olan nosemosis tedavisi için oldukça önemlidir. İlgili kriterler genel hatlarıyla nosemosis tedavisindeki başarıyı gösterse de ulaşılan literatür sayısının sınırlı oluşu ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar mevcut çalışmanın sonucunda etkili olmuştur. İlerleyen yıllarda yapılacak olan yeni çalışmaların verilerine göre yeniden bir analiz yapıp ilgili tedavilerin karşılaştırılmasının tekrarlanması daha doğru sonuçların elde edilmesine olanak sağlayabilir.



### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır

### Finansal Kaynak Beyanı

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Yazar Katkısı Beyanı

Fikir/kavram: Emre ŞAHİN, Doğukan ÖZEN  
Denetleme/Danışmanlık: Doğukan ÖZEN  
Veri toplama: Emre ŞAHİN, Sedat YELKOVAN  
Veri analizi ve yorum: Emre ŞAHİN, Doğukan ÖZEN  
Kaynak taraması: Emre ŞAHİN, Sedat YELKOVAN  
Makalenin yazımı: Emre ŞAHİN, Sedat YELKOVAN, Doğukan ÖZEN

### Etik Onay

Bu makaledeki sunulan verilerin, bilgilerin ve dokümanların akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde edildiği, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçlarının bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunulduğuna dair yazarlardan etik beyan alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Klassen SS, VanBlyderveen W, Eccles L, Kelly PG, Borges D, Goodwin PH, et al. Nosema ceranae infections in honey bees (*Apis mellifera*) treated with pre/probiotics and impacts on colonies in the field. *Vet Sci*. 2021;8(6):107.
2. Borges D, Guzman-Novoa E, Goodwin PH. Effects of prebiotics and probiotics on honey bees (*Apis mellifera*) infected with the microsporidian parasite *Nosema ceranae*. *Microorganisms*. 2021;9(3):481.
3. Georgi I, Didaras NA, Nikolaidis M, Dimitriou TG, Charistos L, Hatjina F, et al. The impact of *Vairimorpha* (*Nosema*) *ceranae* natural infection on honey bee (*Apis mellifera*) and bee bread microbiota. *Appl Sci*. 2022;12(22):11476.
4. Li JH, Evans JD, Li WF, Zhao YZ, DeGrandi-Hoffman G, Huang SK, et al. New evidence showing that the destruction of gut bacteria by antibiotic treatment could increase the honey bee's vulnerability to *Nosema* infection. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187505.
5. Commission E. Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Off J Eur Union*. 2010;15(2377):1-72.
6. Maggi M, Negri P, Plischuk S, Szawarski N, De Piano F, De Feudis L, et al. Effects of the organic acids produced by a lactic acid bacterium in *Apis mellifera* colony development, *Nosema ceranae* control and fumagillin efficiency. *Vet Microbiol*. 2013;167(3-4):474-83.
7. Tlak Gajger I, Nejedli S, Cvetnić L. Influence of probiotic feed supplement on *Nosema* spp. infection level and the gut microbiota of adult honeybees (*Apis mellifera* L.). *Microorganisms*. 2023;11(3):610.
8. Ptaszyńska AA, Borsuk G, Zdybicka-Barabas A, Cytryńska M, Małek W. Are commercial probiotics and prebiotics effective in the treatment and prevention of honeybee nosemosis C? *Parasitol Res*. 2016;115(1):397-406.

9. Kunat-Budzyńska M, Budzyński M, Schulz M, Strachecka A, Gancarz M, Rusinek R, et al. Natural substances, probiotics, and synthetic agents in the treatment and prevention of honeybee nosemosis. *Pathogens*. 2022;11(11):1269.
10. Salehi B, Fokou PV, Sharifi-Rad M, Zucca P, Pezzani R, Martins N, et al. The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials. *Pharmaceuticals*. 2019;12(1):11.
11. Glavinic U, Blagojevic J, Ristanic M, Stevanovic J, Lakic N, Mirilovic M, et al. Use of thymol in *Nosema ceranae* control and health improvement of infected honey bees. *Insects*. 2022;13(7):574.
12. Farhadi Z, Sadeghi AA, Motamedi Sedeh F, Chamani M. The effects of thymol, oxalic acid (Api-Bioxal) and hops extract (Nose-Go) on viability, the *Nosema* sp. spore load and the expression of *vg* and *sod-1* genes in infected honey bees. *Anim Biotechnol*. 2023;34(9):4736-45.
13. Hassan I, Alhamrouni I, Azhan NH. A CRITIC–TOPSIS multi-criteria decision-making approach for optimum site selection for solar PV farm. *Energies*. 2023;16(10):4245.
14. Borges D, Guzman-Novoa E, Goodwin PH. Control of the microsporidian parasite *Nosema ceranae* in honey bees (*Apis mellifera*) using nutraceutical and immuno-stimulatory compounds. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227484.
15. Vargas-Valero A, Barrientos-Medina RC, Medina Medina LA. Efficacy of thymol in control of the fungus *Nosema ceranae* in Africanized *Apis mellifera*. *Rev Mex Cienc Pecu*. 2021;12(2):633-43.
16. Aziz MA, Azeem M, Ahmed MS, Siddique F, Jamal M. Control of *Varroa destructor* Anderson and Trueman (Acari: Varroidae) on *Apis mellifera linguistica* by using thymol and formic acid in Pothwar region of Punjab, Pakistan. *Asian J Agric Biol*. 2015;3(4):150-4.
17. Diakoulaki D, Mavrotas G, Papayannakis L. Determining objective weights in multiple criteria problems: The CRITIC method. *Comput Oper Res*. 1995;22(7):763-70.
18. Hwang CL, Yoon K. Methods for multiple attribute decision making. In: Hwang CL, Yoon K, editors. *Multiple Attribute Decision Making: Methods and Applications A State-of-the-Art Survey*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1981. p. 58-191.
19. Hwang CL, Lai YJ, Liu TY. A new approach for multiple objective decision making. *Comput Oper Res*. 1993;20(8):889-99.
20. Zulqarnain R, Saeed M, Ahmad N, Dayan F, Ahmad B. Application of TOPSIS method for decision making. *IJSRMSS*. 2020;7(2):76-81.
21. Hanine M, Boutkhom O, Tikniouine A, Agouti T. Application of an integrated multi-criteria decision making AHP-TOPSIS methodology for ETL software selection. *SpringerPlus*. 2016;5(1):263.
22. Maistrello L, Lodesani M, Costa C, Leonardi F, Marani G, Caldon M, et al. Screening of natural compounds for the control of *Nosema* disease in honeybees (*Apis mellifera*). *Apidologie*. 2008;39(4):436-45.
23. Higes M, Martín-Hernández R, Botías C, Bailón EG, González-Porto AV, Barrios L, et al. How natural infection by *Nosema ceranae* causes honeybee colony collapse. *Environ Microbiol*. 2008;10(10):2659-69.
24. Costa C, Lodesani M, Maistrello L. Effect of thymol and resveratrol administered with candy or syrup on the development of *Nosema ceranae* and on the longevity of honeybees (*Apis mellifera* L.) in laboratory conditions. *Apidologie*. 2010;41(2):141-50.
25. Özkırım A, Küçüközmen B. Application of herbal essential oil extract mixture for honey bees (*Apis mellifera* L.) against *Nosema ceranae* and *Nosema apis*. *J Apic Sci*. 2021;65(1):163-75.
26. Huang WF, Solter LF. Comparative development and tissue tropism of *Nosema apis* and *Nosema ceranae*. *J Invertebr Pathol*. 2013;113(1):35-41.
27. Iorizzo M, Letizia F, Ganassi S, Testa B, Petrarca S, Albanese G, et al. Recent advances in the biocontrol of nosemosis in honey bees (*Apis mellifera* L.). *J Fungi*. 2022;8(5):424.
28. van den Heever JP, Thompson TS, Otto SJG, Curtis JM, Ibrahim A, Pernal SF. Evaluation of Fumagilin-B® and other potential alternative chemotherapies against *Nosema ceranae*-infected honeybees (*Apis mellifera*) in cage trial assays. *Apidologie*. 2016;47(5):617-30.