

APİTERAPİ: 1. ARI ZEHİRİ

Apitherapy: 1. Bee Venom

Levent ALTINTAŞ^{1*}, Neslihan BEKTAŞ²

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Eposta: Corresponding author/Yazışma yazarı: leventaltintas@hotmail.com, ORCID No: 0000-0002-5148-723X

²Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı Veteriner İlaç Kalıntısı Bölümü, Ankara, E-posta: neslihan_bkts@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-1781-8522

Geliş tarihi / Received:11.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted:17.12.2018 DOI: <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.568311>

ÖZ

Arıcılık, ülke ekonomisine katkı sağlayan önemli bir yetiştiricilik alanıdır ve arıcılıktan elde edilen ürünler insan sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Geçmişten günümüze arı ürünleri besin maddesi olarak değerlendirildiği gibi, içerdiği etkin maddeler sebebiyle tedavi amacıyla da kullanılmıştır. Apiterapi diye de nitelendirilen bu uygulama alanı incelendiğinde, arı zehrinin ayrı bir öneme sahip olduğu dikkati çeker. Apitoksin olarak da bilinen arı zehri; arının karın boşluğunda yer alan zehir bezlerinde üretilen ve biyolojik olarak birçok etkisi (immün sistem, merkezi ve çevresel sinir sistemi, kardiovasküler sistem, antibakteriyel, fungusit, antiviral, antiinflamatuvar, antiartrit, antikanser, yara iyileştirici etki gibi) bulunan bir maddedir. Hazırlanan bu derleme kapsamında; arı zehrinin; fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyolojik etkileri, üretimi ve kullanımına yönelik özet bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Apiterapi, Apitoksin, Arı zehri tedavisi

ABSTRACT

Apiculture is an important breeding area that contributes to the country's economy and the products obtained from beekeeping are of great importance for human health. From past to present, bee products are used as nutrient supplements and medical treatments because they contain biologically active substances. This area of research is known as apitherapy in which bee venom is of particular importance. Apitoxin, also known as bee venom, is a substance produced in the poison glands of the abdominal cavity of the bee and it has many biological effects (e.g. immune system, central and peripheral nervous system, cardiovascular system, antibacterial, fungicide, antiviral, anti-inflammatory, antiarthritis, anticancer, and wound healing effects). In this article, the physical and chemical properties of bee venom, biological effects, production, and its use is summarized.

Key words: Apitherapy, Apitoxin, Bee venom therapy

EXTENDED ABSTRACT

Goal: Apitherapy is defined as the use of bee products and poison for treatment purposes. Apitherapy focuses on the use of bee products, their effects from different exposure routes and dosage levels, and possible undesirable effects. In this article, the physical and chemical properties of bee venom, biological effects, production, and its use is summarized.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Discussion: The origin of apitherapy is as old as the beginnings of humankind civilizations and dates back to over 6000 years ago. Nowadays, apitherapy has gained importance again and apitherapy centers have begun to spread rapidly in recent years. Therefore, bee products need to be reviewed to understand some of the issues (which bee product to use in the treatment and the effects when using the product; for what purpose and for whom the products should be used when the treatment is applied; sensitivity to the products used or determining if careful monitoring of allergies is needed) surrounding the use of them before it is a widespread practice.

It is noteworthy that bee venom has a special importance when it comes to studying apitherapy. Bee venom is produced in the venom sac of bees and this substance is yellowish, bitter, pungent, and normally in liquid form. Bee venom has a very complex chemical structure. The main components consists of various enzymes, proteins, and peptides. Bee venom mainly consists of mellitin, apamin, MCD-peptide, histamine, hyaluronidase, and phospholipase-A2. Bee venom has many biological effects. Bee venom with these active components is used in treating arthritis, central and peripheral nervous system diseases, chest diseases, gastroenterology, cardiovascular system diseases, eye diseases, skin diseases, urology, endocrinology, and cancer diseases. Bee venom is used in the cosmetics industry as well.

Bee venom is produced in the venom glands, located in the abdominal cavity of the honey bee. The amount of this poison, which is stored in the poison sac, weighs approximately 0.3 mg. The bees inject poison with their structurally modified ovipositor during bee stinging process. The queen and worker bees both have the capability of stinging intruders. However, drone bees are unable to sting as they do not have an ovipositor. In traditional medicine, there were two ways used to collect bee venom, the first being the surgical removal of the venom gland and squeezing it until it is empty. However, 88% of the bee venom is made of water and there is only 0.1 microgram of dry poison located within the bee venom sac. Therefore, in order to obtain 1 g of dry poison, approximately 10,000 bees are needed. The dry poison has a light yellow coloration. The reason why some commercial preparations are brown is because the poison proteins experienced oxidation.

Conclusion: Bee venom extracts from the bee venom sac can be purchased for use as ampoules or ointments. Therefore, necessary precautions should be taken to account for possible allergic reactions before using these products. Bee venom applications can be referred to in the literature in two different ways, either as Bee Venom Therapy (BVT) or Bee Sting Therapy (BST). The increasing interest in producing natural honey bee products necessitates for more studies evaluating these bee products. In particular, despite the vast potential use of bee venom, which has an important place in apitherapy worldwide, the knowledge of it is very limited in Turkey. For this reason, we highlight the fact that studies on bee venom should be increased.

GİRİŞ

Ülkemizin doğal koşulları, coğrafi konumu, iklim şartları ve zengin bitki örtüsü; arıcılık faaliyetleri için oldukça elverişlidir. Bu sebeple arıcılık, ülke ekonomisinde önemli bir kazanç kaynağı konumundadır. Arıcılıktan sağlanan bal, polen, arısütü, propolis, arı zehri ve bal mumu gibi ürünler; insan sağlığı açısından önemlidir. Bu durum da; arı ürünleri ile ilgili yapılan çalışma ve araştırmaların, toplum tarafından dikkatle izlenmesine olanak sağlar (Soysal ve Gürçan, 2005; Parlakay vd., 2008; Topal vd., 2015; Bektaş vd., 2016). Arı ürünleri, besin maddesi olarak değerlendirilmelerinin yanında; içerdiği pek çok biyolojik aktif özelliğe sahip maddeler sebebiyle, tarih boyunca tedavi amacıyla da kullanılmıştır. Apiterapi diye isimlendirilen bu tedavi seçeneğinde; bal, balmumu, propolis, polen, arısütü ve arı zehri gibi ürünler kullanılır. Apiterapinin

kökünü; insanlık tarihi kadar eski olup, 6000 yıl öncesindeki antik Mısır'a kadar uzanır. Zaman içerisinde Romalılar ve Yunanlılar da arı ürünlerini tıbbi amaçlar için kullanmışlardır. Günümüzde, alternatif tıbbın yeniden önem kazanmasına da paralel olarak, apiterapinin yeniden önem kazanması nedeniyle bu yöntemi uygulayan apiterapi merkezleri de son yıllarda hızla yaygınlaşmaya başlamıştır (Ulusoy, 2012; Topal vd., 2015; Bektaş, 2016; Çelik ve Aşgun, 2016).

Apiterapide arı ürünlerinin kullanımından önce bazı hususların gözden geçirilmesi gerekir. Bu hususlardan özellikle önemli olanlarını; tedavide hangi arı ürününün kullanılacağı ve bu ürün kullanılırken hangi konulara dikkat edilmesi gerektiği, tedavide kullanılacak ürünlerin ne amaçla ve kimin tarafından hangi dozlarda uygulanacağı ve kullanılan ürünlere karşı hassasiyet veya alerji

oluşup-oluşmayacağıının dikkatlice izlenmesi oluşturur. Apiterapi alanındaki uygulamalar incelendiğinde, arı zehrinin ayrı bir öneme sahip olduğu dikkati çeker. Arı zehri; arıların zehir kesesinde üretilen, sarımtırak renkli, acımsı tatlı, keskin kokulu, normalde sıvı halde ancak hava ile temasını takiben kuruyarak kristalize olan bir maddedir ve yapısında başlıca melittin olmak üzere apamin, MCD-peptidi, histamin, hyaluronidaz, fosfolipaz-A2 gibi bileşenler bulunur (Parlakay ve ark., 2008; Ulusoy, 2012; Çelik ve Aşgun, 2016). İçerdiği bu aktif bileşenler nedeniyle de; özellikle artrit, merkezi ve çevresel sinir sistemi hastalıkları, göğüs hastalıkları, gastroenteroloji, kalp ve damar sistemi hastalıkları, göz hastalıkları, deri hastalıkları, üroloji, endokrinoloji, kanser hastalıkları ve kozmetik sektöründe kullanım alanı bulur (Kelle, 2007; Atayoğlu ve Atayoğlu, 2015; Çelik ve Aşgun, 2016; Mutlu vd., 2017).

Hazırlanan bu derlemede apiterapide önemli bir yer tutan arı zehrinin; fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyolojik etkileri, üretimi ve kullanımına yönelik özet bir bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

APİTERAPİ

Apiterapi; kelime anlamı olarak, arı ürünleri ve zehrinin tedavi amacıyla kullanılmasıdır (Selçuk vd., 2010; Bektaş vd., 2016). Apiterapide; arı ürünlerinin kullanım alanları, kullanım yolları ve dozları, olası istenmeyen ve zehirli etkileri ile bu ürünleri kullanırken dikkat edilmesi gereken hususlar irdelenir (Atayoğlu ve Atayoğlu, 2015). Günümüzde var olan apiterapi merkezlerinde; apiterapiye bağlı terapötik etkinlikler daha ziyade homeopatik tedavi prensibine göre gerçekleştirilir (Korkmaz ve Korkmaz, 2015). Belirli bir hastalıkta çok küçük dozlarda verilen bir maddenin, o hastalığın yol açtığı belirtilerin aynısını göstermesiyle oluşturduğu terapötik etkinlik; homeopatik tedavi prensibi olarak bilinir. Bu program dâhilinde; her seansı 4-5 günlük bir periyot halinde uygulanan apiterapide, her seanstan sonra 2-3 günlük bir dinlenme dönemi bulunur ve tedavi birkaç seans sürer. Bu şekilde seanslar arası verilen dinlenme dönemi ile hem tedavi süresince oluşabilecek şikâyetlerin giderilmesi hem de olası istenmeyen etkilerin en aza indirgenmesi sağlanmış olur (Kelle, 2007; Bektaş, 2016).

Apiterapide Kullanılan Ürünler

Tedavi amaçlı olarak bal arısı ürünlerinin kullanımı anlamına gelen apiterapi; çok eskilere dayanan bir alternatif tedavi yöntemidir. Günümüzde; sağlık alanında tedavide doğal yöntemlerin yeniden popülerleşmesine paralel olarak, arı ürünlerinin kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu ürünler içerisinde de bal, polen, propolis, arı sütü, balmumu ve arı zehri en bilinenlerdir (Atayoğlu ve Atayoğlu, 2015; Tanyüksel, 2015; Yeşilada, 2015; Bektaş vd., 2016; Çelik ve Aşgun, 2016). Bu ürünlerin yanında apiterapide; kovan havası ve arı sesi gibi uygulamalar da kullanım alanı bulur (Yücel ve Ceylan, 2015).

ARI ZEHİRİ

Apitoksin olarak da bilinen arı zehri; arının karın boşluğunda yer alan zehir bezlerinde üretilerek, zehir kesesinde depo edilir (Şahinler, 2000; Kokuludağ, 2015). Zehir kesesinde depolanan bu zehrin miktarı yaklaşık olarak 0,3 mg'dır (Selçuk vd., 2010). Arılar sokma sırasında iğneleri ile zehri enjekte ederler (Resim 1).

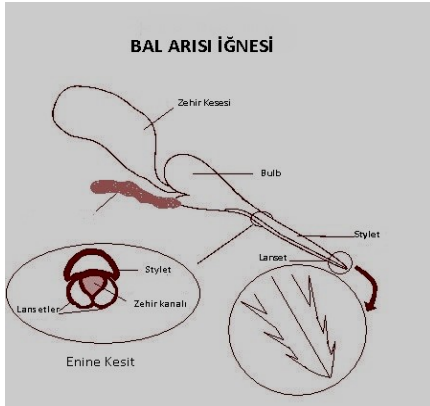
Aslında iğne; başta bal arıları olmak üzere, arıların en önemli savunma ve saldırı organıdır. Arı iğnesi, ovipositor adı verilen yumurtlama organının yapısal değişikliğe uğramış şeklidir ve kraliçe ile işçi arılarda bulunur. Erkek arılarda ise iğne bulunmaz; bu sebeple de sokma özelliği, erkek arılar dışındaki kraliçe ve işçi arılarda vardır. Zehir kesesi ile doğrudan bağlantılı olan iğne; çıplak gözle bakıldığında tek parça halinde görülürken, mikroskopla bakıldığında stylet ismi verilen bir üst parça ve lanset ismi verilen iki alt parçadan oluştuğu görülür. Stylet ve lansetler arasında zehir kanalı adı verilen bir yapı bulunur. Her iki parça da; iğnenin ucuna doğru gidildikçe incelirken, arı vücuduna doğru gidildikçe kalınlaşır (Resim 2). Arının sokması esnasında; kasların da hareketiyle birlikte, lansetler ileri doğru harekete geçerken, iğne de sokulan canlının derisinden içeriye doğru ilerler. Bu esnada zehir kesesinde bulunan arı zehri, zehir kanalı aracılığı ile sokulan yere enjekte edilir (Sür, 2013; Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Bektaş, 2016).

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE



Resim 1. Arı sokması sonrası görünüm (<https://www.taichi-qigong.si/prehranska-dopolnila-prehranski-dodatki-za-100-bolezni/cebelji-piki/>).

Figure 1. View after bee sting.



Resim 2. Bal arısı iğnesinin görünümü (http://barnsleybeekeepers.org.uk/bee_stings.html sitesinden uyarlanmıştır).

Figure 2. Appearance of honeybee stinger.

Fiziksel Özellikleri

Arı zehiri açık renkte, kokusuz, sıvı bir maddedir (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Bektaş vd., 2016). Keskin ve acı bir tada sahiptir ve ihtiva ettiği alarm feromonlarından dolayı aromatik özelliktedir. Berrak ve asidik yapıda (pH=5.0-5.5) olan arı zehiri; normal sıcaklıkta yaklaşık 20 dakikada kurur ve bu esnada ağırlığının %65-70'ini kaybeder (Derebaşı ve Canbakal, 2009). Arı zehirinin %88'i sudan meydana gelmiştir ve bir arıdan yalnızca 0,1 mikrogram kuru zehir elde edilebilir. 1 gr kuru zehir elde etmek için ise yaklaşık 10 bin adet arıya ihtiyaç vardır (Özbek, 1990; Çelik ve Aşgun, 2016). Kuru zehir açık sarı renktedir. Bazı ticari preparatların kahverengi olmasının sebebi ise, zehir proteinlerinin okside olmasıdır (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Çelik ve Aşgun, 2016).

Kimyasal Yapısı

Arı zehiri oldukça karmaşık bir kimyasal yapıya sahiptir (Selçuk ve ark., 2010). Ana bileşen olarak; çeşitli enzimler, proteinler ve peptidlerden oluşur. Bunlardan bazıları anti-inflamatuvar ve analjezik etkiye sahipken; bazıları toksik ve zararlı etkiye yol açabilir. Bazıları da duruma göre; faydalı veya zararlı etkiye yol açar (Bogdanov, 2015; Kokuludağ, 2015). Arı zehrinin yapısında başlıca melittin olmak üzere apamin, MCD-peptidi, histamin, hyaluronidaz, fosfolipaz-A2 gibi bileşenler bulunur (Şahinler, 2000; Bektaş, 2016). Kelle (2007) tarafından yapılan bir çalışmada arı zehrinin bileşiminde 18 farklı biyoaktif molekül olduğu bildirilmiştir (Çizelge 1).

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Çizelge 1. Arı zehrinin bileşimini oluşturan maddeler (Kelle, 2007; Derebaşı ve Canbakal, 2009; Bogdanov, 2015; Çelik ve Aşgun, 2016; Karaaslan ve Derebaşı, 2018; Mateescu, 2018).

Table 1. The composition of bee venom.

Molekül Tipi (Substance Group)	Bileşen (Component)	Kuru ağırlık başına (%) oran (% of dry weight)
Peptitler (Peptides)	Melittin F ve melittin türevleri (Melittin F and melittin derivatives)	40-50
	Apamin (Apamine)	2-3
	Mast hücresi degranülasyon peptidi (MCD peptide)	1-2
	Sekapin (Secapine)	0,5-2
	Tertiapin (Tertiapine)	0,1
	Adolapin (Adolapine)	1
	Proteaz inhibitörleri (Protease inhibitor)	<0,8
	Prokamin A ve B (Procamine A, B)	1,4
Enzimler (Enzymes)	Minimin ve Kardiyopeptin (Minimine, Cardiopep)	13-15
	Fosfolipaz A2 (Phospholipase A2)	10-12
	Hyaluronidaz (Hyaluronidase)	1-3
	Asit fosfomonoesteraz (Acid phosphomonoesterase)	1
	α -Glukozidaz (Glucosidase)	0,6
Aktif Aminler (Biogenic amines)	Lizofosfolipaz (Lysophospholipase)	1
	Histamin (Histamine)	0,6-1,6
	Dopamin (Dopamine)	0,13-1
Şekerler (Sugars)	Norepinefrin (Norepinephrine)	0,1-0,7
	Glukoz ve Fruktoz (Glucose, Fructose)	2
Lipidler (Lipids)	6-fosfolipidler (6-phospholipids)	4-5
Aminoasitler (Amino acids)	A-aminoasitler (α -amino acids)	1
	Aminobutirik asit (Aminobutyric acid)	<0,5
Mineraller (Minerals)	P, Ca, Mg	3-4
Uçucu Bileşikler (Volatiles)	-	4-8

Biyolojik Etkileri

Arı zehrinin biyolojik olarak birçok etkisi bulunur. İmmün sistem üzerine etkisi, antibakteriyel, fungusit ve antiviral etkileri, metabolik etkileri, yara iyileştirme üzerine etkisi, merkezi ve periferel sinir

sistemine etkisi, antiinflamatuar ve antiartrit etkisi, antikanser etkileri ve kardiovasküler sistem üzerine etkileri bunlardan bazılarıdır (Bogdanov, 2015; Bektaş, 2016). Arı zehri bileşenlerinin etkileri Çizelge 2.'de verilmiştir.

Tablo 2. Arı zehri bileşenlerinin etkileri (Kelle, 2007; Bogdanov, 2015; Karaaslan ve Derebaşı, 2018; Mateescu, 2018).

Table 2. Effects of bee venom components.

Bileşen % (Component %)	Etki (Effect)
Melittin (Melittin) %50-55	Membranların yüzey gerilimini düşürür ve onları stabilize eder. Küçük dozlarda antiinflamatuar etkilidir. Düz kasları uyarır; kapiller geçirgenliği artırır, kan dolaşımını artırır ve kan basıncını düşürür. Koagülasyonu düşürür, immünstimulan ve immünsupresif; radyasyon koruyucu etkilidir. MSS'ni etkiler; antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral etkilidir. Yüksek dozlarda inflammatuar ve hemolitik etkiye sahiptir. Membrane-active, diminishes surface tension of membranes and stabilises them. Stimulates smooth muscles; activates the hypophysis and adrenal glands. Anti-inflammatory in very small doses. Increases capillary permeability increasing blood circulation and lowering the blood pressure, lowers blood coagulation. Immunostimulatory and immunosuppressive. Radiation protective. Influences the central nervous system. Anticancer, antibacterial, antifungal, antiviral, antiatherosclerosis. Higher doses are inflammatory and haemolytic.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

<p>Fosfolipaz A (Phospholipase A) %10-12</p>	<p>Fosfolipitleri parçalar ve kan yapılarının hücre membranlarını eritir. Kan dolaşımını ve basıncını düşürür ve prion peptitleri tarafından oluşturulan nöronal hücre ölümünü engeller.</p> <p>İnflamasyonu tetikler, güçlü alerjendir ve en zararlı arı zehri bileşenidir. Destroys phospholipids and dissolves the cell membrane of blood bodies. Lowers the blood coagulation and blood pressure. Prevents neuronal cell death caused by prion peptides.</p> <p>Induces inflammation, the strongest allergen and thus the most harmful bee venom component.</p>
<p>Fosfolipaz B (Phospholipase B) %1</p>	<p>Zehrin etkisini engelleyici etkiye sahiptir (Toksik lizolesitinin parçalanmasını sağlar).</p> <p>It has an inhibitory effect on the effect of the poison (It allows the breakdown of toxic lysolecithin).</p>
<p>Hyaluronidaz (Hyaluronidase) %1-2</p>	<p>Dokuların temel yapı taşı hyaluronik asitlerin hidrolizini katalize eder. Proteinlerin hidrolizini katalizler, böylece dokunun içine arı zehrinin geçmesini olanaklı kılar. Kan damarlarını genişletir ve geçirgenliğini artırır, kan dolaşımının artmasını sağlar.</p> <p>Alerjik etkiye sahiptir. Catalyses the hydrolysis of proteins, thus enabling the penetrating of BV into the tissue. Dilates blood vessels and increases their permeability, causing an increase of blood circulation.</p> <p>Has an allergic effect.</p>
<p>Apamin (Apamin) %2-3</p>	<p>Kortizonun salınımını tetikleyen antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Antiserotonin etkilidir. Savunma kapasitesini artırır. İmmünsupressif etki gösterir. Küçük dozlarda MSS'ni tetikler.</p> <p>Yüksek dozlarda nörotoksik etkilidir. Anti-inflammatory stimulating the release of cortisone. Antiserotonine action. Increases the defence capability. Immunosuppressor. If its use of small doses it is triggers CNS.</p> <p>Higher doses are neurotoxic.</p>
<p>MCD (MCD) %2-3</p>	<p>Mast hücresini degranüle eden bir peptittir. Mast hücrelerini lize eder, histamin, heparin ve serotonin salınımını artırır, kapıllar geçirgenliği artırır, anti inflamatuvar etkiyi artırır, MSS'ni uyarır.</p> <p>Lyses mast cells. Releasing histamine, serotonin and heparine. Increasing capillary permeability. Increasing anti-inflammatory. Stimulates the CNS.</p>
<p>Adolapin (Adolapin) %1</p>	<p>Siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi spesifik beyin enzimlerini engeller. İnflamasyonu düşürür. Anti-romatizmal etkilidir, ağrıyı hafifletir. Antipiretik etki gösterir. Eritrositlerin kümelenmesini engeller.</p> <p>Düşük toksisiteye sahiptir. It inhibits specific brain enzymes such as cyclooxygenase and lipoxygenase. Reduces inflammation. It is anti-rheumatic effective, relieves pain. Antipyretic effect. It prevents the aggregation of erythrocytes.</p> <p>Has low toxicity.</p>
<p>Proteaz-inhibitörler (Protease-Inhibitors) %3-4</p>	<p>Tripsin, kemotripsin plazmin, trombin gibi farklı proteazların aktivitesini engeller ve böylece inflamasyonu azaltır. Antiromatizmal etki gösterir.</p> <p>Düşük toksisiteye sahiptir. Inhibits the activity of different proteases (trypsin, chymotrypsin, plasmin, thrombin) and thus reduces inflammation. Antirheumatic effect.</p> <p>Has low toxicity.</p>
<p>Sekapin, tertiapin, minimin, prokamin, kardiyopep (Secapin, tertiapin, minimin procamine, cardiopep) %3-5</p>	<p>Arı zehrinin fizyolojik etkilerinde bilinmeyen etkilere sahip peptidlerdir. Radyasyon önleyici etki ve kardiyopep antiaritmik etkileri vardır.</p> <p>They are peptides that have unknown effects in physiological effects of bee venom. Has anti-radiation effect and cardiac peptic antiarrhythmic effects.</p>
<p>Histamin (Histamine) %0.7-1,5</p>	<p>Nörotransmitter bir maddedir. Kan damarlarını genişletir, kan kapıllarının geçirgenliğini artırır ve kan dolaşımını artırır. Düz kasları uyarır.</p> <p>Alerjik etkiye sahiptir. Neurotransmitter is a substance. Extends blood vessels, increases the permeability of blood capillaries and improves blood circulation. Stimulates smooth muscles.</p>

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

	Has an allergic effect.
Dopamin, Noradrenalin (Dopamine, Noradrenaline) %0,2-1,5	Nörotransmitter maddelerdir. Arı zehri düşük konsantrasyonda memelilerde fizyolojik etki meydana getirmezken; omurgasızlarda etki oluşturur. Neurotransmitter is a substance. While bee venom does not cause physiological effects in mammals in low concentration, creates an effect on invertebrates.
Alarm feromonları (Alarm pheromones) %4-8	Kompleks eterler, arı kolonilerini alarma geçirecek savunma davranışlarını tetiklerler. Complex ethers stimulate defense behaviors by alarming bee colonies.

*:Toksik etkiler koyu renk ile gösterilmiştir (Toxic effects are indicated with a bold color).

Arı zehrinin hücre ve hayvan deneylerinde görülen olumlu etkileri Çizelge 3.'de verilmiştir (Bogdanov, 2015).

Tablo 3. Arı zehrinin hücre ve hayvan deneylerinde görülen yararlı etkileri (Bogdanov, 2015).

Table 3. The beneficial effects of bee venom on cell and animal experiments.

Hedef Sistem veya Etki (Overall effect or target)	Etki Şekli (Specific effects)
Antiinflamatuvar ve antiartrit etki Anti-inflammatory and anti-arthritis action	Glikokortikoid ve aspirin benzeri etki Glucocorticoid and aspirin-like effect.
Antikanser etki Anti-cancer effects	Tümör tiplerine göre farklı mekanizmalar aracılığıyla ovaryum, hepatoma, prostat, idrar kesesi, melonoma, ve böbrek kanser hücreleri üzerine anti kanser etki Anti-cancer effect on ovarian, hepatoma, prostate, and urinary bladder, melanoma, and kidney cancer cells via different mechanisms according to tumor types.
Merkezi ve çevresel sinir sistemi CNS, PNS	Birçok periferel kemoreseptörleri stimüle ederek merkezi sinir sisteminin çalışmasını etkiler. Kolinolitik etkiye sahiptir. Polisinaptik nöronal yolların ve vejetatif sinapsların geçişini engeller. Aspirin benzeri etki ile ağrı kesici etki gösterir. Kronik ve yangısal ağrıların yönetiminde kullanılabilir. Davranış modelleri ve beyin EEG üzerine etkilidir. Beyin kan dolaşımını artırır. Rat modellerinde anti-MS etki gösterdiği bildirilmiştir. Oksaliplatin ile oluşturulmuş nöropatileri azaltır. It affects the functioning of the central nervous system by stimulating many peripheral chemoreceptors. It has cholinolytic action. It prevents the passage of polysynaptic neuronal pathways and vegetative synapses. It has like aspirin-like effect with pain relieving effect. It can be used in the management of chronic and inflammatory pain. Behavioral models and brain are effective on EEG. Increases blood circulation in the brain. Rat models have been reported to have anti-MS effect. Reduces oxaliplatin-induced neuropathies.
Bağımlılık giderici etki Anti-addictive effects	Arı zehri akupunkturu metamfetamin ile oluşturulan hiperaktiviteyi modüle eder. Bee venom acupuncture modulates methamphetamine-induced hyperactivity.
Kardiovasküler sistem Cardiovascular system	Koroner ve periferel kan akımını yükseltir, küçük kan dolaşımını geliştirir. Düşük dozda kalp atımını yavaşlatır, yüksek dozda artırır ve kan basıncını düşürür, antiaritmik etkilidir. Kan koagülasyon fibrinolitik etkiye karşı, eritrositlerin yapımını stimüle eder. Increases coronary and peripheral blood flow, improves the blood microcirculation. It is lowers heart rate at low dose; which is use at high dose, heart rate increases, lowers blood pressure and antiarrhythmic effective. Blood coagulation stimulates the construction of erythrocytes, against fibrinolytic action.
İmmün sistem Immune system	İmmünsupressif ve immünstimülant etkilidir. Has immunosuppressant and immunostimulant effect.
Radyasyondan korunma Protection from radiation	Lökositlerin ve eritrositlerin rejenerasyonunu geliştirir. Improves regeneration of leukocytes and erythrocytes.
Bakterisit, fungusit, antiviral etki Bactericide, fungicide, antiviral	Farklı patojen bakterilere, <i>Candida albicans</i> 'a ve Herpes, Leukemia ve HIV virusuna karşı etkilidir. It is effective against different pathogenic bacteria, <i>Candida albicans</i> and Herpes, Leukemia and HIV virus.
Antihipertermik Antihyperthermic	Hipertermiyi yenmek için spesifik vücut sistemini aktive eder. Activates the specific body system to overcome the hyperthermia.
Safra kesesi ve intestinal sistem Gall bladder-intestine system	Kolestrin ve billirubin konsantrasyonlarını artırır. Increases cholestrin and billirubin concentrations.
Endokrin sistem Endocrinological system	Tiroid, hipofiz ve hipotalamus hormonlarının salgısını artırır. Increases the secretion of thyroid, pituitary and hypothalamus hormones.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Metabolik etkiler Metabolic effects	Protein ve nükleotit metabolizmasını artırır. Increases protein and nucleotide metabolism.
Karaciğer koruyucu Liver protecting	TNF-alfa/Act D uygulanmış hepatositlerin anti-apoptik cevabı üzerine baskılayıcı etkilidir. Has suppressive effect on the anti-apoptotic response of TNF-alpha / Act D treated hepatocytes.
Büyüme hızlandırıcı Growth increasing	Broilerlerin büyümesini artırır. Increases the growth of broilers.
Böbrek koruyucu Reno protecting	Farelerde oluşturulan nefrotoksisitede koruyucu etkilidir. Has protective effect in nephrotoxicity created in mice.
Lyme hastalığına karşı Against the Lyme disease	Melittin <i>Borrelia burgdorferi</i> 'yi inhibe eder. Melittin inhibits <i>Borrelia burgdorferi</i> .
İmmünoprolifaktik Immunoprophylactic	Arı zehri spreyi broilerlerde antibiyotik kullanımını azaltır. Bee venom spray reduces the use of antibiotics in broilers.
Yara iyileşme Wound healing	Deri hücre rejenerasyonunu iyileştirir. Promotes skin cell regeneration.
Polikistik ovaryum sendromu Polycystic ovarian syndrome	C reaktif proteinini düşürür. Decreases the C-reactive protein.
Anti-diyabetik Anti-diabetic	Kan glikozunu düşürür ve insülin salgısını artırır. Lowers blood glucose and increases insulin secretion.
Deri kaşıntısı Skin itching	Mast hücre degranülasyonunu ve proinflamatuvar stokin ekspresyonunu inhibe eder. Inhibits the mast cell degranulation cytokine expression.

Üretimi

Pupadan ergin arının meydana gelmesiyle birlikte zehir bezleri faaliyete geçer ve üç gün gibi kısa bir sürede zehir salgılayabilecek duruma gelir. Zehir miktarı, ilkbahar ve yaz döneminde en yüksek seviyededir (Özbek, 1990; Sunay ve Samancı, 2016). Bir arı iğneleme olayını defalarca kez yapsa da, zehir kesesinde bulunan zehrin tamamını boşaltması mümkün değildir. Tek bir arıdan ancak 0,5-1,0 µl miktarında zehir alınabilir. Bu sebeple de bir arıdan elde edilebilen kuru zehir miktarı da 0,1 µg'dan daha azdır. Geleneksel tıpta arı zehrinin toplanması için genellikle; ya zehir bezinin cerrahi yollarla çıkarılması ya da arının zehrini boşaltana kadar sıkılması yoluna başvurulur (Korkmaz ve Korkmaz, 2015; Bektaş, 2016).

Arı zehrinin elde edilmesinde kullanılan yöntemlerden biri de arıya elektrik şoku uygulanmasıdır. Geçmiş 1950'li yıllara kadar dayanan bu yöntem; günümüzde modernize edilerek, kovana yerleştirilen tel bir ızgara, ızgaranın alt kısmına sabitlenen geçirgen bir yüzey (genellikle steril bir bez parçası) ve zehrin toplanacağı bölmeden oluşan bir düzenek halini almıştır. Bu düzenekte; kovana aralıklarla (genellikle 30 dakikada bir) verilen elektrik akımını, bir dış tehdit olarak gören bal arısı, tel ızgaraya temas ettiği zaman geçirgen yüzeye iğnesini batırarak, zehrini enjekte eder. Bu yöntem ile yapılan toplama işlemi arılara fazla zarar vermez. Toplama işlemi sonunda

yüzeyde ve bölmede biriken arı zehri kurutulur. İşlemin başında toplanan zehir berrak bir görünüme sahipken, işlem sonunda beyaz renkli bir toz haline alır. Bir arıdan toplanan zehir miktarı yaklaşık 0,1 µg kuru ağırlığa eşittir. Bir kovanda 10 bin arının olduğunu düşünürsek, 30 dakikalık bir seans sonunda elde edilen zehir miktarı ancak 1g kadar olacaktır. Bu 1 g toz halindeki zehir, kullanılacağı zaman 1 L serum fizyolojik içerisinde çözülür. Arı zehri; krem, merhem, solüsyon ya da tablet formunda da kullanılabilir. Arı zehri rutubet ve nemden etkilenmediği sürece 5 yıl boyunca bozulmadan saklanabilir. Arı zehrini derin dondurucuda muhafaza etmek en uygun yöntemdir (Mihaly, 1996; Kelle, 2007; Bektaş, 2016).

Arı Zehri Analiz Yöntemleri

Arı zehrinin karakterizasyonu için çeşitli kromatografik yöntemler geliştirilmiş olup; bunlar arasında kapiller elektroforez (CE), kapillar zon elektroforez-diyot array dedektör (CZE-DAD), yüksek performanslı kapiller elektroforez (HPCE), ince tabaka kromatografisi (İTK), ultra performans sıvı kromatografisi (UPLC), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi-diyot array dedektörü-tandem kütle spektrofotometresi (HPLC-DAD-MS/MS) ve MALDI-TOF teknikleri başlıca yeri tutar (Sür, 2013; Şirin ve ark., 2016).

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Kullanımı

Arı zehrinin etkisi antik dönemlerdeki bazı bilgiler tarafından bilinmekle beraber, bileşimi ancak 1900'lü yıllarda anlaşılmaya başlamıştır. Hippokrates arı zehrinin romatizma ve benzeri hastalıkların tedavisinde kullanıldığından bahsederken, Aeneas Tacticus (M.Ö. 4.yy) ve Appianos; arı zehrinin tedavi edici özelliklerinden ve askeri amaçla kullanımından bahsetmiştir (Bulut ve Lenger, 2015). Tedavi amacıyla arı zehrinin uygulanmasına ilk defa Çin tıbbında kullanılan Nei Jing adlı bir antik kitapta rastlanır (Atayoğlu ve Atayoğlu, 2015).

Tedavi amacıyla arı zehrinin uygulanmasına dair ilk yayınlar 1864 yılında yapılmaya başlanmıştır. Bugün ise dünya literatüründe yaklaşık olarak 1500 çalışmada arı zehrinin, hipertansiyon, migren, epilepsi, artrit ve otoimmün bozukluklar gibi birçok hastalık üzerinde iyileştirici etkisi olduğundan bahsedilir. Apiterapi cemiyetlerinin kontrolünde olan arı zehri tedavisi; Amerika, Çin, Kore, Rusya, Bulgaristan ve bazı Avrupa ülkelerinde uzun zamandır kullanılmaktadır (Kelle, 2007). Günümüzde arı zehri ile tedavi Japonya, Güney Kore, Çin, Rusya, Bulgaristan, Macaristan, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Romanya, Polonya, Almanya, Avusturya, İsviçre ve Fransa'da uygulanmaktadır (Derebaşı ve Canbakal, 2009; Bektaş, 2016).

Uzun yıllar boyunca Avrupa'da; eklem rahatsızlıkları ve romatizmal hastalıklar ile gribal enfeksiyonlar ve

ortopedik hastalıklara karşı iltihap kurutucu ve analjezik (ağrı kesici) olarak arı zehri kullanılmıştır. Günümüzde, Amerikan Apiterapi Birliği tarafından arı zehrinin; mafsal iltihabı (artrit), doku sertleşmesi, deri veremi, yaşlılarda görülen deri sertleşmesi, kronik yorgunluk sendromu, yara izi, deri kanseri, ekzema gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu rahatsızlıkların dışında epilepsi, birçok artrit çeşidi, bazı kanser çeşitleri, boğaz enfeksiyonları, migren, kolesterol, sinüzit, ülser ve astım gibi hastalıkların tedavisinde de arı zehrinin kullanılabileceği bildirilmiştir (Derebaşı ve Canbakal, 2009; Şahinler, 2000).

Batı ülkelerinde alternatif tedavi uygulamaları içerisinde değerlendirilen ve bu kapsamda sıklıkla kullanılan arı zehrinin son 10 yılda sadece Amerika'da pekçok multiple skleroz ve romatoid artrit vakalarında kullanımı tercih edilmiştir. Konuya bu yönüyle bakıldığında, arı zehri; günümüzde son derece etkili, alternatif bir ilaç olarak değerlendirilebilir (Kelle, 2007; Selçuk vd., 2010).

Tip hekimliği yanında veteriner hekimliğinde de arı zehrinin kullanımına yönelik bir artış dikkati çeker. Son yıllarda birçok araştırmacı tarafından; özellikle kedi, köpek ve at gibi hayvanlar üzerinde, arı zehri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçların elde edildiği bildirilmiştir (Derebaşı ve Canbakal, 2009).

Arı zehrinin apiterapi amacıyla kullanıldığı bazı durumlar Çizelge 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Arı zehrinin kullanıldığı bazı hastalıklar (Bogdanov, 2015).

Table 4. Use of the bee venom in some diseases.

Hastalık Tipi (Disease type)	Kullanıldığı Durumlar (Application, details)
Artrit Arthritis	Osteoartrit ve romatoid artrit. Osteoarthritis, rheumatic arthritis.
Merkezi Çevresel Sinir Sistemi CNS, PNS	Multiple skleroz, bunama, inme sonrası felç, polinöritis, ganglion sinir iltihabı, serebellar ataksi, sirengomiyeli, fasiyal sinir iltihabı, miyopati, trigeminal nöralji, travma sonrası plexus siniri iltihabı, MSS araknoid membran iltihabı, parkinson, bel ağrısı. Multiple sclerosis, dementia, post stroke paralysis, polyneuritis, ganglion nerve inflammation, cerebellar ataxy, syringomyelia, Inflammation of facial nerve, myopathy, trigeminal neuralgia, posttraumatic inflammation of plexus nerve, inflammation of arachnoid CNS membrane, parkinson, against lower back pain.
Kalp ve Damar Sistemi Heart and blood system	Hipertansiyon, arterioskleroz, endarterit (arterlerin iç tabakalarının kronik iltihabı), göğüs anjini, aritmi. Hypertension, arteriosclerosis, endarteritis, angina pectoris, arrhythmia.
Deri Skin diseases	Egzama, dermatit, sedef hastalığı, furunculosis, sikatriks dokusunun iyileşmesi, kellik, akne. Eczema, dermatitis, psoriasis, furunculosis, healing of cicatrices, baldness, acne.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Diğer Other disease	Göz hastalıkları, gastroenteroloji (kolitis, ülser), göğüs hastalıkları (astım, bronşit), KBB hastalıkları (farenjit, tonsilit, iç kulak iltihabı), endokrinoloji, üroloji, jinekoloji, kanser. Ophthalmology, gastroenterology (colitis, ulcers), pulmonology (asthma, bronchitis), otorinolaringology (pharyngitis, tonsillitis, ear nerve neuritis), endocrinology, urology, gynecology, cancer.
--------------------------------------	--

Kullanımı ile ilgili Yapılan Bazı Çalışmalar

Günümüzde arı zehri; genellikle canlı bal arısı iğnesi, arı zehri içeren ekstraktların bulunduğu ampuller ve arı zehri içeren merhemler şeklinde kullanılır. Arı zehri uygulamaları (Resim 3), literatürde iki şekilde isimlendirilir; (1) Bee Venom Therapy (BVT) (intradermal, subkutanöz) (2) Bee Sting Therapy (BST)'dir (Tanyüksel, 2015).

Arı zehrinin Multipl Skleroz (MS) tedavisinde kullanımına yönelik Ludyski tarafından yapılan bir çalışmada, 210 hastadan 175'inin (%83) iyi veya çok iyi düzeyde iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. Hauser ve Castro'nun yaptığı iki çalışmada ise %50-60 oranında bir iyileşme olduğu ifade edilmiştir (Akyüz, 2015; Bektaş, 2016).

Osteoartritli hastaların tedavisinde kullanımına yönelik yapılan bir çalışmada; 660 hastadan 544'ünün tamamen iyileştiği, 99'unun iyiye gittiği ve 17 hastada ise tedavinin başarısız olduğu bildirilmiştir (Akyüz, 2015).



Resim 3. Arı zehri tedavisi uygulaması (<https://www.youtube.com/watch?v=Z3t-W6rvXRc> sitesinden uyarlanmıştır).

Figure 3. Bee venom therapy.

Romatoid artrit tedavisi için yapılan 1 randomize kontrollü, 2 kontrolsüz çalışmada haftada 2 defa 3 ay süreyle arı zehri uygulanmış ve 10 hastadan 2 hastada dikkat çekici oranda bir iyileşme, 5 hastada iyi iyileşme, 2 hastada ise etkili bir iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir. 70 hasta üzerinde uygulanan

başka bir çalışmada ise; 11 (%15,7) hastada mükemmel iyileşme, 31 (%44,3) hastada iyi bir iyileşme ve 16 (%22,9) hastada ise yeterli bir iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Yine arı zehri ile 4 hafta süreyle yapılan akupunktur tedavisinin, geleneksel akupunktur tedavisine göre daha etkili olduğu da ifade edilmiştir (Aydın, 2015).

Jo ve ark. (2012), tarafından yapılan bir çalışmada; insan ovaryum kanser hücreleri, SKOV3 ve PA-1 hücre hatlarında ölüm reseptörlerinin (death receptor) ekspresyonlarının tetiklenmesi yolu ile melittin ve arı zehrinin hücre büyümesini engelleyip engellemeyeceği araştırılmıştır. Uygulanan arı zehri (1–5 µg/ml) ve melittinin (0,5–2 µg/ml), SKOV3'ün ve PA-1'in ovaryum kanser hücrelerinin büyümesini doza bağımlı olarak apoptotik hücre ölümünün tetiklenmesi ile engellediği bildirilmiştir. Arı zehri ve melittinin anti kanser etkisini ölüm reseptörlerini tetiklemesi ve JAK2/STAT3 yolaklarını engellemesi ile meydana getirdiği de ifade edilmiştir.

Park (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; arı zehri tedavisinin karaciğer fibrozisi üzerine etkileri araştırılmış ve arı zehrinin TGF-1 üzerine antiapoptotik etkisinin hepatositlerde apoptozisi tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca; arı zehri ile, hücrelerin DNA hasarına karşı önemli ölçüde korunduğu da belirtilmiştir. Yine; arı zehri TGF-1 ile oluşturulan BCL-2 ailesi ve hepatosit apoptozisinin inhibisyonu ile sonuçlanan kaspas protein ailesi aktivasyonunu baskıladığı ifade edilmiştir. Bu sonuçlar, hepatosit apoptozisinin engellenmesi için arı zehrinin potansiyelini ortaya koyması açısından önemlidir.

Lee ve ark. (2012), tarafından yapılan bir çalışmada; bal arılarından alınan zehrin glutamat ile oluşturulan nörotoksitesiteyi engelleyip-engellemeyeceği incelenmiş ve çalışma sonucunda arı zehrinin, glutamatın hücre toksisitesini önemli miktarda engellediği bildirilmiştir. Ayrıca, arı zehrinin uygulama öncesinde koruyucu olarak kullanılmasının, MAP kinaz aktivasyonunu (p38, ERK, JNK) değiştirdiği de belirtilmiştir. Çalışma sonucunda arı zehri ile tedavinin nörodejeneratif hastalıklarda glutaminerjik hücre toksisitesinin azaltılmasında yararlı olabileceği yönünde etkili olduğu bildirilmiştir.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Pavel (2015b) tarafından yapılan bir çalışmada; arı zehrinin mikrodoz uygulamaları ile nöralji tedavisindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada arı zehrinin mikrodoz halinde birkaç seans halinde uygulandığı 6 adet nöralji vakasından bahsedilmiştir. Her vakada hastaların öncelikle geleneksel tedavi yöntemlerini denediği (bel fıtığı operasyonu da dâhil olmak üzere); fakat ağrının devam ettiği ve arı zehri ile tedavi sonrası hızlı ve kalıcı terapötik bir etkinin olduğu bildirilmiştir.

Jang ve Song (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, arı zehrinin A549 insan akciğer kanser hücrelerinde ölüm reseptörleri ekspresyonunun up-regülasyonu ile hücre büyümesinin engellenmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçlara göre arı zehrinin akciğer kanser hücrelerinde ölüm reseptör ekspresyonunun artması ile apoptotik hücre ölümünün tetiklenmesi sonucu anti-tümör etki gösterdiği ve arı zehrinin akciğer kanserinin tedavisi ve önlenmesi için umut vaat edici bir ajan olabileceği sonucu ifade edilmiştir.

Saber vd. (2015), tarafından yapılan bir çalışmada; arı zehri akupunkturunun kronik bel ağrısı tedavisinde tamamlayıcı bir yöntem olarak etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada; arı zehri akupunkturunun şiddetli ağrıyı, fonksiyonel bozuklukları ve hastaların hayat kalitelerini iyileştirmede etkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada; bir grup hastada arı zehri akupunkturunu ve ilaç tedavisi birlikte uygulanırken, diğer gruba yalnızca ilaç tedavisi uygulanmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında her iki grupta da iyileşme gözlemlendiği; fakat, geliştirilmiş arı zehri serumuyla desteklenen gruptaki iyileşmenin çok daha belirgin olduğu ifade edilmiştir.

Krylov ve Bardahcieva (1997) tarafından kornea zedelenmesi olan köpeklerde yapılan bir çalışmada, %0.06 oranında arı zehri içeren merhem şeklindeki formülasyon hayvanlara uygulanmış ve çalışma sonucunda arı zehri uygulanan gruptaki hayvanlarda, kontrol grubuna oranla daha hızlı bir iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

Krylov vd. (2015), tarafından yapılan bir çalışmada; apiterapinin diyabet hastalığı üzerine etkileri araştırılmış ve çalışma sonucunda Tip 1 ve Tip 2 diyabette, kan şekerini arı ürünleri (propolis, arı sütü, arı zehri) içerisinde en fazla arı zehrinin düşürdüğü bildirilmiştir.

Han vd. (2009) tarafından süt ineklerinde görülen mastitis enfeksiyonunda arı zehrinin etkisinin,

meme somatik hücre sayımı ile değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada; arı zehrinin 12 mg dozunda uygulandığında, tedavinin 3. gününde alınan örneklerde somatik hücre sayısını %55 oranında azalttığını ve arı zehrinin mastitiste antibiyotiklerin yerine alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Han vd. (2011) tarafından yapılan başka çalışmada ise; farelerin sırt bölgesinde açılan eşit büyüklükteki yaralara arı zehri uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, arı zehri uygulanan farelerde kollajen miktarlarında artış, yara boyutlarında küçülme ve yaralarda hızlı iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

Han vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, bal arısı zehrinin yüz kırışıklıkları üzerine etkisi araştırılmış; çalışmanın 8. haftasından itibaren belirgin bir şekilde kırışıklıklar üzerinde olumlu etkisinin görülmeye başlandığı bildirilmiştir.

Ganbold vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; alloxan eğilimi olan diyabetik tavşanlarda bal arısı zehrinin hipolipidemi ve kan şekeri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 3 grup (kontrol (6), diyabetik (8) ve arı zehri (8)) oluşturulmuş ve toplamda 22 tavşan kullanılmıştır. Çalışma sonucunda arı zehrinin (BVT); kan glikoz seviyesini düşürüp, alloxanın neden olduğu diyabetik tavşanlarda lipid profilini artırdığı ve diyabet için iyi bir terapötik ajan olabileceği bildirilmiştir.

Lee vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; in vitro ve in vivo propionibakterium aknesi ile oluşmuş yangısal cevap üzerine purifiye edilmiş arı zehrinin etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda; in vivo ve in vitro yangısal modellerde *P. acnes* ile oluşturulmuş yangısal deri hastalıkları sürecinin önlenmesi için arı zehri uygulamasının yararlı olacağı bildirilmiştir.

Jung vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada; kanatlı endüstrisinde arı zehri broiler civcivlerde *Salmonella gallinarum*'a karşı immunoprotektif amaç için sprey formülasyonunda uygulanmış ve çalışma sonunda özellikle enfekte civcivlerde kilo artışı ve *S. gallinarum* ile ilişkilendirilen nonspesifik antikor oluşumunda artış görüldüğü bildirilmiştir.

An vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; farelerde dinitrochlorobenzene ile oluşturulmuş atopik dermatitiste arı zehrinin farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Arı zehri uygulanan farelerde eozonofil ve mast hücre infiltrasyonunun atopik dermatitisli deride önlenmesi; yine arı zehrinin

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

histamin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini atopik dermatitisli farelerde azalttığı bildirilmiştir.

Vasily vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; enerji metabolizması üzerinde hipertermi ve arı zehrinin etkisini araştırmak için, her grupta 5 rattan oluşan 5 deney grubu üzerinde çalışılmıştır. Farklı sıcaklıklar ve arı zehri uygulamaları sonrasında, ATP, ADP, AMP ve glukoz düzeyleri ölçülmüş; terapiyi takiben; 42,5°C hipertermi durumunda ADP ve glukoz konsantrasyonlarında azalma görülürken, 43,5°C hipertermide herhangi bir değişimin gözlenmediği ve 44,5°C hipertermide de tüm değerlerde artış görüldüğü bildirilmiştir.

Pavel (2015) tarafından multiple skleroz'lu bir hastada yapılan çalışmada; arı zehrinin etkileri incelenmiştir. Bu olguda; idrarda tamamen hissizlik ve bacak kaslarında güçsüzlük olan ve tekerlekli sandalyeye mahkûm hastaya haftada 3 kez enjektabl formülasyonunda arı zehri uygulanmış ve 2. ay sonunda idrar hissiyatı ve bacak kaslarında kuvvetlenme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmanın 5. ayından sonra ise; artık sondaya ve tekerlekli sandalyeye ihtiyaç kalmadığı ifade edilmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Arı yetiştiriciliği ve arı ürünleri bakımından zengin bir potansiyele sahip olan ülkemizde; apiterapi alanında, henüz bal dışındaki arı ürünlerinin kullanımında yeterli düzeye ulaşamamıştır. Özellikle doğal üretimin giderek önem kazandığı günümüzde; arı ürünlerine yönelik yapılan çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır. Bu sayede sağlıklı, ucuz ve istenmeyen etkileri minimum seviyede olan doğal ürünlerin üretimine de katkı sağlanacağı aşikârdır. Elbette apiterapide kullanılacak olan ürünün dozu, kullanım yolu ve tedavi süresi canlıya göre değişir. Yine bu ürünlerin kullanımından önce olası alerjik reaksiyonlara karşı gerekli önlemler de alınmalıdır. Dünya genelinde apiterapide önemli bir yere sahip olan arı zehrinin kullanımı ülkemizde oldukça sınırlıdır. İçermiş olduğu çok sayıda ve değişik etkideki aktif maddeler sebebiyle; arı zehrinin, son derece etkili alternatif bir tedavi seçeneği oluşturduğu kabul edilir. Konu bu yönüyle değerlendirildiğinde, arı zehrine yönelik çalışmaların daha da artırılması gerekir.

KAYNAKLAR

- Akyüz, E. (2015). Arı zehri bazı nörolojik ve romatizmal hastalıklara çare olabilir mi? Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 158-163.
- An, H.J., Kim, J.Y., Kim, W.H., Park, K.K., Chung, H. (2015). The inhibitory effects of bee venom on atopic dermatitis in an animal model. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 456-457.
- Atayoğlu, A.T., Atayoğlu, A.G. (2015). Dünyada ve Türkiye'de apiterapi. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 24-28.
- Aydın, O.N. (2015). Algolojide arı zehri. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 164-172.
- Bektaş, N. (2016). Apiterapide Arı Zehrinin Kullanımı. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Semineri.
- Bektaş, N., Altıntaş, L., Tutun, H., Sevin, S. (2016). Apiterapide Arı Zehrinin Kullanımı. 5. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi, 01-05 Kasım 2016, Muğla, Türkiye. p.: 352-353.
- Bogdanov, S. (2015). Bee venom: Composition, health, medicine: A review. Erişim adresi: <http://www.bee-hexagon.net/venom/>. Erişim tarihi: 20.05.2018.
- Bulut, S., Lenger, D.S. (2015). Antik dönemde arı ürünlerinin kullanımı. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 7-16.
- Çelik, K., Aşgun, H.F. (2016). Arılarla Gelen Sağlık "Apiterapi". Erişim Adresi: <http://apitherapy-project.eu/pdf/20160920/apitherapy-handbook-tr.pdf>. Erişim Tarihi: 01.10.2018.
- Derebaşı, E., Canbakal, E. (2009). Arı zehrinin kimyasal yapısı ve tıbbi çalışmalarda kullanımı. *Arıcılık Araştırma Dergisi*. 1 (2): 32-34.
- Ganbold, S., Tserennadmid, K., Baatarsogt, U. (2015). Hypolipidemic and blood glucose lowering activity of honey bee venom (*Apis mellifera*) in alloxan induced diabetic rabbits. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 304-305.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- Han, S.M., Lee, K.G., Yeo, H.J., Hwang, S.J., Chenoweth, P.J., Pak, S.C. (2009). Somatic cell count in milk of bee venom treated dairy cows with mastitis. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 1 (4): 104–109.
- Han, S.M., Lee, K.G., Yeo, J.H., Kim, W.T., Park, K.K. (2011). Biological effects of treatment of an animal skin wound with honeybee (*Apis mellifera*, L) venom. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 64: 67-72.
- Han, S., Chun, S., Park, K., Nichollos, Y.M., Pak, S. (2015). Anti-wrinkle effects of honeybee venom serum on facial wrinkles. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 302.
- Jang, D.M., Song, H.S. (2013). Inhibitory Effects of Bee Venom on Growth of A549 Lung Cancer Cells via Induction of Death Receptors. *Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society*. 30 (1): 57-70.
- Jo, M., Park, M.H., Kollipara, P.S., An, B.J., Song, H.S., Han, S.B., Kim, J.H., Song, M.J., Hong, J.T. (2012). Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 258: 72–81.
- Jung, B.G., Lee, J.A., Park, S.B., Hyun, P.M., Park, J.K., Suh, G.H., Lee, B.J. (2013). Immunoprophylactic Effects of Administering Honeybee (*Apis mellifera*) Venom Spray against *Salmonella gallinarum* in Broiler Chicks. *J. Vet. Med. Sci.* 75 (10): 1287–1295.
- Karaaslan, E., Derebaşı, E. (2018). Arı zehrinin kimyasal yapısı ve insan sağlığı üzerine etkileri. Erişim adresi: <https://slideplayer.biz.tr/slide/2721038/>. Erişim tarihi: 15.12.2018.
- Kelle, I. (2007). Apiterapi. *Dicle Tıp Dergisi*, 34 (4): 311-315.
- Kokuludağ, A. (2015). Arı zehiri içeriği ve tıbbi özellikleri. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 147-151.
- Korkmaz, A., Korkmaz, V. (2015). Arı zehri üretimi ve apiterapi. 1.Baskı. Samsun İli Arı Yetiştiricileri Birliği, Samsun.
- Krylov, N. V., Bardahchieva, L.V. (1997). The use of ungapiven in veterinary surgery. The XXXVth. Apimondia Congress, 1-6 September, Antwerp Belgium, p:205.
- Krylov, V., Deriugina, A., Barinova, O. (2015). Apitherapy in diabetes. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. p: 302.
- Lee, S.M., Yang, E.J., Choi, S.M., Kim, S.H., Baek, M.G., Jiang, J.H. (2012). Effects of Bee Venom on Glutamate-Induced Toxicity in Neuronal and Glial Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 368196, DOI: 10.1155/2012/368196.
- Lee, W.R., An, H.J., Kim, J.Y., Chung, H., Park, K.K. (2015). The regulatory effects of purified bee venom on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 305-306.
- Mateescu, C. (2018). Arı zehri bileşimi, özellikleri, etki mekanizması. Erişim adresi: http://www.erzurum.aricilarbirligi.org/FileUpload/ks69026/File/ari_zehri.pdf. Erişim tarihi: 15.12.2018.
- Mihaly, S. (1996). Bee venom: frequently asked questions. *American Bee Journal*. 136(2): 107-109.
- Mutlu, C., Erbaş, M., Tontul, S.A. (2017). Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*. 15 (1): 75-83.
- Özbek, H. (1990). Bal arısı zehri. *Atatürk Ü. Zir. Fak. Der.* 21 (2): 84-100.
- Park, K.K. (2015). The therapeutic effects of bee venom on liver fibrosis. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 279.
- Parlakay, O., Yılmaz, H., Yaşar, B., Seçer, A., Bahadır, B. (2008). Türkiye’de Arıcılık Faaliyetinin Mevcut Durumu ve Trend Analizi Yöntemiyle Geleceğe Yönelik Beklentiler. *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22 (2): 17-24.
- Pavel, C. (2015). New case report of multiple sclerosis treated successfully with apitherapy. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 476.

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- Pavel, C. (2015b). Treatment of neuralgia with microdoses of bee venom. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 301.
- Saber, M., Daoud, E., Gendyl, A.A., Wahhab, K., Hegazi, A. (2015). Effect of Bee venom acupuncture as a complementary modality for treatment of chronic low back pain. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 301.
- Selçuk, M., Dinç, H., Karabağ, K. (2010). Bal arısı zehrinin biyokimyasal yapısı ve tıptaki yeri. MYO-ÖS 2010- Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu.
- Soysal, M.İ., E.K., Gürcan. (2005). Tekirdağ İli Arı Yetiştiriciliği Üzerine Bir Araştırma. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2 (2), Tekirdağ.
- Sunay, A.E., Samancı, T. (2016). Arı ürünlerinin üretimi. Erişim adresi: http://www.ariplatformu.org/storage/ilgi_cekici_bilgiler.pdf. Erişim tarihi: 10.05.2016.
- Sür, E. (2013). Arı zehirlenmeleri ve arı venomunun analiz metotları. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Bitirme Ödevi.
- Şahinler, N. (2000). Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*. 5 (1-2): 139-148.
- Şirin, Y., Çakır, H.E., Can, Z., Yıldız, O., Kolaylı, S. (2016). Bal arısı zehrinin karakterizasyonunda SDS-PAGE elektroforez kullanılabilirliğinin araştırılması. *U. Arı D. / U. Bee J.* 16 (2): 49-56.
- Tanyüksel, M. (2015). Tıp açısından apiterapi. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 29-35.
- Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M. (2015). Arı Ürünlerinin Hayvancılık Sektöründe Kullanımı. *Hayvansal Üretim*. 56 (2): 48-53.
- Ulusoy, E. (2012). Bal ve ariterapi. *U. Arı D. / U. Bee J.* 12 (3): 89-97.
- Vasily, K., Mikhail, S., Olga, K. (2015). Influence of bee venom and hyperthermia on the energy metabolism of tumor-animals. 44th Apimondia international apicultural congress abstract book. South Korea. s: 464-465.
- Yeşilada, E. (2015). Apiterapi arıyla gelen şifa. 1.baskı. Hayykitap, İstanbul.
- Yücel, B., Ceylan, H. (2015). Arı (kovan) havası ve sesinin apiterapi'de kullanımı. Alınmıştır: Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Ed.: Akçiçek, E., Yücel, B. Sidas, İzmir. s: 177-182