

Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi

The Effect Of Royal Jelly On Development, Aging And Reproduction Health

Meltem UÇAR¹

ÖZET

Arı sütü insan sağlığı üzerine pozitif etkileri olan bir arı ürünü ve fonksiyonel besindir. Arı sütü genç işçi arıların hipofareks ve mandibular salgı bezlerinden salgılanır. Arı sütü özel fenol kokusuna, ekşimsi tada ve beyaz-sarımsı renge sahip, viskoz bir sıvıdır. Arı sütü sağlık geliştirici besin, medikal ve kozmetik ürün üretiminde kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada, arı sütünün antibakteriyel, antiinflatuar, vazodilatör, hipotansif, antioksidan, antidiyabetik, antihiperkolesterolemik ve antitümoral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Arı sütünün biyolojik aktivitesini yağ asitleri, proteinler, peptidler ve fenolikler gibi bileşiklere borçlu olduğu ileri sürülmektedir. Bu derleme arı sütünün bileşenleri ile besinsel değerini ve onun insan ve hayvan modellerinde büyümeye, yaşlanmaya ve üreme sağlığına etkisini özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Arı Sütü, Büyüme, Yaşlanma, Üreme

ABSTRACT

Royal jelly is a bee product and functional food which has positive effect on human health. Royal jelly is secreted from hypopharyngeal and mandibular salivary glands of young worker bees. Royal jelly is a viscose liquid which has special phenol smell, acidulous taste and white-yellowish colour. Royal jelly is used in generation of health promotion food, medical and cosmetic products. In many studies, it was shown that royal jelly has antibacterial, antiinflatuar, vasodilatative, hypotensive, antioxidant, antidiabetic, antihypercholesterolemic and antitumour activities. It was suggested that royal jelly has biological activity due to compounds such as fatty acids, proteins, peptids and phenolics. This review summarises the compounds and nutritional value of royal jelly and its effect on growth, aging and reproductive health at human and animal models.

Keywords: Royal Jelly, Growth, Aging, Reproduction

¹Yrd. Doç. Dr. Meltem Uçar, Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenme konusunda ‘Yeterli Beslenme’ terimi yerine yerleşmeye başlayan ‘Optimal Beslenme’ kavramına göre genel iyilik halini geliştiren ve bazı hastalıkların gelişim riskini azaltan potansiyel yiyeceklerden oluşan beslenme tarzının yerleşmesi hedeflenmektedir. Fonksiyonel besin pazarının yıllık olarak % 15-20’lik artış gösterdiği bildirilmektedir.¹ Son yıllarda fonksiyonel besin olarak ilgi çeken arı sütünün de insanların sağlık halini koruyabileceği ve hastalıklardan korunabilmek için ek besin olarak kullanılabilmesi ileri sürülmektedir.

Arı sütü pek çok ülkede diyetik, kozmetik ve medikal gibi ticari ürünlerde kullanılmaktadır. Arı sütü genç işçi arıların (*Apis mellifera* L.) mandibular ve hypopharyngeal bezlerinden salgıladıkları larvalarını beslemek için kullandıkları yoğun süt kıvamındaki bir arı ürünüdür. Kraliçe arı larvalık döneminden itibaren arı sütü ile beslenirken işçi arılar arı sütü ile yalnızca 3 gün beslenirler.¹ Arı sütü arıların ömrünü direkt olarak etkileyerek işçi arıların yaklaşık 45 gün, kraliçe arıların ise 5 yıla kadar üstelik her gün ağırlığı kadar (Yaklaşık 2000-3000) yumurta vermesini sağlayarak yaşamasına olanak tanır.²

Tarihi kayıtlara göre arı sütünün insanlar tarafından ilk kullanımı Antik Yunan dönemine dayanmakta olup Olympus Tanrılarına sunulan ölümsüzlük yiyeceği içerisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Aynı dönemde tarihçiler insanların bal peteklerini içerisinde bal, larva, propolis, polen ve arı sütü varken kıyıp taze olarak tükettiğini rapor etmişlerdir. Aristo arı sütünün arı topluluğundaki fonksiyonunu ve kraliçe arıya etkisini ilk keşfeden kişi olup, fiziksel gücü ve düşünme kapasitesini artırmak için özellikle okulunda kahvaltıda bal ve arı sütü karışımını hazırlattığı, Antik Mısırda Keopatra’nın kozmetik olarak arı sütü kullandığı ve kendisinin güzelliğini arı sütüne borçlu olduğu, Firavun’un genellikle arı sütü tükettiği ve aynı dönemlerde arı sütünün gücün sembolü olduğu bildirilmiştir. Asyada özellikle Çin’de arı sütünün antik

çağdan beri geleneksel tıp alanında kullanıldığı, Çin prenslerinin uzun ömürlü olmasında ve ileri yaşlarına rağmen seksüel güçlerinin korunması için imparatorluk bahçelerinde üretilen arı sütünü kullandığı belirtilmiştir. İsviçre’de Huber, 1793 yılında arı sütüne royall jelly ismini ilk kullanan bilim insanı olup, ilk kimyasal analizleri 1852 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Langstroth tarafından yapılarak, etkin analizler 1940’lı yıllara kadar mümkün olmamıştır. Apiterapinin gelişimi ile birlikte 1960’lı yıllarda arı sütünün fonksiyonel besin olarak kullanımına başlanmıştır.^{2,3}

Arı sütünün kimyasal kompozisyonu ve biyolojik aktiviteleri üzerine pek çok çalışma yürütülmüştür. Biyolojik aktiviteleri sayesinde arı sütü ilaç sektöründen yiyecek endüstrisine, kozmetikten üretim sektörüne kadar farklı alanlarda kullanılmaktadır. Bu geniş çaplı kullanım kendi arı sütünü yeterince üretemeyen ülkelerin arı sütünü ithal etme zorunluluğunu doğurmuştur. Ticari ve saf arı sütü ürünleri ile ilgili olarak araştırma kapasiteleri artırılıp analitik testlerle Kalitatif ve Kantitatif incelenmeler yapılmalıdır. Arı sütü marketleri ile ilgili henüz resmi bir veri bulunmamakla birlikte Çin’in arı sütü üretimi ve ihracatında fiyat farkını da ortaya koyarak dünya liderliğini koruduğu bilinmektedir. Çin’in arı sütü üretiminin yıllık 2000 ton olduğu ve dünya çapındaki üretimin %60’ından fazlasını sağladığı, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupaya ihraç ettiği bilinmektedir. Kore, Tayvan ve Japonya gibi ülkeler de önemli miktarda arı sütü üretimi ve ihracatı yapmaktadır. Arı sütü Batı Avrupa’ya kıyasla ağırlıklı olarak Doğu Avrupa’da ve kısmi olarak Meksika’da üretilmektedir.^{1,4}

Arı Sütü Bileşenleri

Arı sütü suda kısmen çözünen, viskoz, jel kıvamında, yoğunluğu 1,1 g/ml ve pH’sı 3,4-4,5 olan bir maddedir. Rengi sarı olup depolama süresine göre rengi koyulaşmaktadır. Kokusu keskin, tadı ekşi ve tatlıdır. Arı sütünün duyuşsal karakteri önemli bir kalite kriteridir. Doğru bir şekilde

depolanmamış arı sütünün rengi koyulaşır ve tadı daha da ekşileşir. Optimum kalite için arı sütü dondurulmuş halde saklanmalıdır. Arı sütünün viskozitesi su içeriğine ve yaşına bağlı olarak değişmekte olup oda ısısında veya +5 C°'lik buzdolabında saklandığı zaman viskozitesi artmaktadır. Viskozitenin artması arı sütü içinde devam eden enzimatik aktiviteler ve lipid ile protein fraksiyonlarının etkileşimiyle alakalıdır. Arı sütü içerdiği jelatin ve çeşitli ebatlardaki çözünmemiş granüller sebebi ile homojen değildir. Arı sütü için uluslararası bir standart yoktur. Ancak Brezilya, Japonya, İsviçre gibi bazı ülkeler kendi ulusal standartlarını oluşturmuşlardır.¹ Tablo 1'de taze ve liyofilize arı sütünün bileşenleri gösterilmektedir.⁴

Tablo 1. Taze ve liyofilize Arı Sütü Bileşenleri⁴

Bileşenleri	Taze Arı Sütü	Liyofilize Arı Sütü
Su (g/100g)	60-70	<5
Lipidler (g/100g)	3-8	8-19
10-HDA (g/100g)	>1,4	>3,5
Protein (g/100g)	9-18	27-41
Fruktoz (g/100g)	3-13	-
Glukoz (g/100g)	4-8	-
Sukroz (g/100g)	0,5-2,0	-
Kül (g/100g)	0,8-3,0	2-5
pH Asitlik (ml 0,1N NaOH/g)	3,4-4,5	3,4-4,5
Furozin (mg/100 g protein)	<50	-

Pek çok analitik çalışma sonunda, +4°C'de arı sütü kompozisyonunun çok fazla değişmediği, dondurulmuş arı sütü örneklerinde ise arı sütü proteinlerinin bozulmadığı, biyolojik olarak aktif kaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalara bağlı olarak arı sütünün toplanır toplamaz dondurulması gerektiği öne sürülmektedir. Arı sütü kompozisyonu oldukça komplekstir. Yapısında farklı proteinler, amino asitler, organik asitler, steroidler, esterler, fenoller, şekerler, mineraller, eser elementler ve diğer bileşikler barındırmaktadır. Arı sütünün karbohidrat, protein ve lipid içeriği literatürde çalışılmış olup kimyasal olarak taze arı sütünün Tablo 1 ve Tablo 2' de görüleceği şekilde %50-70 su, % 9-18 protein, %7-18 karbohidrat, % 3-8 yağ, mineral tuzlar (Ca%

1,5) ve az miktarda polifenollerle vitaminleri içerdiği ortaya konmuştur.^{4,5} Liyofilize arı sütünün % 5 su, % 27-41 protein, % 22-30 karbohidrat ve % 15-30 yağ içerdiği tespit edilmiştir.^{1,4,5} Arı sütü içerisinde bulunan polen parçacıkları sayesinde arı sütünün coğrafik kökeni hakkında bilgi sahibi olunabileceği ve örneklerin bitkisel kaynaklı protein içeriğinin arttığı bildirilmektedir.²

Tablo 2. Arı sütünün gram başına vitamin değerleri⁵

Vitaminler	Miktar(Mikrogram)
Vit. B1 Tiamin	1,3-2
Vit. B2 Riboflavin	7,5-10
Vit. B6 Piridoksin	2-8
Vit. H Biotin	2-3
Vit. C Askorbik Asit	3-5
Pantotenik Asit	195-250
Nikotinic Asit	395-475
Folik Asit	0,3-0,35
Inositol	100-125

Karbohidratlar

Arı sütünün Karbohidrat içeriğinin kuru ağırlığının yaklaşık % 30'unu oluştururken normal arı sütünün karbohidrat içeriğinin yaklaşık %11 civarında olduğu genel olarak kabul edilmektedir.^{4,6} Yüksek karbohidrat içeriğine rağmen arı sütü örnekleri arasında büyük farklılıkların var olabileceği bildirilirken, yaşa ve arıcılıkta kullanılan besin takviyelerine bağlı olarak glukoz oranının total şekerlerin % 50-70'ini oluşturabileceği öne sürülmektedir. Arı sütündeki toplam Fruktoz ve Glukoz miktarı total şekerlerin % 90'ından fazlasını oluşturabilmektedir. Arı sütündeki Sukroz'un her zaman var olmasına rağmen oldukça değişken oranlarda tespit edildiği ve balın orjinalliğinin tespitinde de kullanılabilen Trehalose, Maltoz, Gentiobioz, İzomaltoz, Rafinoz, Erlöse ve Melezitöz gibi oligosakkaritlerin de düşük oranlarda tespit edilebileceği belirtilmektedir.^{1,4}

Proteinler, Peptitler ve Amino Asitler

Proteinler arı sütü kuru ağırlığının en önemli kısmı olup % 27-41'ini oluşturmaktadır. Arı sütü proteinlerinin % 80'ninden fazlasını çözünür proteinler-Temel Arı Sütü Proteinleri (MRJP) oluşturmaktadır. MRJP'ler ovalbumin ve kazeine benzer şekilde pek çok esansiyel

amino asiti içermesi sebebiyle kraliçe arının gelişiminde oldukça önemli bir fizyolojik role sahiptirler. MRJP ailesinin 9 tane üyesi (MRJP1-9) bulunmaktadır.¹ MRJP 1 monomerik (55 kDa) ve oligomerik formlarda bulunarak 350 veya 420 kDa ağırlığına sahip olabilir. MRJP 2, MRJP 3, MRJP 4 ve MRJP 5 49-80 kDa arasında değişen ağırlığa sahip glikoproteinlerdir.⁷

Yapılan çalışmalarda arı sütünde MRJP aile üyeleri, Apalbumin 1, Glukoz Oksidaz, α -Glukozidaz precursörü, Glukoz Dehidrogenaz, ADP/ATP Translokaz, Askorbinoksidaz, Amilaz, İnvertaz, Katalaz, Asit Fosfataz, İnsülin Benzeri Peptid, protein bağlayıcı özellikteki Apismın, lipit transport fonksiyonlu Apolipoprotein III benzeri proteinler yanı sıra Royalactina, Jelleines, Royalisin gibi proteinlerin de olduğu ortaya konmuştur.^{2,8}

Arı sütünde bulunan peptidlerle ilgili yapılan araştırmalarda ise 2-4 amino asit kalıntılı 12 küçük peptidin (Ala-Leu-Phe-Lys-Arg-Ile-Tyr-Asp-Asp-Pro gibi amino asitlerin 2'li, 3'lü kombinasyonlarından oluşan) ve C terminalinde Tyr içeren dipeptidlerin (Lys-Tyr, Arg-Tyr ve Tyr-Tyr) antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir.^{1,7}

Arı sütünün amino asit içeriğindeki değişikliklerin arı sütünün kalitesinin belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmektedir. Yüksek oranlarda bulunan amino asitler Prolin, Lizin, Glutamik Asit, β -Alanin, Fenilalanin, Aspartat ve Serindir. Ultra Performans Liquid Kromatografi (UPLC) ile 26 amino asit ayrılıp miktarı tespit edilmiştir. Bu metotla farklı periyotlarda farklı sıcaklıklarda depolanmış arı sütü örneklerinde serbest ve total amino asit miktarlarının 9,21 ile 111,27 mg/g olduğu, majör serbest amino asitlerin Prolin, Glisin, Lizin, Glutamik Asit ve total amino asitlerden ise Aspartik Asit, Glutamik Asit, Lizin ve Lösin'nin bol olduğu tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda depolama süresince serbest ve total amino asit konsantrasyonunda herhangi bir farklılığın olmadığı, total Metiyonin ve serbest Glutamin içeriğinin anlamlı olarak

azaldığı ve bu oranların arı sütü kalitesini belirlemede bir parametre olabileceği bildirilmiştir.¹

Adenozin

Arı ürünlerinde Adenozin mono fostat (AMP) ve adenozin mono fosfat N1 oksit tespit edilmiş olup, Adenozin'nin pürin nükleositinden doğal olarak oluştuğu ve ATP'nin yıkımı ile elde edilebildiği bilinmektedir. Adenozin nükleik asit ve enerji depo moleküllerinin bloğu olarak bir çok enzimin substratı ve hücrel aktivitenin ekstraselüler modülatörü olarak fonksiyon göstermektedir. Adenozin'nin endojen salınım pek çok organ üzerine güçlü etki yaratmaktadır. Örneğin Adenozin uyarılan hücrelerin membran potansiyelini predominant olarak hiper polarize edip, beyindeki nöronların, kronik arterlerdeki vasküler düz kas hücrelerinde inhibisyona yol açmaktadır. Endojen nükleosit olarak Adenozin farklı ürünlerde kapsamlı olarak araştırılmıştır. 45 arı sütü örneğinde Adenozin 5,9'dan 2057,4 mg/kg'a kadar değişken olabildiği tespit edilmiştir. Kim ve Lee 2011 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde satın alınmış saf arı sütü kremlerinde Adenozin miktarını HPLC ile tayin etmiştir. Sonuçlara göre Adenozin miktarı saf arı sütü kremlerinde 27-50 μ g/g ile arı sütü supplementlerinde 2-173 μ g/g arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir.^{1,9}

Lipitler, 10-hidroksi-2-dekonoik asit (10-HDA) ve organik asitler

Taze arı sütü yağ asitleri ve lipitleri % 3-8 oranında içerirken, liyofilize ürünlerde bu oran % 15-30 arasında tespit edilmektedir. Kromatografik analizler kloform/metanol ekstraktı ile arı sütünden yağ asitlerinin elde edilebileceğini göstermiştir.¹ Lipit kompozisyonunda % 80-85 yağ asitlerinin, % 4-10 fenollerin, % 5-6 mumların, % 3-4 steroidlerin ve % 0,4-0,8 fosfoliplerin bulunduğu rapor edilmiştir. Yağ asidi fraksiyonu % 32 10-HDA, % 24 glukonik asit, % 22 10-hidroksi dekanoik asit(HDAA), % 5 dikarboksilik asit ve diğer asitler bulunmaktadır. 10-HDA ve HDAA arı

sütüne spesifik bileşiklerdir Pek çok hayvan ve bitki materyallerinin aksine arı sütünün yağ asitleri 8-10 karbon atomlu ve genellikle ya hidroksi yağ asidi veya dikarboksilik asit şeklinde bulunmaktadır. 10-HDA'nın çeşitli farmakolojik etkilerinin olduğu savunulmaktadır. Çeşitli literatürlerde arı sütünün temel yağ asitlerinin 10-HDA ve HDAA olduğunu bildirmiştir. 10 karbonlu hidroksi asitlerin (10-hidroksidekonoik ve 10-hidroksi-2-dekonoik asit) tanımlandığı ve koloninin gelişim stratejisinde önemli biyolojik aktivitelerden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. 10-hidroksi 2E-dekonoik asitin mono veya diester türevlerinden 6 tanesi bulunmaktadır. Bunlar örnek hidroksi-2E-dekenolik asit 10 fosfattır. Ek olarak, 9-hidroksi-2E-dekonoik asit optikal izomerlerin karşımında bulunmaktadır.¹ Antinelli ve arkadaşları oda sıcaklığında 12 ay saklanmış arı sütlerinde 10-hidroksi-2-dekonoik asit miktarının % 0,4 ve % 0,6 oranında azaldığını rapor etmiştir. Kontrol fazındaki örnekte bu azalmayı tespit etmek zor olduğu ve arı sütlerinde değişen miktarlarda bulunması sebebi ile 10-HDA azalışının arı sütünün tazeliğini belirlemede kullanmasının zor olduğu kanısına varılmıştır. HPLC ve elektrotoretik analizler sonucunda Avrupa arı sütlerinde 10-HDA'nın az miktarda bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰ Isidorova ve arkadaşları 35 alifatik asidi GC-MS kullanarak liyofilize arı sütünü içeren ticari ürünlerde tespit etmiştir.¹¹ Isidorov ve arkadaşları 2011 yılında arı sütünde C8, C10 ve C12 hidroksi yağ asitlerini tespit etmiştir. Arı sütünde 10 yağ asidinin farklı kombinasyonlarda tespit edildiğini ve bunların 7 ve 8-hidroksioktanoik asit, 3-hidroksidekanoik asit, 9-hidroksidekanoik asit, 9-hidroksi-2-dekonoik, 10-hidroksidekanoik, 10-HDA, 3,10 dihidroksidekanoik, 2-oktene1-8-dioik ve 2-dekene-1,10 dioik asit olduğu bildirilmiştir.¹²

Mineraller

Taze arı sütünün kül içeriği % 0,8-3 arasında saptanmıştır. Majör elementler sırasıyla K, Ca, Na, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn'dır. Hipoteze göre kantitatif olarak bu metallerin varlığı koloninin çevre, yiyecek

temin etme ve üretim periyodu gibi dış faktörlere ve arılara bağlı biyolojik faktörlere yani iç faktörlere bağlanmaktadır. Eser elementler arı sütünün biyomedikal özelliklerinde önem arz etmekte olup bu elementlerin bilinen ve bilinmeyen biyolojik fonksiyonları vardır. 28 eser element konsantrasyonu (Al, Ba, Sr, Bi, Cd, Hg, Pb, Sn, Te, Ti, W, Sb, Cr, Ni, Ti, V, Co, Mo) ve mineral konsantrasyonu (P, S, Ca, Mg, K, Na, Zn, Fe, Cu, Mn) sistematik olarak botanik ve jeolojik olarak arı sütünde tespit edilmiştir. Arı sütündeki eser ve mineral elementlerin konsantrasyonu sabittir. Bunun sebebinin hemostatik denge olduğu ileri sürülmektedir.¹ Arı sütü genç işçi arıların endokrin bezlerinden üretilip arı larvalarının ihtiyaçlarını karşılamak için ayarlanmıştır. Stocker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre böcek laktasyonundaki hemostatik dengenin benzer şekilde memeli hayvanların sütünde ve anne sütünde de var olduğunu gösterilmiştir.¹³

Su

Arı sütünün su içeriği genellikle % 60'tan fazla ve su aktivitesi 0,92 civarında olmasına rağmen güçlü bir mikrobiyal stabiliteye sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan incelemeler sonunda kolon içerisindeki nem oranının kolonideki arılar tarafından korunduğu ve arı sütündeki bazı bileşiklerin su içeriğinin değişken olması sebebi ile çözünemediği, heterojen bir yapıya sahip olduğu bildirilmektedir.^{1,2}

Arı Sütünün İnsan Sağlığına Etkisi

Arı sütü sağlıklı yiyecekler arasında en gözde olandır. Arı sütünün arılar üzerine olduğu gibi insanlar üzerine benzer etkiler göstereceğine inanıldığı için kozmetik veya diyet takviyesi olarak kullanılmaktadır. Arı sütünün deney hayvanlarında farmakolojik aktivitesi (Vazodilatatif ve hipotansif aktivite gibi), büyüme oranındaki artış, dezenfektan etki, antitümör, antimikrobiyal, antioksidan, immünmodülatör, antihiperkolestrolemik ve antiinflamatuvar aktivitesi çalışılmıştır. Ek olarak yaşlanmayı geciktirici, yara iyileştirici, hipoglisemik (Antidiyabetik) ve

antitümoral özellikler de arı sütüne atfedilmiştir.^{1,2}

Büyüme ve gelişme üzerine etkisi

Arı sütünün büyüme ve gelişmeye etkisinin incelendiği çalışmalarda 10-HDA, antibakteriyel protein, 350 kDa'luk protein gibi bileşenlerce erkek farelerde genital organ gelişiminin ve insan monosit proliferasyonunun sitümüle edildiği rapor edilmiştir.¹ Moghaddam ve arkadaşlarının kuluçkaya yatırılmış yumurtalara arı sütü ve arı sütü ile antibiyotik uygulamaları sonucunda embriyonik gelişimlerinin olumlu etkilendiğini, civcivlerin iç organlarının, kendi ağırlıklarının, FSH ve LH sekresyonlarının arttığı ortaya konmuştur.¹⁴ Salazar-Olivo ve Paz-Gonzalez'in arı sütünde bulunan üç protein fraksiyonun biyoaktivitesini in vitro model sistemleri ile test edildiği çalışmada ise arı sütü protein fraksiyonunun Tn-5B1-4 böcek hücrelerini 6,5 nüfusunu kültür mediuma eklenen mg protein başına ikiye katlarken, genel olarak kullanılan büyüme supplementi fetal inek serumunun 2,55 nüfusu ikiye katladığı bildirilmiştir. Arı sütü protein fraksiyonu, RJP 30 ve RPJ 60 fraksiyonları amonyum sülfat ile çöktürülerek elde edilip Tn-5B1-4 hücrelerinin şeklini etkiledikleri ve bu hücrelerin substratlarına yapışmasını sitümüle ettikleri ortaya konmuştur. RJP30'un herhangi bir hücre besiyeri olmaksızın 3T3-F442A sıçan preadipositler kültüründeki olgun adiposit yüzdesini insülin uygulanan hücrelere göre iki kat artırdığı bildirilirken arı sütü protein fraksiyonu ile RJP60'ın insüline benzer kapasitede 3T3 adipositlerini olgunlaşmasını sitümüle ettiği bildirilmiştir. RPJ30 fraksiyonunun HeLa insan servikouterin karsinoma hücrelerine sitotoksik olduğu, 7 günlük kullanımdan sonra başlangıç hücre yoğunluğunu 2,5 kat azalttığı bildirilmiştir. Arı sütündeki farklı biyoaktivitelerin varlığının böcek, sıçan ve insan kanser hücrelerinde büyümeyi, farklılaşmayı ve canlılığı etkilediği bildirilmiştir.¹⁵

Ahmed ve arkadaşlarının arı sütünün ratların karaciğerini koruma potansiyelini ölçtükleri çalışmada, oral olarak verilen arı

sütünün (200 mg/kg) azathioprine toksisitesine karşılık karaciğeri koruduğu, azathioprinin sebep olduğu anemi, lökopeni ve trombositopeni tablolarını olumlu yönde değiştirdiği, serumda artan karaciğer enzimlerinin miktarını ve lipit peroksidasyon düzeyini azalttığı rapor edilmiştir.¹⁶ Kanbur ve arkadaşları ise farelerde parasetamol aracılıklı oluşturulan karaciğer hasarından önce 7 gün boyunca 200 mg/kg olarak verilen arı sütünün karaciğerdeki histopatolojik bulguları olumlu yönde etkilediğini ve karaciğeri koruduğunu vurgulamıştır.¹⁷

Jamnik ve arkadaşları (2007) yaptıkları araştırmada arı sütünün *Saccharomyces cerevisiae* mayasının model organizma olarak kullanarak antioksidan aktivitesini araştırmıştır. Farklı zamanlarda hücre enerji metabolik aktivitesi resazurin ve diklorofloresin kullanılarak çalışılmıştır. Sonuçlar arı sütünün intraselüler oksidasyonu doza bağlı olarak azalttığını göstermiştir. Ek olarak, büyüme ve hücre enerji metabolik aktivite büyüme fazında etkilenmiştir. Protein profil analizi arı sütünün hücrelerde sadece reaktif oksijen türlerini yok etmediğini protein ekspresyonunu da etkilediğini ortaya koymuştur.¹⁸

Nöromodülatör Aktivite

Arı sütünün nöromodülatör ve nörogenezle aktivitesi ile ilgili yapılmış çalışmalar literatürde yer almaktadır. Terada ve arkadaşları arı sütünde bulunan 10-HDA ve 10-hidroksidekanoik asit ile yaptıkları çalışmalarda insan Transient Reseptör Potansiyel Ankyrin 1 (TRPA1) ve Vanilloid Reseptör 1 (TRPV1) reseptörlerinin güçlü bir agonisti olarak rol alabileceğini ve termogenez ile enerji harcamasının da artabileceğini ortaya koymuştur.¹⁹ 10-HDA merkezi sinir sisteminde nörogenez sitümüle eden ω -3 yağ asidi dokosahekzenoik asite benzer şekilde rat emriyo nöral kök hücrelerin nöronlara farklılaşmasını tetiklediği bildirilmektedir. Dokosahekzenoik asit beyin gelişimi ve fonksiyonları için gerekli olduğu ve rat Parkinson modelleri üzerine pozitif etkiler yaratması sebebiyle kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen 10-

HDA'nın da benzer etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir.²⁰ Arı sütü yağ asitlerinin nörogeneratif potansiyeli ile ilgili yapılan çalışmalarda arı sütünden üretilen, sentetik 2-dekenoik asit etil esteri sipinal kord hasarlı rat modellerinde kullanılmış ve fonksiyonel verimin arttığı rapor edilmiştir.²¹

Aslan ve arkadaşları deneysel spinal kord hasarı oluşturdukları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda travmadan yirmi dört saat sonra verilen arı sütünün lipid peroksidasyonunun azaldığı, apoptoza giden hücre sayısının arttığı, enzimatik olan ve olmayan antioksidan savunma sistemini ise güçlendiği ortaya konmuştur.²² Mohamed ve arkadaşlarının yavru erkek rat beyinlerinde tartrazinin nörotoksik etkisini ve arı sütü ile balık karaciğer yağının koruyucu etkisini incelediği çalışmada tartrazin ile birlikte verilen arı sütü ve tartrazin ile birlikte verilen karaciğer yağının tartrazinin beyin fonksiyonu ve yapısı üzerine yıkıcı etkilerinden koruduğunu bildirmişlerdir.²³ Pyrzanowska ve arkadaşları ise Yunan arı sütünü 2 ay boyunca 50 ve 100 mg toz/kg vücut ağırlığı/gün olarak yaşlı (18 aylık) erkek Wistar ratlarına vererek mekansal belleğin ve beyin nörotransmitter konsantrasyonunun arttığını, dopamine ve serotoninin metabolitleri ile birlikte beyinin belli bölgelerince kullanıldığı ortaya konmuştur.²⁴ Teixeira ve arkadaşlarının dar alanda tutulmuş ve soğuğa maruz bırakılmış ratlarla yaptıkları çalışmada ise arı sütünün beyin cerebellum striatum ve hippokamküste lipid peroksidasyonunu azalttığı, cerebral korteks ve striatumda glutasyon savunma sistemini güçlendirdiğini, beyin antioksidan sistemini güçlendirerek kortikosteron seviyesini azalttığını ortaya koymuş ve arı sütünün anti-stres ajanı olarak kullanılabilirliğini öne sürmüştür.²⁵

Üreme Sağlığına Etkisi

Arı sütü geçmişten günümüze kadar afrodisyak etkisi yanı sıra kısırlığın giderilmesi amacıyla da insan tarafından kullanılmıştır. Silici ve arkadaşlarının ratlarda arı sütünün cisplatince oluşturulmuş testis hasarına etkisini incelediği çalışma sonuçlarına göre cisplatin tarafından azaltılan

sperm konsantrasyonu ve motilitesinin, testis, epididymis, seminal vizikül ve prostat ağırlığının, artan malondialdehit konsantrasyonunun ve azalan antioksidan enzim aktivitelerinin arı sütünün 50 ve 100 mg/kg olarak verilmesi sonucu düzeldiği, spermiotoksik etkinin giderildiği bildirilmiştir.²⁶ Alcaay ve arkadaşlarının tekelerin sperm kalitesini incelediği çalışmada ise arı sütünün (%0,5, % 0,75) eklenmesinin sperim motilitesini artırdığı, defektli akrozom oranını azalttığı ancak DNA fragmentasyonunda anlamlı bir değişiklik yapmadığı vurgulanmıştır.²⁷

Gawish ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erkek ratlarda cyclosporine A kullanarak sperm abnormalitelerini sayı ve şekil olarak oluşturup, karaciğer ve testis dokusunun DNA içeriğindeki değişiklikleri izleyerek arı sütünün iyileştirici özelliklerini incelediler. Çalışmanın sonunda arı sütü ile cyclosporinin A'yı birlikte kullanıldığı zaman cyclosporine A'nın tek başına doza ve zamana bağlı olarak sebep olduğu toksik etkilerin azaldığı tespit edildi ve arı sütünün koruyucu olarak kullanılabilirliğini ileri sürüldü.²⁸ Shahzd ve arkadaşlarının Nili-Ravi Buffalolarının spermelerini dondurarak saklama işleminde ortama eklenen % 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 ve 0,4'lük arı sütünün invitro dölleme kapasitesini ve spermelerin canlılık oranını artırabileceği vurgulanmıştır.²⁹ Abdel-Hafez ve arkadaşları erkek albino ratlarda Cyclophosphamide indüklü oluşturulmuş prostat hasarına karşılık arı sütünün koruyucu rolünü incelediği çalışmanın sonunda Cyclophosphamide'in kullanıldığı zaman prostatik Malondialdehit ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun arttığı, Glutasyon Peroksidaz enzim miktarının azaldığı, histopatolojik olarak da prostat dokusunda değişikliklerin meydana geldiğini ve arı sütünün dokudaki oksidatif hasarı ve apoptosisi azaltarak prostatik hasarı engellediğini bildirmişlerdir.³⁰ Eshtiyaghi ve arkadaşlarının arı sütünün invitro koyun oositlerinde glukoz metabolizması, redoks durumu ve in vitro fertilizasyon sonrasında emrionik gelişim üzerine etkilerini

incelediği çalışmada, 10 mg/ml'lik arı sütünün mediaya eklenmesi ile oositlerin olgunlaştığı, intraselüler GSH miktarının arttığı, fertilizasyon, çatlama ve blastokist oranının arttığını, 6-Fosfo furuktokinaz kas ve karaciğer izoenzimleri (PFKM, PFKL) ve Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PDH), Glutasyon peroksidaz ekspresyonlarının arttığını, yani oositlerdeki redoks statünün iyileştiği, glukoz metabolik yollarının aktive olduğunu ortaya konmuştur.³¹ Huseyin ve Kridli'nin yaptığı çalışmada ise arı sütü ile dışardan verilen progesteronun birlikte koyunlarda kızgınlığa yanıtı ve hamile kalma oranlarını artırdığı tespit edilmiştir.³²

Anti-Aging Aktivite

Arı sütünün arıların ömrünü uzattığı bilinmekle beraber, bu özelliğini kısmen royalactine ve antioksidan aktivitesine borçlu olduğu düşünülmektedir. Arı sütünün yapılan pek çok çalışma ile sinamik asit, kuersitin, kaemferol, galangin, fisetin, pinocembrin, naringin, hesperidin, apigenin, acacetin, chrysin ve luteolin gibi flavonoidleri içerdiği ortaya konmuştur.¹ Royalactin'in *Drosophila melanogaster* gibi böcek türlerinin ve nematode *C. elegans* gibi böcek olmayan türlerin yaşam sürelerini epidermal büyüme faktörü üzerinden artırdığı öne sürülmektedir.³³ Ayrıca Honda ve arkadaşları tarafından 10-HDA'nın ömrü uzattığı ve *C. elegans*ların oksidatif ve termal strese karşı toleransı güçlendirdiği rapor edilmiştir.³⁴ Birçok çalışmada 10-HDA, trans-2-decenoic asit, 10-hidroksidekanoik, 3,10-dihidroksidekanoik ve sebacic asit ve steroid 24-metilen kolesterol gibi farklı lipidlerin östrojen reseptör aktivatörü olarak rol alması ve arı sütünün östrojen benzeri etki yaratması

sebebiyle menapoz önleyici olarak kullanımının mümkün olabileceği savunulmaktadır.^{7,35}

Daha önce yapılan çalışmalarda 10-HDA'nın insan deri fibroblastlarında kollajen sentezini, kollajen destekleyici faktör ve dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) üretimini artırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda arı sütünün UV ışınlarına karşı cildi koruduğu ve ışığa bağlı yaşlanmayı geciktirdiği rapor edilmiştir.^{36,37} Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10-HDA'nın romatoid artirit synovial fibroblastlarda MMP-1 ve MMP-3 salınımını JNK/p38 MAP kinaz ve AP-1 transkripsiyon faktörünü down regüle ederek inhibe ettiğini ileri sürmüştür.³⁸ 10-HDA'nın milimolar konsantrasyonlarında yapılan denemelerle cildi koruduğu ve antiromatoid aktiviteye sahip olduğu rapor edilip, 10-HDA'nın sentetik olarak Hydroxydecine adı ile satıldığı ve cilt bariyerini yeniden düzenleyerek, UV-indüklü cilt kuruluğunu, sertliğini gidererek in vitro olarak keratinosit farklılaşmasını aktive ettiği bildirilmiştir.³⁹

Yan Etkiler

Balda olduğu gibi çevresel kontaminantlar arı sütünde de bulunabilmektedir. Yaygın olarak pestisit kaynaklı organoklorinler, organofosforlar ve karbamatlar genellikle minimum risk seviyesinin altında tespit edilebilmektedir. Ancak oldukça toksik kloramphenikol'ün de bulunabileceği bildirilmektedir. Arı sütü tüketiminin nadiren kontakt dermatit, astım ve anafilaksiye sebep olabileceği bildirilirken MRJP-1 ve MRJP-2 nin major allerjenler olarak tanımlanmaktadır.⁷

SONUÇ VE ÖNERİLER

Fonksiyonel besin olan arı sütünün tüketimi ile büyüme, gelişme, bağışıklık sistemi ve antioksidan sisteminin desteklenebileceği, yaşlanmanın geciktirebileceği, hafızanın güçlenebileceği, afrodizyak etkisi ve sperm, yumurta üretiminin sitümlasyonu ile kısırlığın tedavisinde kullanılabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Pekçok biyolojik yararı bulunan arı sütünün özellikle allerjik olmayan bireyler tarafından güvenle tüketilebileceği, nadiren de allerjik

reaksiyonlara sebep olabileceği dikkate alınarak hem üretimi hem tüketimi desteklenmeli, insan sağlığına ve ülke ekonomisine ciddi katkı sağlama potansiyeline sahip bir besin olarak kıymetlendirilmesi, bilimsel çalışmalarla henüz çalışılmamış aktiviteleri ortaya konulup dünya pazarlarında hak ettiği yeri alması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ramadan, M.F., Al-Ghamdi, A.(2012). "Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review". *Journal of Functional Foods*, 4: 39-52.
2. Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., Felicioli, A. (2016). "Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties". *Microbiological Research*, 192: 130-141.
3. Crane, E. (1997). "The Past and Present Importance of Bee Products to Man", Editör (Ed.)Mizrahi A, Lensky Y, Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy(1-13), Plenum Press, New York and London.
4. Sabatini, A.G., Marcazzan, G.L., Caboni, M.F., Bogdanov, S., de Almeida-Muriadian, L.B. (2009). "Quality and standardisation of Royal Jelly". *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1: 1-6.
5. Akyol, E., Baran, Y. (2015). "Arı Sütünün Yapısı, insanlar ve arılar için önemi". *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 15(1): 16-21.
6. Schmidt, J.O. (1997). "Bee Products, Chemical Composition and Application", Editör (Ed.)Mizrahi A, Lensky Y(15-26), Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy, Plenum Press, New York and London.
7. Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., Burlando, B. (2017). "Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products". *Frontiers in Pharmacology*, 8: 412.
8. Albert, S., Bhattacharya, D., Klaudiny, J., Schmitzova, J., Simuth, J. (1999). "The family of Major Royal Jelly Proteins and Its Evolution". *Journal Molecular Evolution*, 49: 290-297.
9. Kim, J., Lee, J. (2011). "Observation and quantification of self-associated adenosine extracted from royal jelly products purchased in USA by HPLC". *Food Chemistry*, 126: 347-352.
10. Antinelli, J.F., Zeggane, S., Dav Ico, R., Rognone, C., Faucon, J.P., Lizzani, L. (2003). "Evaluation of (E)-10-hydroxydec-2-enoic acid as a freshness parameter for royal jelly". *Food Chemistry*, 80: 85-89.
11. Isidorova, V.A., Czyzewska, U., Isidorovab, A.G., Bakier, S. (2009). "Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of the organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly". *Journal of Chromatography B*, 877: 3376-3780.
12. Isidorova, V.A., Czyzewska, U., Jankowska, E., Bakier, S. (2011). "Determination of royal jelly acids in honey". *Food Chemistry*, 124(1): 387-391.
13. Stocker, A., Schramel, P., Ketrup, A., Bengsch, E. (2005). "Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects". *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19: 183-189.
14. Moghaddam, A., Karimi, I., Borji, M., Bahadori, S., Abdolmohammadi, A. (2013). "Effect of royal jelly in ovo injection on embryonic growth, hatchability, and gonadotropin levels of pullet breeder chicks". *Theriogenology*, 80: 193-198.
15. Salazar-Olivo, L.A., Paz-Gonzalez, A. (2005). "Screening of biological activities present in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly". *Toxicology in Vitro*, 19: 645-651.
16. Ahmed, W.M.S., Khalaf, A.A., Moselhy, W.A., Ghada, M., Safwat, G.M. (2014). "Royal jelly attenuates azathioprine induced toxicity in rats". *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37: 431-437.
17. Kanbur, M., Eraslan, G., Beyaz, L., Silici, S., Liman, B.C., Altınordulu, Ş., Atasever, A. (2009). "The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice". *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61: 123-132.
18. Jamnik, P., Goranovic, D., Raspor, P. (2007). "Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell". *Experimental Gerontology*, 42, 594-600.
19. Terada, Y., Narukawa, M., Watanabe, T. (2011). "Specific hydroxy fatty acids in royal jelly activate TRPA1". *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 59: 2627-2635.
20. Hattori, N., Nomot, H., Fukumitsu, H., Mishima, S., Furukawa, S. (2007). "Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro". *Biomedical Research*, 28: 261-266.
21. Hirakawa, A., Shimizu, K., Fukumitsu, H., Soumiya, H., Iinuma, M., Furukawa, S. (2010). "2-Decenoic acid ethyl ester, a derivative of unsaturated medium-chain fatty acids, facilitates functional recovery of locomotor activity after spinal cord injury". *Neuroscience*, 171: 1377-1385.
22. Aslan, A., Cemek, M., Buyukokuroglu, M.E., Altunbas, K., Bas, O., Yurumez, Y. (2012). "Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits". *Food and Chemical Toxicology*, 50: 2554-2559.
23. Mohamed, A.A.R., Galal, A.A.A., Elewa, Y.H.A. (2015). "Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain". *Acta Histochemica*, 117: 649-658.
24. Pyrzanowska, J., Piechal, A., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Graikou, K., Chinou, I., Widy-Tyszkiewicz, E. (2014). "Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats". *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 343-351.
25. Teixeira, R.R., de Souza, A.V., Peixoto, L.G., Machado, H.L., Caixeta, D.C., Vilela, D.D., Baptista, N.B., Franci, C.R., Espindola, F.S. (2017). "Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats". *Neuroscience Letters*, 655: 179-185.
26. Silici, S., Ekmekcioglu, O., Eraslan, G., Demirtas, A. (2009). "Antioxidative Effect of Royal Jelly in Cisplatin-induced Testes Damage". *Urology*, 74(3): 545-551.
27. Alcay, S., Toker, M.B., Onder, N.T., Gokce, E. (2017). "Royal jelly supplemented soybean lecithin-based extenders improve

- post-thaw quality and incubation resilience of goat spermatozoa". *Cryobiology*, 74: 81-85.
28. Gawish, A.M., ElFiky, S., Therase, M., AbdElraoof, A., Khalil, W., Mohamed, K.A. (2016). "Sperm abnormality toxicity due to cyclosporine A and the ameliorative effect of royal jelly in male rats". *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 76: 60-73.
 29. Shahzad, Q., Mehmood, M.U., Khan, H., ul Husna, A., Qadeer, S., Azam, A., Naseer, Z., Ahmad, E., Safdar, M., Ahmad, M. (2016). "Royal jelly supplementation in semen extender enhances post-thaw quality and fertility of Nili-Ravi buffalo bull sperm". *Animal Reproduction Science* 167: 83-88.
 30. Abdel-Hafez, S.M.N., Rifaai, R.A., Abdelzaher, W.H. (2017). "Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immuno-histo-chemical study". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90: 15-23.
 31. Estiyaghi, M., Deldar, H., Pirsaraei, Z.A., Shohreh, B. (2016). "Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization". *Theriogenology*, 86: 2210-2221.
 32. Husein, M.Q., Kridli, R.T. (2002). "Reproductive responses following royal jelly treatment administered orally or intramuscularly into progesterone-treated Awassi ewes". *Animal Reproduction Science*, 74: 45-53.
 33. Detienne, G., De Haes, W., Ernst, U.R., Schoofs, L., Temmerman, L. (2014). "Royalactin extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* through epidermal growth factor signaling". *Experimental Gerontology*, 60: 129-135.
 34. Honda, Y., Araki, Y., Hata, T., Ichihara, K., Ito, M., Tanaka, M., Honda, S. (2015). "10-Hydroxy-2-decenoic Acid, the Major Lipid Component of Royal Jelly, Extends the Lifespan of *Caenorhabditis elegans* through Dietary Restriction and Target of Rapamycin Signaling". *Journal of Aging Research*, 2015: 1-7.
 35. Mishima, S., Suzuki, K.M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., Miyata, T. (2005). "Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo". *Journal of Ethnopharmacology* 101: 215-220.
 36. Koya-Miyata, S., Okamoto, I., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M. (2004). "Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism". *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68: 767-773.
 37. Park, H.M., Hwang, E., Lee, K.G., Han, S.M., Cho, Y., Kim, S.Y. (2011). "Royal jelly protects against ultraviolet B-induced photoaging in human skin fibroblasts via enhancing collagen production". *Journal of Medicinal Food*, 14: 899-906.
 38. Yang, X.Y., Yang, D.S., Zhang, W., Wang, J.M., Li, C.Y., Ye, H., Lei, K.F., Chen, X.F., Shen, N.H., Jin, L.Q., Wang, J.G. (2010). "10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA". *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2):314-321.
 39. Duplan, H., Questel, E., Hernandez-Pigeon, H., Galliano, M.F., Caruana, A., Ceruti, I., Ammonati, M., Mejean, C., Damour, O., Castex-Rizzi, N., Bessou-Touya, S., Schmitt, A.M. (2011). "Effects of Hydroxydecine® (10-hydroxy-2-decenoic acid) on skin barrier structure and function in vitro and clinical efficacy in the treatment of UV-induced xerosis". *European Journal of Dermatology*, 21: 906-915.