

**BAL ARISI ZEHRİNİN KALİTESİNİ VE HASAT MİKTARINI
ETKİLEYEN ÜRETİM FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

TUĞÇE ÇAPRAZLI AKCA

**DOKTORA TEZİ
DOĞAL BİTKİSEL KOZMETİK ÜRÜNLER ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MERAL KEKEÇOĞLU**

DÜZCE, 2024

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BAL ARISI ZEHRİNİN KALİTESİNİ VE HASAT MİKTARINI
ETKİLEYEN ÜRETİM FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Doğal Bitkisel Kozmetik Ürünler Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Banu YÜCEL

Ege Üniversitesi

Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Aslı ÖZKIRIM

Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet ARICAN

Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 17/07/2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17 Temmuz 2024

Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA

ÖN SÖZ

Herkesin hayalinde bir meslek vardır çocukken. Benim hayalimde de hayvanlarla bir arada ve doğada olabildiğim, öğrenirken çevremdekilere de katkı sağlayabildiğim, halk yararına çalışabileceğim bir meslek vardı. Üniversite tercihlerinde Biyoloji bölümünü yazarken aradığım mesleği de bulmuştum aslında; akademisyenlik. Öğrenme, araştırma hevesini her zaman teşvik edecek ve farklı öğrencilere dolayısı ile hayatlara değebileceğim bir meslek. Dolambaçlı yollarda kaybolmuşken canım dostlarım Aydan & Kağan AĞAN' ın cesaretlendirmeleri ile tekrar akademik kariyere dönme kararı aldım ve bu yoldaki en büyük şansım olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU ile tanıştım. Tanışmadan önce ufak bir araştırma yaptığımda değerli hocamın benim hayalini kurduğum çalışma ortamını aslında kendi doğallığı içerisinde yeşerttiğini heyecanla fark etmiştim. Sayın hocamın da kabulü ile 2018 yılında yeniden ait olduğum yere geri dönmüş ve bu doktora tezinin tohumlarını atmış oldum. Hocamın ışığında yeşeren bu filiz, meyvesini bal arısı zehri üreticilerinin en çok dile getirdiği problemlere cevap niteliği taşıyan bu doktora tezi ile verecektir. Bu hayalin gerçekleşmesine vesile olan can dostlarım Aydan & Kağan AĞAN' a ve bilimsel bakışı, sabrı ve tüm sevgisi ile hep yanımda olan canım hocam sayın Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU' na teşekkürü bir borç bilirim.

Her koşulda, tamamen gönülden ve tek yürek çalışırken aynı zamanda da aile olduğum canım arkadaşım Songül BİR ve sayın Münir UÇAK' a sabırla bana yol gösterdikleri her an için teşekkür ederim.

Akademik serüvenimin başından itibaren desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Çiğdem Gül ve Prof. Dr. Murat TOSUNOĞLU' na bu yolda verdikleri her öğüt ve cesaret için teşekkür ederim.

Saha çalışmalarında emeği geçen başta DAGEM arıcılık teknikeri İdris GÜNAY olmak üzere tüm DAGEM güvenlik personeline ve Arıcılık Programı öğrencilerine destekleri için teşekkür ederim. Bal arısı zehri analizlerinde desteklerini esirgemeyen Bora KRAGÜL, Meryem AYDIN ve NOBEL İLAÇ ARGE departmanına teşekkür ederim.

Düzce'ye bir başıma geldiğimde bana kucak açan ve aile eksikliği hissettirmeyen Leyla & Mehmet AĞAN ve Şahin, İrem & Meral KEKEÇOĞLU ailelerine varlıkları ve hayatıma kattıkları her güzel an için teşekkür ederim.

Hayattaki duruşları, güzel kalpleri ve bana kattıkları tüm güzellikler ile ilk adımımı attığımdan bu yana elimi bir kez olsun bırakmayan, her koşulda destekleyen, varlıkları ile

onurlandırıldığım babam Şükrü ve annem Hatice'ye, Dünya'da iyi kalpli insan vardır hipotezimi her defasında yılmadan doğrulayan canım karındaşım Eylül ÇAKIROĞLU' na ve aynı anne babadan olmasak da gönül kardeşi olduğum hayatta başına ne gelirse gelsin ümidini yitirmeyen ve hepimize yaşama sevinci aşıl原因 Hakan ÇAKIROĞLU' na tüm destekleri için canı gönülden teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma baharı getiren, hayata farklı gözlerle bakmamı sağlayan ve tez yazım sürecim boyunca desteğini esirgemeyen eşim Erkan AKCA' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP-2021.05.01.1222 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi, T.C. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Başkanlığı (TÜBİTAK) 122O690 numaralı 1002-B projesi ve YÖK 100/2000 Öncelikli Alan Doktora Bursu ile desteklenmiştir.

17 Temmuz 2024
Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
SİMGELER.....	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
EXTENDED ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. APİTERAPİ.....	2
1.2. BAL ARISI ZEHRİ	4
1.2.1. Bal Arılarında Sokma Davranışı ve Zehrin Koloni İçi Kullanımı.....	5
1.2.2. Bal Arılarında Zehir Üretim Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi	6
1.2.3. Bal Arısı Zehri İçerik Analiz Yöntemleri.....	10
1.2.4. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Bulunan Maddeler ve Apiterapötik Etkileri.11	
1.2.4.1. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Melittin Ve Apiterapötik Etkisi.....	13
1.2.4.2. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Apamin Ve Apiterapötik Etkisi.....	15
1.2.4.3. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: MCD (Mast Hücresi Degranüle Edici Peptit) Peptit ve Apiterapötik Etkisi	16
1.2.4.4. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Secapin ve Apiterapötik Etkisi	17
1.2.4.3. Bal Arısı Zehrinde Bulunan Diğer Peptitler (Adolapin, Procamin, Tertiapinin ve Minimim) Ve Apiterapötik Etkileri	18
1.2.4.4. Bal Arısı Zehrinin İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Bazı Enzimler: Fosfolipaz A2 (PLA2) Ve Fosfolipaz B2'nin Apiterapötik Etkisi.....	19
1.2.4.5. Bal Arısı Zehrinin İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Bazı Enzimler: Hiyalüronidaz ve Apiterapötik Etkisi.....	20
1.3. BAL ARISI ZEHRİNİN KULLANIMI.....	22
1.3.1. Bal Arısı Zehrinin Apiterapötik Özellikleri	23
1.3.1.1. Bal Arısı Zehrinin Antioksidan Aktivitesi.....	25
1.3.1.2. Bal Arısı Zehrinin Antimikrobiyal Aktivitesi.....	26
1.3.1.3. Bal Arısı Zehrinin Antiinflamatuvar Aktivitesi	28
1.3.1.4. Bal Arısı Zehrinin Nöroprotektif Aktivitesi	30
1.3.1.5. Bal Arısı Zehrinin Antikanser Aktivitesi	31
1.3.1.6. Bal Arısı Zehrinin Spesifik İmmünoterapik Etkisi	32
1.4. BAL ARISI ZEHRİ İÇERİĞİNİ VE ÜRETİM MİKTARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	33
1.4.1. Farklı Hasat Cihazlarının Etkisi.....	33
1.4.2. Üretim Saatinin Etkisi.....	35
1.4.3. Hasat Öncesinde Yapılan Beslemenin Etkisi.....	35
1.4.4. Mevsimsel Değişim ve Lokasyon Etkisi.....	38
1.4.5. Depolama Koşullarının Etkisi.....	39
2. MATERYAL VE YÖNTEM	41

2.1. KOLONİLERİN ÇALIŞMA İÇİN HAZIRLANMASI	41
2.2. İÇERİK ANALİZLERİ.....	43
2.3. BAL ARISI ZEHRİ HASADINDA KULLANILACAK OLAN METOTLAR	44
2.3.1. Hasat Ayı Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	46
2.3.2. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	46
2.3.4. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	47
2.3.4.1. Kullanılan Yemlerin Seçimi ve Yemlerde İçerik Analizlerinin Yapılması	47
2.3.4.2. Yemlerin Kolonilere Uygulanması ve Zehir Hasadı.....	48
2.3.5. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	49
2.3.6. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	50
2.3.7. Bal Arısı Zehri Numunelerinde Renk Analizi.....	52
2.3.8. İstatistik Analizler	53
3. SONUÇLAR.....	54
3.1. HPLC-UV METOT VALİDASYON SONUÇLARI	54
3.2. HASAT AYI FARKININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	56
3.2.1. Hasat Ayının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi.....	57
3.2.1.1. 2021 Yılı Hasat Miktarı Verileri	57
3.2.1.2. 2022 Yılı Hasat Miktarı Verileri	58
3.2.2. Hasat Ayının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi	59
3.2.2.1. 2021 Yılı Zehir Kompozisyonunun Hasat Aylarına Göre Değişimi.....	59
3.2.2.2. 2022 Yılı Zehir Kompozisyonunun Hasat Aylarına Göre Değişimi.....	61
3.3. HASAT SAATİNİN BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	63
3.3.1. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi.....	63
3.3.1.1. 2021 Yılı Hasat Miktarı Verileri	63
3.3.1.2. 2022 Yılı Hasat Miktarı Verileri	64
3.3.2. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi.....	65
3.3.2.1. 2021 Yılı Hasat Saatine Bağlı Etkin Madde Kompozisyonu Verileri.....	65
3.3.2.2. 2022 Yılı Hasat Saatine Bağlı Etkin Madde Kompozisyon Verileri.....	67
3.4. HASAT YILININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	69
3.4.1. Hasat Yılı Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi	70
3.4.2. Hasat Yılı Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi.....	71
3.5. BESLEME FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	74
3.5.1. Yemlerin İçerik Analiz Sonuçları	74
3.5.2. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi	75
3.5.3. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi	77
3.6. CİHAZ FARKININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	78
3.6.1. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi	79
3.6.2. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi.....	80
3.7. LOKASYON FARKININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ	82

3.7.1. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi.....	83
3.7.2. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi.....	84
3.8. HASAT TARİH VE SAATLERİNDE NİSPİ NEM VE SICAKLIK VERİLERİ	86
3.9. RENK ANALİZİ VE GRUPLAR ARASI İSTATİSTİKİ KARŞILAŞTIRMALAR	87
3.9.1. Yıl, Ay ve Hasat Saatinin Zehir Rengi Üzerine Etkisi	88
3.9.2. Besleme Farkının Zehir Rengi Üzerine Etkisi.....	89
3.9.3. Cihaz Farkının Zehir Rengi Üzerine Etkisi.....	89
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	91
4.1. HASAT AYININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU VE ÜRETİM MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI.....	91
4.2. HASAT SAATİNİN BAL ARISI ZEHRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI	93
4.3. BESLEME FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI	95
4.4. CİHAZ FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI	97
4.5. LOKASYON FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI	99
5. ÖNERİLER.....	101
6. KAYNAKLAR	104
ÖZ GEÇMİŞ	

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. A-Mısır hiyeroglifleri , B- Cueve de la Arana Mağara Resimleri.....	1
Şekil 1.2. Ana arı ve işçi arı iğnesi arasındaki morfolojik farklılık	6
Şekil 1.3. İşçi bal arısı iğnesi, elektron mikroskobu 650x büyütme	8
Şekil 1.4. Bal arılarında iğne aparatı ve zehir bezi anatomisi.....	9
Şekil 1.5. Apis mellifera anatoliaca (Yığılca ekotipi) ve kuru bal arısı zehri genel görünümü	11
Şekil 1.6. Bal arısı zehri içeriğinde bulunan maddeler ve miktar dağılımları.	12
Şekil 1.7. Melittin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 1.8. Apamin kimyasal yapısı.....	15
Şekil 1.9. MCD peptit kimyasal yapısı.....	16
Şekil 1.10. Secapin molekülünün kimyasal yapısı.....	17
Şekil 1.11. Fosfolipaz A2'nin kimyasal yapısı.	19
Şekil 1.12. Hiyalüronidaz kimyasal yapısı.	21
Şekil 1.13. Tarihte bal arısı sokması.	22
Şekil 1.14. Bal arısı zehri uygulama kiti örnekleri.....	23
Şekil 1.15. A- Canlı arı sokturması ile uygulanan tedavi yöntemi, B- Jaseng Hastanesi bee venom pharmacopuncture uygulamaları	24
Şekil 1.16. Elektroşok yöntemi.....	34
Şekil 2.1. A) Çalışma alanı DAGEM, Yığılca , B) Çalışma kovanları	41
Şekil 2.2. Apamin, melittin ve fosfolipaz A2 standartlarının farklı konsantrasyonlarda seyreltilmesi ve HPLC-UV cihazında kalibrasyon grafiğinin oluşturulması	44
Şekil 2.3. Zehir numunelerinde HPLC-UV analizi. A. Bal arısı zehri genel görünüm...44	
Şekil 2.4. Kovandan bal arısı zehri hasat aşamaları.....	45
Şekil 2.5. DAGEM arılığında zehir kazıma işlemi sırasında kullanılan zehir kazıma kiti malzemeleri.....	45
Şekil 2.6. Bal arısı zehri kazıma işlemi.	46
Şekil 2.7. Uygulanan yemler.....	48
Şekil 2.8. Zehir hasadı yapılan lokasyonlar.....	49
Şekil 2.9. Kestane ormanı lokasyonunda mobil zehir kazıma modülü görseli.....	50
Şekil 2.10. Çalışmada kullanılan cihazlar kovan dışı görünüşleri.....	51
Şekil 2.11. APİMAK cihaz hasat kiti ve kovan içinde görünümü.....	51
Şekil 2.12. Ultrabee cihaz hasat kiti ve kovan içinde görünümü.....	52
Şekil 2.13. ALMIŞLAR-I (MA) hasat kiti ve kovan içinde görünümü	52
Şekil 2.14. Zehirlerin renk analizinde kullanılan Pantone renk skalaları.....	53
Şekil 2.15. Zehir numunelerinde tespit edilen Pantone renk kodları	53
Şekil 3.1. Apamin kalibrasyon Grafiği.....	55
Şekil 3.2. Melittin kalibrasyon Grafiği.....	55
Şekil 3.3. PLA2 kalibrasyon Grafiği.....	56
Şekil 3.4. Örnek numune HPLC-UV kromatogramı ve “Alıkonma zamanı” verileri. ...	56
Şekil 3.5. 2021 yılında aylara göre ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.....	57
Şekil 3.6. 2022 yılında aylara göre ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.....	59
Şekil 3.7. 2021 yılında hasat ayının etken madde kompozisyonu üzerine etkisi.....	61
Şekil 3.8. 2022 yılında hasat ayının etken madde kompozisyonu üzerine etkisi.....	62
Şekil 3.9. 2021 yılında farklı hasat saatlerinde elde edilen numunelerinin ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.	64

Şekil 3.10. 2022 yılında farklı hasat saatlerinde elde edilen numunelerinin ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.	65
Şekil 3.11. 2021 yılında hasat saatinin etken madde kompozisyonu üzerine etkisi	67
Şekil 3.12. 2022 yılında hasat saatinin etken madde kompozisyonu üzerine etkisi.	69
Şekil 3.13. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen hasat miktarı ve yıllar arası karşılaştırma.	70
Şekil 3.14. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % apamin değeri açısından karşılaştırılması.	72
Şekil 3.15. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % melittin değeri açısından karşılaştırılması.	73
Şekil 3.16. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % PLA2 değeri açısından karşılaştırılması.	74
Şekil 3.17. Besleme farklılıklarının bal arısı zehri hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	76
Şekil 3.18. Besleme farklılıklarının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	78
Şekil 3.19. Hasat cihazı farkının zehir hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	79
Şekil 3.20. Cihaz farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	81
Şekil 3.21. DAGEM arılığı lokasyonunda haziran ayında açan bazı çiçeklerin görüntüleri.	82
Şekil 3.22. Kestane ormanı lokasyonunda haziran ayında açan bazı çiçeklerin görüntüleri.	83
Şekil 3.23. Lokasyon farkının bal arısı zehri hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	84
Şekil 3.24. Lokasyon farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması.	85
Şekil 3.25. Zehir numunelerinin renk farklılıkları ve Pantone renk skalaları	87
Şekil 3.26. Hasat saati ve yıla bağlı zehir numunelerindeki renk farklılıkları ve “n” değerleri	89
Şekil 3.27. Hasat cihazına bağlı numune renk dağılım verileri	90

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Çalışma grupları ve araştırılan parametreler.	42
Tablo 2.2. Yem içerik analizlerinde kullanılan analiz metotları ve cihazlar.	47
Tablo 2.3. Ek besleme içerikleri ve miktarı.	48
Tablo 2.4. Çalışmada kullanılan cihazlar ve özellikleri.	50
Tablo 3.1. RSD tayin tablosu.	54
Tablo 3.2. Analitler için LOD ve LOQ hesaplamaları.	55
Tablo 3.3. 2021 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	57
Tablo 3.4. 2022 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve ortalama hasat miktarı.	58
Tablo 3.5. 2021 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.	60
Tablo 3.6. 2022 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.	62
Tablo 3.7. 2021 yılı hasat saatine göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	64
Tablo 3.8. 2022 yılı hasat saatine göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	65
Tablo 3.9. 2021 yılında farklı hasat saatlerine göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.	66
Tablo 3.10. 2022 yılında farklı hasat saatlerine göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.	68
Tablo 3.11. Yem içerik analizleri.	75
Tablo 3.12. Besleme farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	76
Tablo 3.13. Farklı beslemenin bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi tanımlayıcı analiz tablosu.	77
Tablo 3.14. Cihaz farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	79
Tablo 3.15. Hasat cihazı farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, tanımlayıcı analiz tablosu.	80
Tablo 3.16. Lokasyon farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.	83
Tablo 3.17. Farklı lokasyonda bulunan arılıklardan toplanan bal arısı zehri kompozisyonları tanımlayıcı analizi.	85
Tablo 3.18. Meteoroloji istasyonundan elde edilen nispi nem ve sıcaklık verileri.	86
Tablo 3.19. Renge göre yıl ve saat numune sayısı dağılım verileri.	88
Tablo 3.20. Hasat cihazına bağlı numune renk dağılım verileri.	89

KISALTMALAR

BAZ	Bal Arısı Zehri
DAD	Diode Array Dedektör
DAGEM	Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi
PLA2	Fosfolipaz A2
PLB	Fosfolipaz B
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HPLC	Yüksek Basınçlı / Performanslı Sıvı Kromatografisi
HBV	Honey Bee Venom
KÜ	Apimak Kovan Üstü Zehir Hasat Cihazı
LC	Sıvı Kromatografisi
MA	Almışlar-I Zehir Hasat Cihazı
MALDI-TOF	Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyonu
MCD	Mast Hücre Degranülasyon
MS	Kütle Spektrofotometresi
TEYDEB	Teknoloji ve Yenilik Destek Programları Başkanlığı
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu
TSE	Türk Standartları Enstitüsü
UB	Ultra Bee Zehir Hasat Cihazı
RP	Ters Faz
SDS-PAGE	Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrophorez
UV	Ultra Viyole
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Amp	Amper
IgE	Immunglobulin E

SİMGELER

%	Yüzde
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
dk	Dakika
g	Gram
l	Amper
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
nm	Nanometre
°C	Santigrat Derece
pH	Hidrojen potansiyeli
ppm	Milyonda bir birim (mg/kg)
sn	Saniye
V	Volt

ÖZET

BAL ARISI ZEHİRİNİN KALİTESİNİ VE HASAT MİKTARINI ETKİLEYEN ÜRETİM FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doğal Bitkisel Kozmetik Ürünler Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

Temmuz 2024, 130 sayfa

Bu çalışmada bal arısı zehri üretim miktarını ve kalitesini etkileyen faktörler araştırılmıştır. Bu kapsamda hasat sezonu, hasat yılı, hasat saati, besleme, hasat cihazı ve iklimsel farklılıklarının bal arısı zehri üretim miktarı ve kalitesi üzerine etkisi ortaya konulmuştur. İncelenen faktörlere göre elde edilen zehir örneklerinin miktarı belirlendikten sonra HPLC-UV yöntemi ile apamin, melittin ve PLA2 içerikleri belirlenmiştir. Her bir zehir örneği renk kriteri bakımından da değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS-15.0 paket programı ile analiz edilerek üretim miktar ve kalitesini etkileyen faktörler ortaya konmuştur. Elde edilen sonuçlara göre hasat miktarı ve kalitesi suni ve doğal diyet değişimleri ve hasat cihazı faktörlerinden önemli düzeyde etkilendiği tespit edilmiştir. Hasat miktarı açısından en yüksek verimin tüm koloninin içeride olduğu “00:00-03:00” saatleri arasında alındığı, melittin ve apamin kompozisyonu açısından ise “09:00:13:00” hasadının rakamsal olarak daha verimli olduğu tespit edilmiştir. Hasat sezonunun (mayıs, haziran, temmuz, ağustos ve eylül) zehir içeriğini belirli bir iklim parametresinden bağımsız, nektar verimine bağlı olarak etkilediği tespit edilmiştir. 2021 yılında hasat miktarının hasat sezonuna göre önemli düzeyde değişmediği, 2022 yılında ise önemli düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Suni beslemenin etkisi incelendiğinde %2 protein katkılı yem zehir kalitesini önemli düzeyde arttırırken, şükroz içerikli şerbetle yapılan beslemede zehir kalitesi kontrol grubu ve diğer gruplara göre önemli düzeyde düşmüştür. Hasat miktarı ise kalitenin aksine şerbet grubunda artarken protein katkılı yem ile beslenen grupta düşük bulunmuştur. Hasat cihazının etkisini belirlemek için yapılan çalışmada Almışlar-I, UltraBee (Almışlar yeni) ve Apimak (Kovan-üstü) olmak üzere üç farklı cihaz ile zehir hasadı yapılmıştır. Eski teknolojiye sahip Almışlar-I cihazı ile yapılan zehir hasadında hem kalite hem de miktar açısından veriminin yeni nesil cihazlardan önemli düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. Cihaz farklılığının zehir üzerindeki bir diğer etkisi ise renk parametresinde belirlenmiştir. Krom tel kullanılan Almışlar-I ve UltraBee arasında renk farkı bulunmazken, galvaniz tel kullanılan Apimak cihazı ile elde edilen zehir renginin daha açık (7499-C) olduğu tespit edilmiştir. Lokasyonun zehir üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile DAGEM arılığı ve kestane ormanı lokasyonlarında bulunan kolonilerde eş zamanlı olarak örnek toplanmıştır. Hem miktar hem de PLA2 açısından zehir kalitesi değerlendirildiğinde iki parametre bakımından da en yüksek değerler floral çeşitliliği yüksek olan DAGEM arılığında tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Apiterapötik değer, *Apis mellifera anatoliaca*, Bal arısı zehri, HPLC

ABSTRACT

DETERMINATION OF PRODUCTION FACTORS AFFECTING THE QUALITY AND HARVEST QUANTITY OF HONEY BEE VENOM

Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA

Düzce University
Graduate School, Department of Natural Herbal Cosmetic Products
Doctoral Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

June 2024, 130 pages

This study investigated the factors affecting the amount and quality of honey bee venom production. This study revealed the effects of harvest season, harvest year, harvest time, feeding, harvesting device, and climatic differences on the amount and quality of honey bee venom production. After determining the amount of venom samples obtained according to the examined factors, apamin, melittin, and PLA2 contents are determined by HPLC-UV. Each venom sample was also evaluated in terms of color criteria. The obtained data were analyzed with the SPSS-15.0 package program, and the factors affecting the amount and quality of production were revealed. According to the results, the amount and quality of harvest were significantly affected by artificial and natural diet changes and harvesting device factors. It was determined that the highest yield in terms of harvest quantity was obtained between the hours of “00:0-03:00” when the entire colony was inside and that the harvest at “09:00:13:00” was numerically more efficient in terms of melittin and apamin composition. It has been determined that the harvest season (May, June, July, August, and September) affects the venom content independently of a specific climate parameter and depending on the nectar flow. It has been determined that the harvest amount in 2021 did not change significantly compared to the harvest season, but it differed significantly in 2022. When the effect of artificial feeding was examined, the 2% protein-added feed significantly increased the venom quality, while the venom quality decreased significantly in the sucrose-containing syrup feeding compared to the control group and other groups. The harvest amount, contrary to quality, increased in the syrup group and was found to be low in the group fed with protein-added feed. In the study conducted to determine the effect of the harvesting device, three different devices were used: Almışlar-I, UltraBee, and Apimak (Hive-top). It was determined that the venom harvest made with the old-technology Almışlar-I device was significantly lower in terms of both quality and quantity than the new-generation devices. Another effect of the device difference on the venom was determined in the color parameter. While there was no color difference between the devices that use chrome wire, Almışlar-I, and UltraBee, it was determined that the venom color obtained with the Apimak device using galvanized wire was lighter (7499-C). To investigate the effect of location on venom, samples were collected simultaneously from colonies located in DAGEM apiary and chestnut forest locations. When venom quality was evaluated in terms of PLA2 and venom quantity, the highest values in terms of both parameters were detected in the DAGEM apiary, which has higher floral diversity.

Keywords: Apitherapeutic value, *Apis mellifera anatoliaca*, Honey bee venom, HPLC

EXTENDED ABSTRACT

DETERMINATION OF PRODUCTION FACTORS AFFECTING THE QUALITY AND HARVEST QUANTITY OF HONEY BEE VENOM

Tuğçe ÇAPRAZLI AKCA

Düzce University

Graduate School, Department of Natural Herbal Cosmetic Products

Doctoral Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Meral KEKEÇOĞLU

July 2024, 130 pages

1. INTRODUCTION

Honeybee venom (HBV) is a zootoxin that honeybees (*Apis mellifera* L.) produce and use to protect their colonies. Due to the specific active substances of honeybee venom, it has been using for the treatment of cancer, arthritis, and neurodegenerative diseases within the scope of apitherapy. Three different substances naturally found in honeybee venom are using as indicators to determine its quality and apitherapeutic value; Melittin (40-50% of dry venom): (Bomalaski et al., 1995; Zalut et al., 1999). Studies on melittin have determined it's antibacterial, antifungal, antiviral, anticancer, antiatherosclerosis, and endosomolytic activities. Phospholipase A2 (10-12% of dry venom) (Sobotka et al., 1976; Bogdanov, 2015): PLA2 is the main allergen found in bee venom, but in addition to this effect, it shows anti-inflammatory effect, anti-nociceptive effect, anti-neuronal damage, anti-tumor effect, anti-parasitic effect (Lee and Bae, 2016). Apamin (2-3% of dry venom) is another substance found only in the composition of HBV (Bogdanov, 2015). Apamin is a neurotoxin resulting from central nervous system hypertoxicity via inhibition of axonal potassium channels and it has ability to crosses the blood-brain barrier (Strong 1990; Son et al., 2007). The ratio of these components and their synergistic interactions with each other, can also changes the effect of bee venom (Damianoglou et al., 2010). For this reason, HBV to be used for apitherapeutic purposes must be produced in high quality. The composition and production amount of HBV can vary depending on the demographic structure of the colony, seasonal changes, feeding, harvesting device, and storage conditions (Owen & Sloley, 1988; Ferreira Junior vd. 2010; Badawy et al., 2016; Nowaar 2016; Maulana et al., 2018; Turan & Erkan, 2023; Kekekçoğlu et al., 2021). While there are numerous articles on the pharmacological properties and medical use of HBV, there are limited studies on the factors affecting its quantity and composition. Within the scope of this study, the effects of harvest month, harvest time, harvest year, harvesting device, and feeding difference on the quantity and quality of *Apis mellifera*

anatoliaca venom production were revealed.

2. MATERIAL AND METHODS

Experimental studies were carried out between March 2021 and October 2022 in Düzce, Yığılca/ Türkiye with *Apis mellifera anatoliaca* Yığılca ecotype DAGEM apiary colonies. All colonies fixed in colony strengths and had sister queens produced from the DAGEM breeding colony with the Doolittle method (TOB, 2020). Seasonal change, device, and feeding experimental groups were arranged with 7+1 colonies. Location differences, experimental groups were formed from 10 colonies. The in-hive collection method was used for harvesting, and two collectors were placed in each colony. The bee venom collection device was actively operated for 15 minutes, then the device was turned off and glass plates were taken from the hive. The venom scraping process was carried out using a stainless-steel glass scraping tool, the venom sample taken from each colony was weighed separately with a precision scale placed in amber bottles and stored at -20 degrees until the analysis date. The venom harvesting procedure was repeated every 15 days (Galuszka, 1972; Bogdanov, 2016). To determine the difference in harvesting time on HBV, venom collection made between “09:00-13:00”, “15:00-17:00”, and “00:00-03:00” time/period. Three different feeding group was arranged to determine the effect of feeding on HBV. The control group was not fed during the study. The feeding groups were equally fed (1000 g), 10 days before the venom harvest (Badawy et al., 2016). we used. Syrup group was fed with 1:1 (beet sugar: water). Two different baits have been used additionally; P1 is the base product and P4 is the protein-rich product (%2 protein). For the location difference, the data obtained from the DAGEM apiary and chestnut forests apiary. Three different domestic production bee venom harvesting devices were used for the device difference experiments. The color analysis of the HBV samples made with the Pantone color scale under 3200K daylight (TANUĞUR SAMANCI, 2021). For the HPLC-UV analysis procedure; Samancı & Kekeçoğlu, (2019) method was used. SPSS 15.0 program was used in statistical analyses. Oneway ANOVA, Tukey, Student T test and Correlation tests were performed depending on the data.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

The differences weren't detected statistically between months for the harvested venom quantity in 2021 ($p>0,05$). But statistically significant differences were detected between the groups in terms of PLA2 content ($p<0.05$). In the 2022 both harvest amount and composition data, statistically significant differences were detected between the groups

($p < 0.05$). In light of the data and the literature knowledge, it may be considered to determine the chronological honey plant distribution in the region to make arrangements in the harvest seasons accordingly. (Ferreira Junior et al., 2010; Sanad and Mohanny, 2013). When we examined the 2022 data, the highest amount was determined between the hours “00:00-03:00” (81.40 mg/hive), but no statistical significance was determined. In 2021, statistical differences were detected between the “00:00-03:00” group and the other groups. It is also consistent with the literature that harvests amount is higher in the later hours than in the early morning (Sanad & Mohanny, 2013; Nowar; 2016). When the literature data and our project work were examined, the highest venom quantity were collected during the hours when the whole colony was inside the hive. To determine the effect of harvesting time on HBV quality, it was collected three different period /time between; “09:00-13:00”, “15:00-17:00”, and “00:00-03:00” and biochemical ingredient were analyzed. In 2021 data; apamin compositions statistical differences determined between “09:00-13:00” and “15:00-17:00” groups. The 2022 data were found consistent with the preliminary study results conducted by us in 2019, and no statistically significant difference determined for composition between different hours (Kekekçoğlu et al., 2022). When both years data are evaluated, it can be offer that the highest quantity was determined between the “00:0-03:00”, and in the light of numerical and statistical data, it can be said that the “09:00-13:00” is productive in terms of melittin and apamin composition. It may be possible to explain it with the change in the demographic structure within the colony during the day. It is known that worker honey bees between 18 and 21 days of age, while the venom quality is at the highest level, they take over the hive defense task (Snodgrass, 1956; Bachmayer, Kreil & Suchanek, 1972; Owen & Braidwood, 1974; El-Shaarawy, et al., 2007). In this case, it is expected that the venom quality will be higher during the hours when foraging activities take place, than during the night hours when the entire colony is inside. The numerical findings obtained are also generally compatible with this hypothesis. When the feeding effect on the harvest amount was examined, a statistical difference was detected only between P1 and control groups ($p < 0.05$). When the data were examined numerically, the highest quantity was detected in the P1 group, and the lowest determined in the control group. As stated in previous literature, it was also determined in our study that feeding the hives caused a biological increase in the harvest quantity (Badawy et al., 2016; Nowar, 2016). In this thesis study, the lowest values for apamin, melittin, and PLA2 were detected in the syrup-fed group (1:1 Beetroot-water). The fact that the syrup group data were even lower than the control group

underlines a critical result. There are many studies indicating that syrup feeding negatively affects honeybee health and physiology (Frizzera et al., 2020; DeGrandi Hoffman et al., 2010). Our findings also show that syrup feeding has a negative effect on product quality. No statistical difference was detected between the P1, P4, and Control groups except apamin ($p>0.005$). The highest apamin, melittin, and PLA2 averages were numerically determined in the P4 group with protein supplementation. Based on the literature information, higher quality, and efficiency were expected from the protein supplementation group, but our results did not show a statistical difference. In previous studies, high-protein pollen or yeast was used when investigating protein-containing foods. In this study we used 2% protein-added bait. Our protein supplementation was lower than the literature data, it was determined that 2% protein addition did not cause an increase in the venom quality in other parameters except apamin, but syrup feeding significantly reduced the venom quality. As a result of the study conducted with different devices, a significant difference was found between the ALMIŞLAR-I (MA) and the Ultrabee group (UB) in terms of harvest amount ($p<0,05$). Chrome wire was used as a wire in both MA and UB, and no statistical difference was found in color between them. However, throughout the thesis study in which many different parameters were evaluated, the color difference was observed only in the venom samples obtained with the hive-top (HT) device which uses galvanized wire alloy the lightest colored venoms obtained were detected in this group, and our findings are consistent with the literature that indicate wire alloy differences may cause differences in the color of the venom (Turan & Erkan, 2023). The fact that the color of the venom is lighter than other samples can be explained by the lower level of contamination and oxidation. Within the scope of our study, quality assessment was also made for the samples. It has been revealed that the HT and UB devices produce statistically higher amounts and higher quality venom than the MA1 device produced with older technology. Despite the structure differences, we did not detect performance gap between the UB and the HT devices. As a result of the location studies, statistically significant difference determined between the groups in terms of venom quantity ($p<0.005$). Higher quantities determined in DAGEM apiary group than Chestnut Forest group. In addition, no significant difference determined between the groups in terms of apamin and melittin values ($p>0.005$), while PLA2 value of DAGEM apiary samples found statistically higher than Chestnut Forest samples. When the venom quality was evaluated in terms of both quantity and PLA2, the DAGEM apiary group gave the high scores in both parameters. It was widely accepted that a diet containing

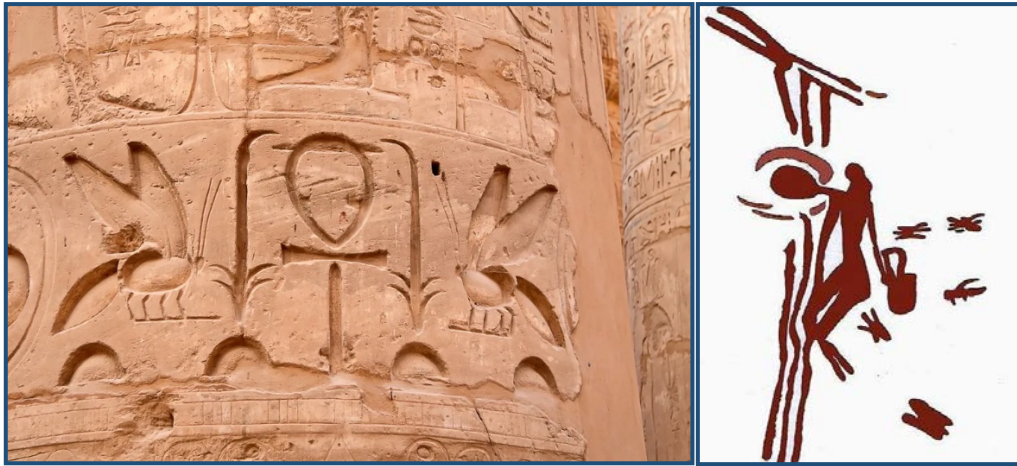
various pollen and nectar sources contains different amino acids than the mono diet, and therefore the mono diet is not a balanced diet in the literature (Bryś & Strachecka, 2024). In the chestnut forest, honey bees were exposed to a high mono diet, while in the DAGEM apiary, many different flowering plants such as linden were also included in the nectar range of honey bees at the same time as chestnut, and a wide range of pollen and nectar sources. The relatively high performance of the colonies in the DAGEM apiary in terms of harvest amount can be explained by the diversity in pollen and nectar sources. The lack of high statistical differences between the groups in terms of composition, despite the exposure to a mono diet in the chestnut forest, can be explained by the high protein content of the pollen structure of the chestnut plant (Bryś & Strachecka, 2024).

4. CONCLUSION AND OUTLOOK

Under the light of this thesis study, the factors affecting the quality and quantity of HBV can be grouped under 2 main headings; 1. Diet of bees: The diet of honey bees can be change as naturally or artificially. Change by natural means; refers to the change in natural flora during the seasons and change by artificial means refers to additional feeding by beekeepers and the transportation of bees to different nectar sources. It was determined that the change in the amount and composition of harvest obtained in different months is not connected to the climatic conditions, in line with previous literature. It suggests that the differences between the months are related to the nectar flow season and floral changes, and therefore to the diet that honey bees naturally reach. In artificial feeding, bee pollen is especially emphasized in the literature. In this study, an increase apamin, melittin and PLA2 values was detected in protein-added feed. However, the most striking issue was the dramatic decrease in venom quality of the syrup fed group. The negative effects of syrup on bee health have been presented by different studies, our results also underlined the negative effects of syrup feeding. As a result, it was determined that the diet of honey bees affects the quality and production amount of HBV depending on the richness of its content. 2. HBV harvesting device: The first problem for the beekeepers is to select a good quality harvesting device. While some of the devices on the market conduct R&D studies based on scientific research, it is seen that some devices are far from this foundation. To use poor quality device is effect production quality and bee health. In addition to all this, HBV produced with incorrect methods also can cause serious consequences when used for apitherapy purposes.

1. GİRİŞ

Bal arıları ve insanlar arasındaki ilişkinin hem Mısır hiyeroglifleri hem de İspanya'da bulunan Cazunta nehri üzerindeki Cueva de la Arana Mağara resminden de anlaşılacağı üzere binlerce yıl önceye dayanmaktadır (Şekil 1.1). İnsanların bal arılarını keşfetmesinin ve ehlileştirmesinin birincil sebebi en eski arı ürünü olan baldır. Balın dolayısı ile bal arılarının sağlıkta kullanımının tıp tarihinden çok daha eskiye dayandığı bilinmektedir (Kuropatnicki vd., 2018). En eski tıbbi tarif içerikleri incelendiğinde balın Sümerler'de, Eski Mısır dönemine ait kayıtlarda, Eski Doğu tıbbında, Antik Çin'deki Tang Hanedanlığı dönemindeki metinlerde farklı sağlık sorunlarının tedavisinde reçetelerde yer aldığı görülmektedir. Bal ve diğer arı ürünlerinin tedavi amacı ile kullanıldığına dair benzer kayıtlara, Roma kültüründe de rastlanmaktadır. Dini kitaplarda da içeriğinde bal bulunan reçetelere yer verilmiştir (Sivic vd., 2007; Al-Samie, 2012; Pusnik, 2016; Metod, 2021). Baldan yola çıkarak arı ve insan arasındaki ilişkinin oldukça eskiye dayandığı söylenebilir. İnsanlar arıları ehlileştirdikçe bal dışındaki diğer arı ürünlerini de yavaş yavaş keşfetmeye başlamışlardır. Balın akabinde önce polen daha sonra ise arı sütü, perga (arı ekmeği), erkek arı larvası, propolis, arı havası, bal arısı zehri ve son olarak ise arı ipeği keşfedilmiştir. Bu bal arısı ürünleri apiterapi de dahil olmak üzere birçok farklı alanda kullanılmaya başlanmıştır (Atayoğlu & Atayoğlu, 2015).



Şekil 1.1. A-Mısır hiyeroglifleri (Mısır Müzesi, 2024) , B- Cueva de la Arana Mağara Resimleri (Gulzar vd., 2014)

1.1. APİTERAPİ

2014 yılında yayınlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) tebliğine göre apiterapi, “Arı ve arı ürünlerinin bazı hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı ve destekleyici olarak kullanılması” olarak tanımlanmıştır (GETAT, 2014). Apiterapi etimolojik olarak bal arısının tür ismi olan “*Apis mellifera*” dan “Api” ekinin ve Latince terapi anlamına gelen “therapia” dan “terapi” kelimelerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Apiterapi tarihi Eski Mısır medeniyetine kadar dayanmakta ve yüz yılı aşkın süredir de araştırmalar ve bilimsel keşiflerle desteklenmektedir (Al-Samie, 2012; Suligoj, 2021). Bal arısı ürünlerinin farmakolojik özellikleri bu ürünlerin tarih boyunca kullanımına ve reçetelerde yer almalarına sebebiyet vermiştir. Bunun sonucunda da geleneksel ve modern tıbbın buluştuğu noktada apiterapi bir geleneksel tamamlayıcı tıp alanı olarak ortaya çıkmıştır. Apiterapi uygulamaları yalnızca apiterapist hekimler tarafından GETAT, 2014 tebliğinde belirtilen uygun ortam şartlarında yapılabilmektedir. Sağlık bakanlığı tarafından açılan Apiterapi sertifikasyonlarına yalnızca tıp hekimleri ve diş hekimleri katılabilmektedir (GETAT, 2014-Ek 1). Sertifikasyon programlarından başarı ile mezun olan hekimlere “apiterapist” unvanı verilmektedir.

Bal arısı ürünlerinin gıda olarak tüketimleri dışında apiterapötik özellikleri dolayısı ile sağlıkta kullanımları incelendiğinde;

Balın ülser ve diğer mide hastalıkları, kalp yetmezlikleri, çarpıntı, kemik hastalıkları, öksürük, alerji, bronşit, kansızlık, boğaz ağrısı, sinir hastalıkları, bazı cilt ve sinir sistemi hastalıkları gibi 500’e yakın hastalığın tedavisinde olumlu etkileri saptanmıştır. Ayrıca kabızlığı giderdiği, vücuttaki kanı temizlediği, damarları genişlettiği ve kan dolaşımını kolaylaştırdığı, kalbi güçlendirdiği, yağların hazmını kolaylaştırdığı, yara ve yanıkları iyileştirdiği de bilinmektedir (Molan, 2000; Güneş, 2001; Lusby, 2002; Jodidio & Schwartz, 2024).

Arı poleni içeriğinde bulunan etken maddelerden dolayı birçok farklı apiterapötik etkisi bulunmaktadır. Arı poleni tüketiminin bağışıklık sistemini desteklediği ve oksidatif stresi ve enflamasyonu azalttığı bir çok farklı çalışmada belirtilmiştir (Negri, vd., 2011; Li, vd., 2016; Algethami vd., 2022). Bunlara ek olarak arı poleni tüketiminin Multipl Sklerozis (MS) hastalarında semptomların hafifletilmesinde potansiyeli olduğu, kemoterapi hastalarında tamamlayıcı destek tedavi olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasında etkili olduğu ve kemoterapötik ilaç kullanımına bağlı toksisiteyi indirgeme amacı ile

kullanılabileceği gösterilmiştir (Tohamy, vd., 2014; Antonelli, vd., 2019; Münstedt ve Männle, 2020; Algethami vd., 2022). Arı poleni içeriğinde bulunan metabolitler sebebi ile cilt beyazlatma, nemlendirme, antienflamatuvar, antioksidan ve anti-aging etkileri ile cilt koruma ve iyileştirmede kullanılmaktadır (Xi, vd.,2018).

Polen ve arı ekmeğinin (prga) apiterapötik etkisini araştıran çalışmalarda anti-tümör, anti-oksidan, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal etkisi gibi çok sayıda potansiyel terapötik aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur (Hudzy, vd., 2019; Mayda, vd., 2020; Kosedag & Gulaboglu, 2023). Sıçanlarda kronik enflamasyonda arı ürünleri arasında yüksek anti inflamatuvar aktivite gösterdiği (Kosedag & Gulaboglu, 2023), göğüs kanseri hücre hattında hücrelerinin göçünü 72 saat sonra bile %50 oranında engellediği (Caner, Önal & Silici, 2021) gibi bir çok farklı etkisi tespit edilmiştir.

Propolis hem klinik hem de kozmetik alanlarda farklı ülkelerde ve farklı deney gruplarında uygulanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda propolisin biyolojik olarak aktif bileşiklerinin antidiyabetik, antienflamatuvar, antioksidan, antikanser, kardiyoprotektif, nöroprotektif, immünomodülatör ve immüno-inflamatuvar olmak üzere geniş bir biyolojik ve tedavi edici özellik gösterdiği gösterilmiştir (Zullkiflee, Taha & Usman., 2022; Veiga vd., 2017; Yoshimasu vd., 2018). Propolisin kolon kanseri, glioma kanseri gibi birçok farklı kanser türünde antikanser özellikler gösterdiğini bildiren sayısız çalışma da bulunmaktadır (Sawicka , vd., 2012; Doğan, Silici & Ozcimen, 2020; Forma & Brys, 2021).

Arı sütü içeriğinde bulunan biyolojik olarak aktif bileşenlerin, tek başına veya sinerjistik olarak arı sütünün yararlı özelliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Arı sütü metabolizma üzerindeki etkilerinin yanı sıra antikanser, antienflamatuvar ve antioksidan etkilere de sahiptir. Hücre kültürü çalışmaları ve deney hayvanları üzerinde birçok farklı çalışma gerçekleştirilmiştir. Arı sütü antimikrobiyal, antibakteriyel, immün düzenleyici, antidiyabetik, üreme sağlığını iyileştirme (östrojen benzeri aktivitesi yoluyla ve testosteron içerir, bu nedenle erkekler için de faydalı olabilir), yara iyileşmesi, anti-aging, antihipertansif, antiviral, antiparaziter, organoprotektif, nöromodülatör, obeziteyi kısıtlayıcı ve hafızayı iyileştirici olmak üzere birçok farklı etkisi çalışmalarda kanıtlanmıştır (Guo, vd., 2021; Pasupuleti, vd., 2017; Mure, vd., 2022).

Arı kovanı havası (Api-air) içerik analizlerinde kovan havasının anti enflamatuvar, anti-astım ve antimikrobiyal etkisinden sorumlu olabilecek bileşenler olarak yağ asitleri,

alkoller, aldehitler, esterler, eter, hidrokarbonlar, fenol, ketonlar, azotlu bileşikler ve terpenler içerisinde sınıflandırılan bileşenler tanımlamıştır (Abd El-Wahed vd., 2021). Arı kovanı havası uygulaması ile Almanya, Ochsenhausen’de bulunan Apiair Uygulama Merkezi’nde hekim kontrolünde yapılan klinik uygulamalarda tedavi edilen 18 astım hastasının %67’sinde tam iyileşme, alerji hastalarının %90’ında semptomların %30 üzerinde azaldığı gözlenmiş olup, KOAH’lı 10 hastanın %33’ünün semptomlarında azalma olduğu; sinüzit, nezle, migren ve psödokrup tanısıyla izlenen 32 hastanın ise semptomlarının giderildiği ortaya konulmuştur (Yücel & Ceylan 2015).

Erkek arı larvasının genel olarak sağlık üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde çalışmaların; üreme sorunları ve libido güçlendirici ajan olarak kullanımı (Iliesiu, 1988; Bolatovna vd., 2015; Shoinbayeva vd., 2017), antioksidan aktivitesi (Bieljajew ve Safonowskaja, 2009), hepatoprotektif aktivite ve bağışıklık sistemini uyarıcı etkisi (Vasilenko, vd., 2005, Wyszynska vd., 2008), trigliserit ve kolesterol seviyelerinde iyileştirici etkisi (Vasilenko vd., 2002), tiroit değerlerinde düzenleyici etkisi (Osniceva vd., 2009), ruh ve sinir hastalıkları üzerindeki iyileştirici etkisi (Iliesiu, 1988; Meda vd., 2004; Bogdanov, 2016) üzerine olduğu gözlemlenmektedir. Son günlerde erkek arı larvası androjenik hormonlar açısından oldukça zengin bir yapıya sahip olması sebebi ile erkek spermatogenezisini uyardığı yönünde kanıtlar da bulunmaktadır. İçeriğinde en dikkat çeken ve altı çizilen maddeler ise androjenik etkiye sahip aktif maddeler olarak tanımlanan yağ asidi esteri; metil oleat ve metil palmitattır (Constantin, 1989; Iliescu, 1993; Seres, 2014). Erkek arı larvası hayvan yemleme amaçlı kullanıldığında ise sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişiminde androjenik etkiler sergilediği tespit edilmiştir (Yücel vd., 2011; Açıkgöz & Yücel, 2016). Güney Amerika, Afrika ve Asya gibi birçok ülkede kısırlık problemleri tedavisinde destekleyici olarak ve libido arttırıcı ajan olarak kullanıldığı bilinmektedir (Meda, vd., 2004).

1.2. BAL ARISI ZEHİRİ

Zootoksinler, genel olarak bir hayvanın zehir bezinde üretilen ve bir yara yoluyla hedef hayvana iletilen, üreten canlının beslenmesini veya savunmasını kolaylaştırmak için normal fizyolojik veya biyokimyasal süreçleri bozan moleküller içeren bir salgı olarak tanımlanmaktadır (Fry, vd., 2009). Bal arısı zehri ise bal arılarının abdominal boşluklarında yer alan asit bez olarak da adlandırılan zehir bezinden salgıladıkları bileşenlerden oluşan bir dış salgı ürünüdür. Bal arıları bal arısı zehrini temelde koloni

savunması amacı ile salgılar ve kullanırlar. Bal arıları zehirlerini abdomenin apikal kısmında bulunan ve doğrudan bal arısı zehri üreten bezler ile bağlantılı olan bir zehir aparatı ile hedef canlıya enjekte ederler (Genç & Cengiz 2019). Burada amaç zehrin içerisinde bulunan, hedef canlıda hücre çeper yapısına saldırarak enflamasyona sebep olan ve sinir sistemini etkileyen bal arılarına has olan özel maddelerin deri altına geçebilmesini sağlamaktır. Bu sayede minimal dozlarda enjekte edilmesine rağmen hedef canlıda bazı durumlarda ciddi sonuçlara sebep olabilmektedir (Bogdanov, 2015; Kokuludağ, 2015).

1.2.1. Bal Arılarında Sokma Davranışı ve Zehrin Koloni İçi Kullanımı

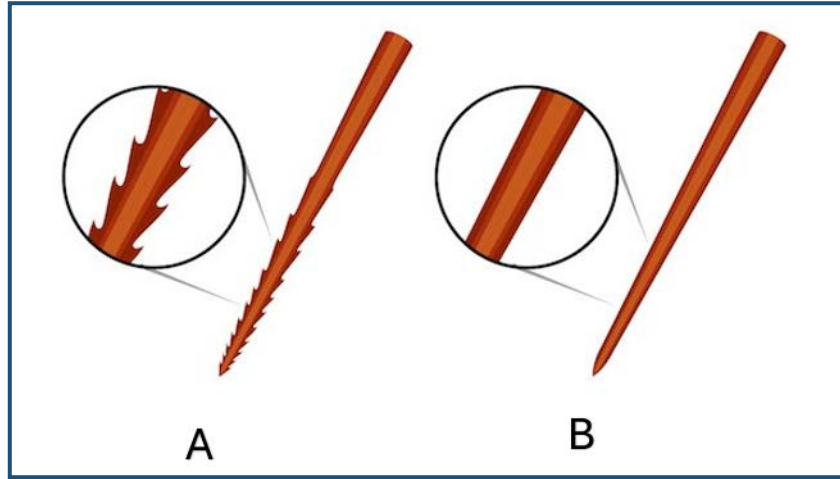
Bal arısı kolonileri çevrelerinde bulunan birçok farklı hayvan için besin kaynağı sınıfında yer almaktadır. Geniş yelpazede avcı ve parazit yalnızca kovan içerisinde yer alan bal depolarına değil aynı zamanda kovanda depolanan perga, balmumu ve arı larvaları ve hatta yetişkin arıları kendilerine hedef olarak seçebilmektedirler. Ayı, bal porsuğu, kirpi, kır faresi, karıncayiyen, karakurbağaları ve birçok kuşun dahil olduğu omurgalı grupları bal arısı kolonilerinin avcılarıdır. Tüm bu avcılar arasında kolonilerin en büyük avcısı ise aslında insandır (Goodman, 2003). Predatör baskısı ile mücadele edebilmek için bal arıları bir dizi davranış ve koruma mekanizması geliştirmişlerdir. Koloni bireyleri diğer koloni üyelerini olası bir saldırı ya da tehdit unsuruna karşı uyarabilmek adına alarm feromonları salgılanmasından hedef saldırganı sokmaya kadar ilerleyebilen bir dizi savunma davranışı sergileyebilmektedirler (Goodman, 2003).

İşçi arılar sokma davranışı sonrasında çoğunlukla iğnelerini hedef canlı üzerinde bıraktıkları için sokma davranışı öncesinde hedef canlıya göre değişiklik gösterebilen ısırma, kıllarını çekme, etrafını sarma ve uzaklaştırma gibi farklı yöntemleri denerler. Sokma davranışı işçi arılar için savunmada son aşamadır. Hedef canlı, koloni bireylerinden biri tarafından sokulduğunda ise yüksek miktarda alarm feromonu iğne ile beraber hedef canlı üzerinde bırakılır ve diğer koloni bireyleri bu feromon sayesinde hedefin izini sürerek onu koloniden uzaklaştırabilirler (Goodman, 2003).

İşçi bal arılarının iğne aparatı ile iğnenin içerisinde bulunduğu haznenin arasında zarsı ince bir bağlantı bulunmaktadır. İşçi arı iğnesi memeli derisi gibi sıkı formda bulunan bir deriye girdiğinde iğne aparatı ucunda bulunan testeremsi yapı nedeniyle geri çekilemez ve iğne haznesi ile arasındaki bağlar ince yapıda olduğu için hem membranlar hem de iğne bağlantılı kasların hepsi hedef avcı üzerinden ayrılırken parçalanarak kopar ve

predatör üzerinde kalır. Bu kopma esnasında iğne aparatı, zehir bezi ve kanalları, iğneye bağlı kas grupları, bunları kontrol eden sinirler ve sindirim kanalının terminal parçaları hedef canlının derisinde kalır. Zehir aparatı ile birlikte kurbanın derisinde kalan kas grupları işçi arı ortamdan uzaklaşsa bile bir süre kasılmaya devam ederek hem iğnenin deride daha derine ilerlemesini hem de zehir bezinde kalan tüm zehrin deri altına enjekte edilmesini sağlar. İşçi bal arıları sokma davranışı sonrasında koloni savunması için kendi yaşamlarını feda ederler. Bu davranışın amacının zehir bezi içerisinde bulunan tüm zehrin hedef canlıya enjekte edilebilmesi sağlamak olduğu düşünülmektedir (Goodman, 2003, Schmidt, 2020).

Sokma davranışı prosedürü ana arıda işçi arıya göre farklı ilerlemektedir. Ana arının iğne aparatı içerisinde bulunduğu hazneye sıkıca bağlıdır ve iğne aparatının yüzeyi düzdür (Şekil 1.2). Ana arı iğnesini diğer rakip ana arıları bertaraf etmek için kullanır ve amaç kendini feda etmek değil hayatta kalmaktır (Goodman, 2003). Zehir içerikleri ve fizyolojisi de ana arı ve işçi arı arasında farklılıklar göstermektedir (Bachmayer vd., 1972; Owen, vd., 1977).



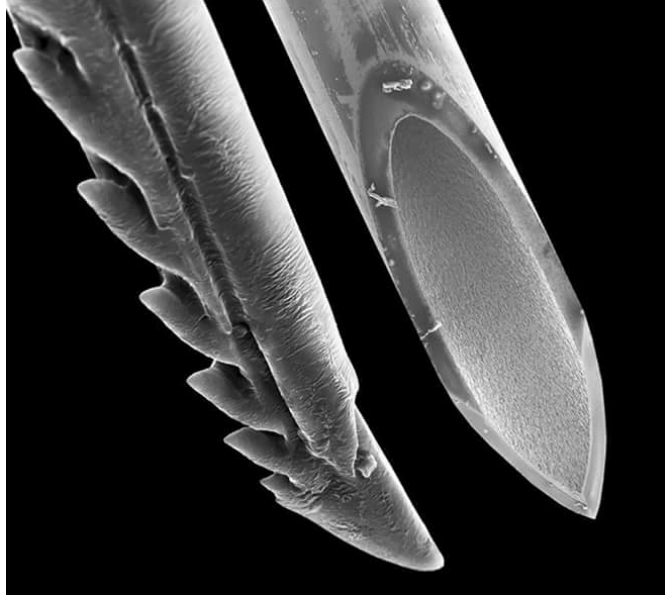
Şekil 1.2. Ana arı ve işçi arı iğnesi arasındaki morfolojik farklılık. A-Ana arı, B- İşçi arı (Jernigan, 2017)

1.2.2. Bal Arılarında Zehir Üretim Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi

Bal arılarında abdomenin apikal kısmında bulunan hazneye iğne yuvası adı verilir ve iğne aparatı ile sinir düğümleri, kaslar, zehir bezi ve kesesi ayrıca sindirim sisteminin sonu bu haznede bulunur. İğne aparatı diğer böceklerde de bulunan ve yumurta bırakmaya yarayan ovipozitörden oluşan dişi cinsel organından modifiye olmuştur (Goodman, 2003).

Bal arısı zehri bal arılarının abdominal boşluklarında yer alan asit bez olarak da adlandırılan zehir bezinden salgıladıkları bileşenlerden oluşan bir dış salgı ürünüdür. Bal arıları bal arısı zehrini temelde koloni savunması amacı ile salgılar ve kullanırlar. Bal arıları zehirlerini abdomenin apikal kısmında bulunan ve doğrudan bal arısı zehri üreten bezler ile bağlantılı olan bir zehir aparatı ile hedef canlıya enjekte ederler (Genç & Cengiz 2019). Burada amaç zehrin içerisinde bulunan ve hedef canlıda hücre çeper yapısına saldırarak enflamasyona sebep olan ve sinir sistemini etkileyen bir kısmı bal arılarına has olan özel maddelerin deri altına geçebilmesini sağlamaktır. Bu sayede minimal dozlarda enjekte edilebilmesine rağmen hedef canlıda bazı durumlarda ciddi sonuçlara sebep olabilmektedir ve sonuç olarak koloni savunması amacını yerine getirebilmektedir (Bogdanov 2015, Kokuludağ, 2015). Asit bez (zehir bezi) içerisinde bulunan maddeler zehir iğnesi aracılığı ile doğrudan hedef canlının deri altına enjekte edilirken, Dufour bezi salgıları iğnenin kayganlaşmasını ve aynı zamanda içeriğinde bulunan alarm feromonları ile diğer koloni üyelerinin de savunma davranışına dahil olmasını sağlar (Genç & Cengiz 2019).

Bal arılarında işçi arıların iğne aparatında bulunan lansetlerin uç kısımları tırtıklı yapıya sahiptir (Şekil 1.3). Tırtıklı yapıya sahip olan lansetlerin amacı iğneleme davranışı esnasında hedef canlının deri altına sokulan iğne aparatının hedef canlı üzerinde kalmasını sağlamaktır. İğne aparatı kullanımı sırasında retraktör ve protraktör kaslar ile aparat aşağı yukarı hareket ettirilerek iğnenin ileriye doğru uzamasını ve deri altında ilerlemesini sağlar. Buna ek olarak işçi arıların sokma davranışı esnasında yaptıkları bacak hareketleri, karın kaslarının kasılması ve iğne üzerindeki dikensi yapılar, iğneyi harekete geçiren bir itme kuvveti oluşturur. İğne aparatı penetrasyon saat yönünde döner ve burada dikenlerin sarmal dağılımı bundan sorumludur (Goodman, 2003).

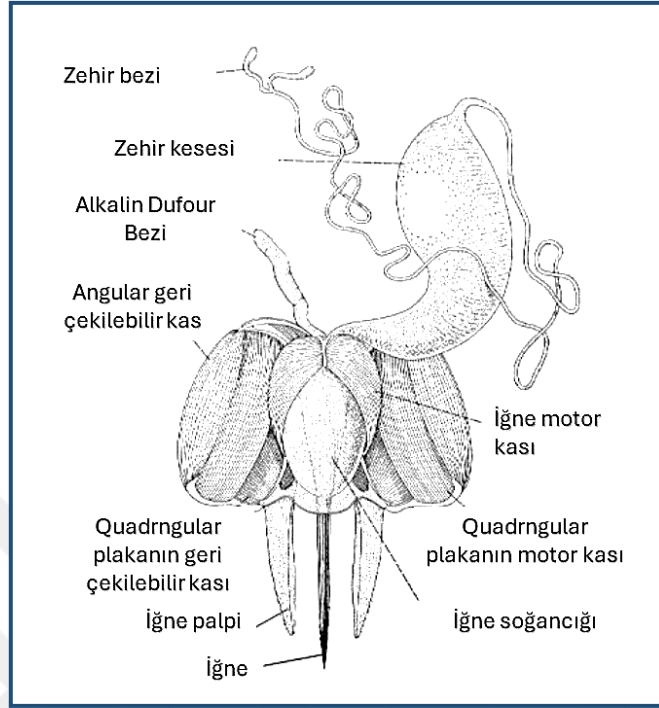


Şekil 1.3. İşçi bal arısı iğnesi, elektron mikroskobu 650x büyütme. (Fisher, 2012)

İğne aparatı ile birlikte zehir kesesi ve kasılmasını sağlayan kas demetleri de beraberinde bırakılır. Bu davranışın sonucunda, saldırıda bulunan bal arısı bir süre sonra hayati organlarını kaybetmesi sebebi ile hayatını kaybeder. Bu davranıştaki amaç iğne aparatı ile birlikte bırakılan zehir kesesinin kendi kendine kasılabilme yeteneğini kullanarak içerisinde bulunan tüm sıvı maddeyi (zehri) hedef canlıya aktarabilmesini sağlamaktır (Şekil 1.4). Hider, (1988) bir işçi arının zehir kesesinde ortalama 3-4 µl arasında zehir bulunduğunu fakat iğneleme davranışı esnasında ortalama 0,5-1,0 µl zehir enjekte edebildiğini belirtmiştir. Bal arısı zehrinin %88'i sudan oluşmaktadır bu sebeple bir işçi arıdan ortalama 0,1 µg kuru zehir elde edilebilmektedir, sonuç olarak 1 g kuru zehir elde edebilmek için ortalama 10.000 arının sokma davranışı göstermesi gerekmektedir (Hider 1988).

İşçi bal arılarında zehir rezervlerinin yenilenmesini araştıran bir çalışmada ise zehir keselerindeki histamin varlığı ve miktarı dikkate alınarak zehir hasadından ne kadar zaman sonra zehir keselerinde histamin bulunduğu incelenmiştir. Elektrik ile uyarma işlemi ile hasat edilen işçi bal arılarının hasattan 18-24 saat sonra yeniden histamin sentezlemeye başladığı tespit edilmiştir. Çalışmada histamin sentezi kapasitesi arıların yaşına göre farklılık gösterebildiği, en yüksek kapasitenin iki haftalık yaştaki işçi arılarda gözlemlendiği tespit edilmiştir. Hasat sonrası yeniden histamin üretiminin yaş ile beraber azaldığı ve 40 günlük yaştaki arılarda neredeyse hiç yeniden üretim olmadığı belirtilmiştir.

(Owen, 1978). Histamin üzerinden yola çıkarak bal arısı zehri rezervlerinin yenilenmesi hakkında da bu çalışma sonucunda fikir sahibi olunabilir.



Şekil 1.4. Bal arılarında iğne aparatı ve zehir bezi anatomisi (Ferreira, vd., 2012).

Bal arıları (erkek arılar hariç) metamorfozlarını tamamlayıp petek gözden çıktıkları ilk günden itibaren zehir bezine ve iğne aparatına sahiptirler. Petek gözden çıkan 1 günlük yaştaki işçi arının zehir içeriği öncü peptit olan pro-melittin açısından zengindir ve iğne aparatı henüz sertleşmemiştir bu sebeple sokma davranışı yeni doğan arılarda genellikle gözlemlenmez (Bachmayer, Kreil & Suchanek, 1972). Araştırmacılar genç arılarda melittin ve histaminin düşük seviyelerde olmasına rağmen belirli bir yaşa kadar artarak optimum seviyeye çıkmasının arıların "kovan içi aktivitelerden" "saha aktivitelerine" geçtiğinde görülen davranışsal geçişler ile korelasyon gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (Bachmayer, Kreil & Suchanek, 1972; Owen & Braidwood, 1974). İşçi arılarda 18-21 günlük yaş arasındaki bal arıları kovan savunma görevini devralırlar ve bu gruptaki arıların zehir içerikleri etken madde açısından en yüksek seviyede bulunmaktadır. 22 gün ve sonrasındaki yaşlarda ise yaş artışı ile zehir kalitesi düşer fakat sokma davranış yeteneği değişmez (Snodgrass, 1956; Bachmayer, Kreil & Suchanek, 1972; Owen & Braidwood, 1974; El-Shaarawy, vd., 2007).

Ana arılarda ise işçi arıların aksine zehrin kullanım amacı kovandaki diğer ana arıları

elimine etmek olduğu için petek gözden çıktıkları ilk günden itibaren zehir kalitesi yüksektir ve zehir iğne aparatı serttir. Ana arılar yaş aldıkça zehir kaliteleri düşer (Bachmayer vd., 1972).

1.2.3. Bal Arısı Zehri İçerik Analiz Yöntemleri

Bal arısı zehrinin farmakolojik özellikleri ve dolayısı ile apiterapötik değeri içeriğinde bulunan etken maddelerin kompozisyonuna bağlıdır. İçeriğinde bulunan maddelerin miktarı ve birbirlerine oranı hem maddelerin etkilerinden hem de maddelerin kendi arasındaki sinerjistik etkileşimlerden kaynaklı önem arz etmektedir. Hem sağlıkta hem de kozmetikte kullanımı sebebi ile de içerik bileşenlerinin doğru ve standardize metotlar ile belirlenmesi oldukça önemlidir.

Farklı analiz metotları ile bal arısı zehri bileşenleri belirlenmeye çalışılmıştır bu amaç ile MALDI-TOF, LC-MS, HPLC ve SDS-PAGE Elektroforez yöntemleri kullanılmıştır (Kokot & Matysiak, 2009; Rybak-Chmielewska & Szczêsna, 2004, Şirin vd. 2016; Zhang, 2019). Bal arısı zehrinin içerik analizinde en çok kullanılan ve kabul edilen yöntem HPLC (Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi) cihazı ile gerçekleştirilen yöntem olarak kabul edilmektedir. HPLC-UV ya da DAD dedektörlü cihazlar ile gerçekleştirilen analizlerde bal arısı zehrinin kalitesini belirlemek amacı ile temel olarak apamin, melittin ve fosfolipaz A2 (PLA2) maddeleri araştırılmaktadır. Kimyasal analizler dışında bal arısı zehrinin organoleptik özellikleri de analiz edilmektedir ve bu analizlerin başında renk analizleri gelmektedir. Bogdanov (2016) bal arısı zehrinin organoleptik özelliklerini; kahverengimsi-sarımsı renkte ve kristalize yapıda toz olarak tarif etmiştir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. *Apis mellifera anatoliaca* (Yığılca ekotipi) ve kuru bal arısı zehri genel görünümü

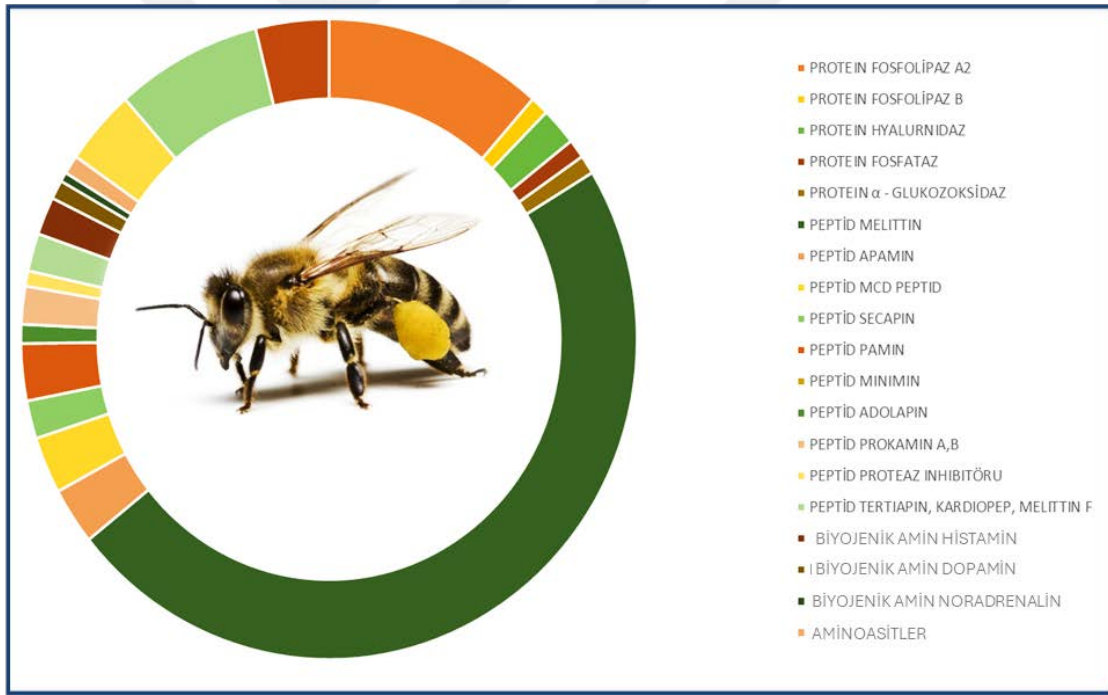
1.2.4. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Bulunan Maddeler ve Apiterapötik Etkileri

Terapötik değer kavramı, etken maddelerin ya da ilaçların farmakolojik özellikleri, klinik etkinlikleri ve sağlık sonuçlarının diğer terapötik alternatiflerle karşılaştırılabilmesini sağlayan bir tanımlama olarak açıklanmaktadır (Prieto-Pinto, vd., 2020). Arı ürünlerinin farmakolojik aktivitelerini yani apiterapi tedavilerindeki etkinliğini belirtmek amacı ile de “apiterapötik değer” tanımı kullanılabilir. Bal arısı zehri farmakolojik etkileri sebebi ile yüzlerce yıldır kullanılmaktadır (Bogdanov 2015). Bal arısı zehri yüksek apiterapötik etkisi sebebi ile arı ürünleri içerisinde ilaca dönüşme potansiyeli en yüksek ürünlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Abdela & Jilo 2016).

Bal arısı zehrinin apiterapötik etkisinin kaynağı içeriğinde bulunan zengin bileşenleridir. Bal arısı zehri, peptit (melittin, apamin, secapin, terciapin, adolapin ve MCD peptidi), enzimler (fosfolipaz A2, hiyaluronidaz, asit fosfodiesteraz, lisofosfolipaz), aktif aminler (histamin, dopamin, noradrenalin) ve birçok başka maddeden oluşur (Son, vd., 2007). Genel olarak bal arısı zehrinin kalitesini ve etkinliğini belirleme amacı ile kompozisyonunda doğal olarak bulunan üç farklı madde indikatör olarak kullanılmaktadır bunlar melittin, fosfolipaz A2 ve apamindir.

Bal arısı zehri kozmetik ve sağlık sektöründe apiterapi amacıyla kullanıldığından, zehrin apiterapötik kullanıma uygun üretimi önem kazanmıştır. Çalışmaların geneli bal arısı

zehrinin terapötik özellikleri ve klinik uygulamaları üzerine yapılmıştır, fakat zehir kalitesi ve apiterapötik değerini etkileyen faktörler üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna ek olarak *Apis mellifera anatoliaca* zehri üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır (Şirin vd., 2016; Samancı ve Kekeçoğlu, 2019; Kekeçoğlu vd., 2022). Bal arısı zehrinin HPLC ile yapılan analizleri değerlendirildiğinde içeriğinde en yüksek oranda bulunan madde grubunun peptitler olduğu tespit edilmiştir. İçeriğindeki en önemli peptitler ise; %40-50 melittin, %2-3 apamin ve %2-3 Mast hücresi degranüle edici peptittir (MCD). Ayrıca içeriğinde önemli proteinlerden; %10-12 PLA₂ ve %1-2 hiyaluronidaz da bulunmaktadır. Bunlara ek olarak uçucu bileşenler-feromonlar (%4-8 kompleks eterler), fosfolipitler (%1-3), biyojenik aminler (%0.5-2 histamin, %0.2-1 dopamin, %0.1-0.5 noradrenalin), aminoasitler (%1 aminobütirik asit, α -amino asitler), şekerler (%2-4 glikoz, früktoz), ve mineraller (%3-4 P, Ca, Mg) bulunmaktadır (Hider 1988; Bogdanov, 2015). Ayrıntılı dağılım grafiği Şekil 1.6'da verilmiştir.



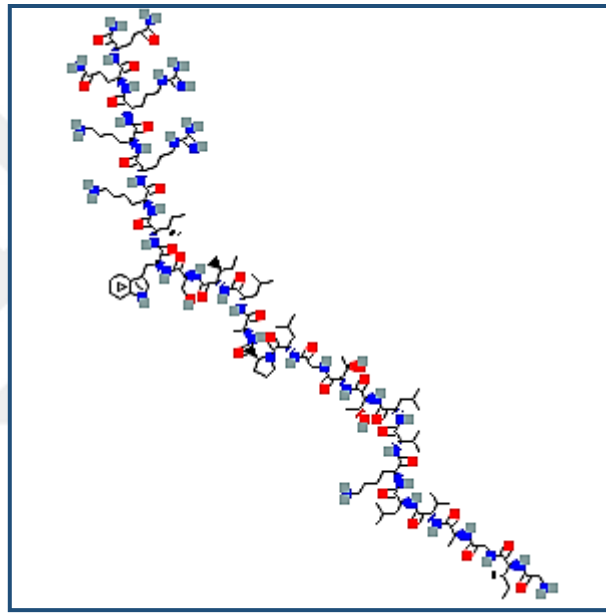
Şekil 1.6. Bal arısı zehri içeriğinde bulunan maddeler ve miktar dağılımları (Hider 1988; Bogdanov, 2015).

Türk Standartları Enstitüsü (TSE) tarafından 2005 yılında yayımlanan bal arısı zehri üretimi ve içeriği ile ilgili standartların yer aldığı tebliğde ise bal arısı zehrinin kompozisyonu, analiz yöntemi ve içerik ile ilgili ayrıntılı bilgiler yer almaktadır. TSE, 2005' e göre; kuru bal arısı zehri içeriğinde, %40-50 (m/m), melittin, %1-3 (m/m) apamin ve %10-12 (m/m) PLA₂ olması gerektiği belirtilmiştir. Buna ek olarak glikoz + früktoz,

miktarının ise %2-6 (m/m) olması gerektiği ve asiditesinin pH 4,5-5,5 aralığında bulunması gerektiği bildirilmiştir (TSE, 2005).

1.2.4.1. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Melittin Ve Apiterapötik Etkisi

Yalnızca bal arısı zehrinde bulunan melittin zehrin temel biyoaktif bileşenidir. Kuru bal arısı zehri içeriğinde %40-50 oranında bulunmaktadır (Mingarro v.d. 1995; Ali, 2012; Bogdanov, 2015). Melittin $C_{13}H_{229}N_{39}O_{31}$ kimyasal formülüne sahiptir ve 26 aminoasit içermektedir (Şekil 1.7). İlk 20 aminoasit, ağırlıklı olarak hidrofobikken, molekülün C-terminal kısmı pozitif olarak yüklenmiştir (Terwilliger & Eisenberg 1982).



Şekil 1.7. Melittin kimyasal yapısı (Pubchem-Melittin, 2024)

Melittinin çalışma mekanizmasında ana etki zara yapışarak lipid katmanlarının bozulmasına neden olmasıdır. Melittinin amfipatik özelliği monomerik ve tetramerik formlarında suda çözünbilmesini ve fosfolipit tabakalarını bozarak membrana yerleşebilmesini sağlamaktadır. Melittinin membrana monomer olarak bağlandığı ve etki ettiği bilinmektedir (Wehbe, vd., 2019). Melittin yapısının ilk 20 aminoasidinin hidrofobik olması fakat C-terminal kısmı pozitif olarak yüklenmesi protein – lipid ilişkisi kurulmasına membran yıkımı ve voltaja bağlı değişiklikler ile hücre zarı penetrasyonuna sebep olmaktadır (Terwilliger & Eisenberg, 1982; Sığ vd., 2019). Etki mekanizması üzerine yapılan bir başka çalışmada ise melittinin fosfolipid çift tabakasından geçebildiği ortaya konulmuştur (Mufson, vd., 1979). Melittin fosfolit gruplarının bozulmasına, fosfolipaz A2 tarafından fosfolipid hidrolizine karşı daha yüksek duyarlılığa ve

fosfolipidlerden salınan araşidonik asitten prostaglandin sentezinin artmasına neden olduğu belirtilmiştir (Gajski, Leonova & Sjakste 2024). Melittin sebepli membran yıkımı hücre membranı üzerinde gözeneklerin oluşmasına ve hücreye iyon gibi küçük maddelerden glikoz gibi maddelere kadar geçişi mümkün kılabilmektedir. Doğal yapısı bozulan hücre membranı sonucunda hücre ölümleri meydana gelebilmektedir (Lee, vd., 2013)

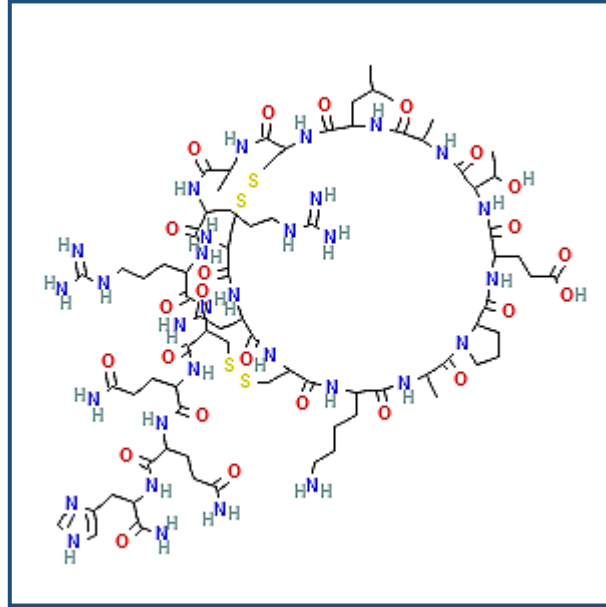
Melittini kimyasal yapı, etki mekanizması ve terapötik etki gibi birçok farklı açıdan araştıran PubMed’de 3,071 makale bulunmaktadır. Melittin bal arısı zehrinin ana ağrı kaynağıdır, çizgisiz kasları uyararak kan dolaşımını arttırırken aynı zamanda kan basıncının düşmesine sebep olur. Hipofiz ve adrenal kanalları uyarır; damar geçirgenliğini arttırır, kan sirkülasyonunu stimüle eder, kan basıncını azaltır. Merkezi sinir sistemini etkiler. Yüksek dozlarda inflamatuvar ve hemolitikdir aynı zamanda kaşıntı, iltihaplanma ve lokal ağrıya neden olurken düşük ve uygun dozlarda melittin uygulamasının önemli antienflamatuvar ve antibakteriyel etkiye sahip olduğu bilimsel çalışmalar ile tespit edilmiştir (Raghuraman & Chattopadhyay; 2007; Abdu & Ali, 2012; Bogdanov, 2015). Melittin üzerine yapılan çalışmalarda antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, aktivitesi olduğu belirlenmiştir (Hegazi, 2014; Bogdanov, 2015).

Brigatte, vd., (2011) farelerde mekanik bir uyarı kullanarak melittinin hiperalezik ve ödematojenik etkilerini araştırdığı çalışmasında test edilen tüm peptit dozları için hiperalezik etkinin uygulamadan sonra 8 saatten fazla devam ettiğini, ödemin ise yalnızca yüksek melittin dozlarında uzun süre kaldığını tespit etmişlerdir.

Son yılların en yaygın ölümcül hastalıklarından biri olan kanser tedavisinde de melittin kullanımını araştıran yalnızca PubMed’ de 358 makale bulunmaktadır. Melittinin kanser hücrelerinin hücre döngüsünü durdurulduğu ve membran yapısını değiştirerek apoptotik veya nekrotik ölümlere sebep olduğu ortaya konmuştur. Melittinin sağlıklı hücreler üzerindeki yıkıcı etkisini azaltmak amacı ile nanoteknolojik malzemeler ile birleştirilerek kanser tedavisinde kullanım potansiyeli araştırılmıştır (Ağan & Kekeçoğlu, 2020). Bu çalışmalar arasında en dikkat çeken HIV-1 (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) üzerinde olan çalışmadır. Bu çalışmada ilk aşamada serbest melittin uygulaması yapılmış ve normal hücrelerde de toksik etki gösterdiği saptanmıştır. İkinci aşamada ise nano partikül ile birleştirilen melittinin güvenli bir şekilde HIV-1 bulaşmasını engellediği tespit edilmiştir (Hood vd., 2013).

1.2.4.2. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Apamin ve Apiterapötik Etkisi

Apamin, yalnızca bal arısı zehri içeriğinde bulunan ve 18 amino asitten oluşan küresel bir peptittir (Şekil 1.8). Apamin zehir bileşenleri arasında kan-beyin bariyerini geçerek aşırı uyarılma üreten tek nörotoksindir (Habermann, 1984; Strong 1990; Ali, 2012). Apamin üzerine yapılan çalışmalar araştırıldığında PubMed tarayıcısında 3,314 makale sonucu tespit edilmiştir. Apaminin molekül yapısı incelendiğinde; oldukça kararlı bir molekül olduğu ve nörotoksik aktivitenin sürdürülmesinde önemli rol oynayan; helisel bölgenin merkezinde ve bitişik arginin-14'te bulunan arginin-13 ile α -helis bir göbeğe sahip olduğu ortaya konulmuştur (Hider & Ragnarsson 1980).

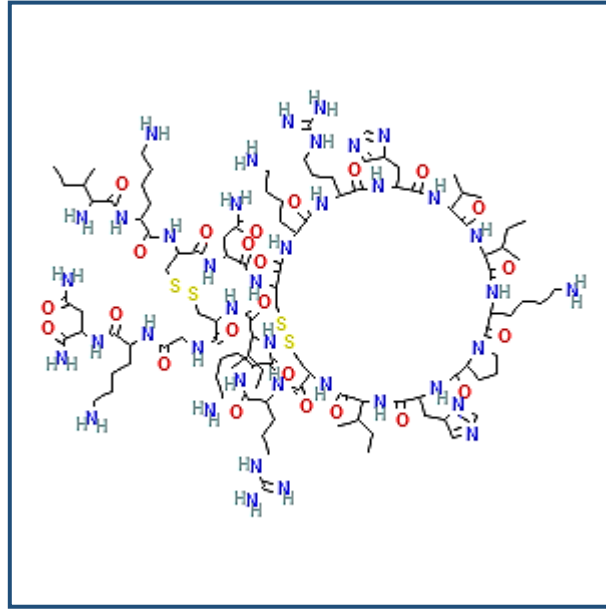


Şekil 1.8. Apamin kimyasal yapısı (Pubchem- apamin, 2024)

Apamin merkezi sinir sistemi sodyum potasyum kanallarını seçici olarak bloke etme özelliğine sahiptir (Castle, Haylett & Jenkinson, 1989). Apaminin yüksek penetrasyonu ve santral sinir sistemine spesifik dağılımı apamin bazlı bir ilaç dağıtım sisteminin tasarımının önünü açmaktadır. Son zamanlarda, araştırmacılar apamin kullanılarak omurilik yaralanmasına özgü akıllı ilaç sistemleri ve omurilik yaralanmasının ardından doku tamirinde yüksek etkinlik gösteren ligand hedeflemesi gibi etkin bir santral sinir sistemi odaklı akıllı ilaç sistemleri oluşturmuşlardır (Wu, vd. 2014).

1.2.4.3. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: MCD (Mast Hücreleri Degranüle Edici Peptit) Peptit ve Apiterapötik Etkisi

MCD peptit, kimyasal olarak apamine benzer ve 22 amino asit içerir ve iki disülfid köprüsüne ve bir C-terminal karboksil grubuna sahip son derece bazik bir peptittir (Şekil 1.9). MCD peptit bazı kaynaklarda peptit 401 olarakta geçmektedir (Strong, 1990). Kuru bal arısı zehrindeki miktarı yaklaşık %2-3 kadardır (Wehbe, vd., 2019).



Şekil 1.9. MCD peptit kimyasal yapısı (Pubchem- MCD peptit, 2024)

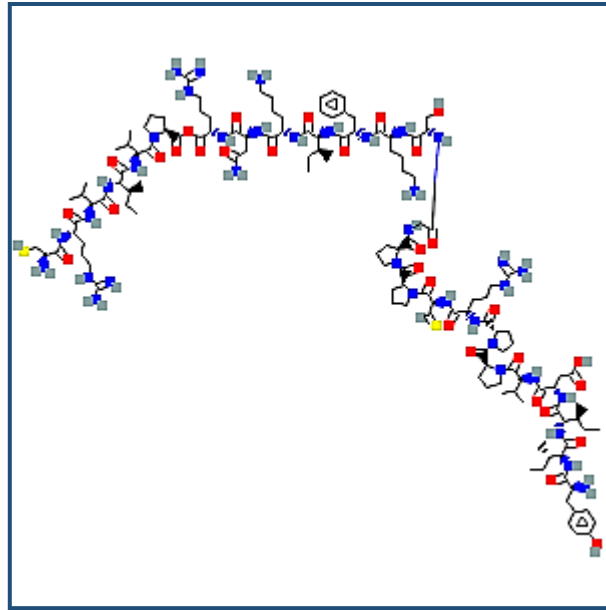
Bal arısı zehrinin doğal kompozisyonunda eser miktarda histamin bulunmaktadır fakat asıl histamin salınımı MCD peptidinin mast hücre granül zarları ile füzyonu ve granül içeriğinin mast hücrelerinin lizisi olmadan ekzositozu ile sağlanır (Karalliedde, 1995). Ayrıca, PLA2 ve melittinin sitolitik etkilerinin sonucu olarak deri mast hücrelerinden de histamin salınımı olmaktadır. Bu nedenle, MCD peptidi, alerjik reaksiyon için sayısız kimyasal maddenin kitlesel salınımını indüklemek üzere hücreye bağlı spesifik immünoglobulin E ile reaksiyona giren başlıca bir arı zehri alerjenidir.

MCD peptidi düşük dozlarda (0,1 mg/kg), mast hücre degranülasyonuna ve ardından histamin salınımına neden olurken daha yüksek dozlarda (1 mg/kg) antienflamatuar etki oluşturarak romatizmal ve alerjik durumlarda faydalı olabilmektedir (Billingham vd., 1973; Hanson, Morley & Soria-Herrera, 1974). Ek olarak, MCD peptidinin merkezi sinir sistemi üzerinde seçici bir nörotoksik etkisi vardır (Banks, vd., 1976; Banks, Garman &

Habermann, 1978), bu etki sıçan beyin sinaptik membranlarında kısmen yüksek afiniteli reseptör bölgeleriyle ilişkilidir (Taylor, Bidard & Lazdunski, 1984; Cherubini, 1988). Bunlara ek olarak doza bağlı analjezik ve nosiseptif etki gösterebilir (Bellik, 2015; Kurek-Górecka, vd., 2020)

1.2.4.4. Bal Arısı Zehri İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Peptitler: Secapin ve Apiterapötik Etkisi

Secapin, molekül içi bir disülfür köprüsü içeren 25 amino asit kalıntısına sahip bir peptittir (Şekil 1.10). Bal arısı zehrinin kuru ağırlığının yaklaşık %0,5'ini temsil eder (Banks & Shipolini, 1986; Palma, 2013).



Şekil 1.10. Secapin molekülünün kimyasal yapısı (Pubchem-Secapin, 2024)

Secapin üzerine yapılan toksisite çalışmalarında memelilerde yüksek dozlarda (80 mg/kg'a kadar) dahi uygulanmasına rağmen hiçbir toksisite sergilemediği ve öldürücü etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Yüksek dozda secapin uygulamasının hayvanlarda yalnızca uygulamanın ilk 15 dakikasında sedasyon belirtileri gösterdiği, bunu piloereksiyon (derideki kılların dikleşmesi) ve hipotermi takip ettiği rapor edilmiştir (Gauldie, vd., 1976). Lee, vd., (2016) tarafından yapılan bir çalışmada ise *Apis cerana*'dan elde edilen secapinin (AcSecapin-1) anti-fibrinolitik, anti-elastolitik ve anti-mikrobiyal aktiviteler gösterdiği ortaya konulmuştur. Araştırmacılar AcSecapin-1'in mantar ve bakteri hücre yüzeylerine bağlandığını ve hem gram-negatif bakterilerde hem de gram pozitif bakterilerde anti-mikrobiyal aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır.

Araştırmadan elde ettikleri veriler sonucunda ise secapinin fibrinoliz sırasında anti-fibrinolitik ajan ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde anti-mikrobiyal ajan olarak çok işlevli rollere sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

1.2.4.3. Bal Arısı Zehrinde Bulunan Diğer Peptitler (Adolapin, Procamin, Tertiapinin ve Minimin) ve Apiterapötik Etkileri

Adolapin, 103 amino asit kalıntısına sahip bir polipeptittir. Kuru bal arısı zehrinde %1 oranında bulunur. Adolapin, prostaglandin sentezini bloke ederek ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe eder ve antienflamatuvar, antinositif ve antipiretik etkiler gösterir. Ayrıca insan trombositlerindeki lipoksijenazı inhibe eder ve analjezik etkiye neden olabilir (Shkenderov & Koburova, 1982; Koburova vd., 1985).

Bal arısı zehrinde prokamin-A ve prokamin-B olmak üzere iki tip prokamin bulunmaktadır. Bal arısı zehrinde bulunan prokaminler C-terminalinde histamin varlığıyla karakterize edilmektedir (Peck & O'Connor, 1974). Prokamin, tripsin, kimotripsin, plazmin ve trombin gibi proteazların aktivitesini inhibe ederek enflamasyonu azaltır (Kurek-Górecka, vd., 2020).

Tertiapin bal arısı zehrinde % 1-2 oranında bulunan, 21 amino asitli bir bal arısı zehri peptididir. Amidleştirilmiş formda iki disülfür köprüsü ve bir C-terminal kalıntısı içerir. Tertiapinde apamin gibi nörotoksin özellikli peptitler içerisinde bulunmaktadır. (Bogdanov, 2016). Tertiapin insan vücudundaki potasyum kanallarını bloke eder ve potasyum kanal modülatörü olarak kullanılır (Drici, vd., 2000; Światły-Błaszczewicz, vd., 2020). Aynı zamanda potasyum kanallarını bloke ederek anti-inflamatuvar aktivite de gösterir. Tertiapinin tavşan kardiyak miyositlerindeki iyon kanalı akımları üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada tertiapinin, reseptör ve voltajdan bağımsız bir şekilde kardiyak miyositlerdeki K(ACh) kanalını güçlü ve seçici bir şekilde bloke ettiği ortaya konulmuştur. Araştırmacılar bulgularına dayanarak tertiapinin, kalp atışının parasempatik düzenlenmesinde K(ACh) kanalının işlevsel rolünü belirlemek için yeni bir farmakolojik araç olabileceğini belirtmişlerdir (Kitamura, vd., 2000). Melittin ve adolapin gibi tertiapinde bal arısı zehrinin anti-inflamatuvar ve analjezik etkisinden sorumludur, (Dadar, vd., 2019).

Minimin, bazik bir peptittir ve etanolde çözünmez fakat asetonda çözünür. *Drosophila melanogaster* larvaları üzerinde yapılan bir çalışmada miniminin larvaların beslenmesini ve büyümesini durdurduğu, larvaları paralyze etmediği fakat uyuşturduğu ortaya

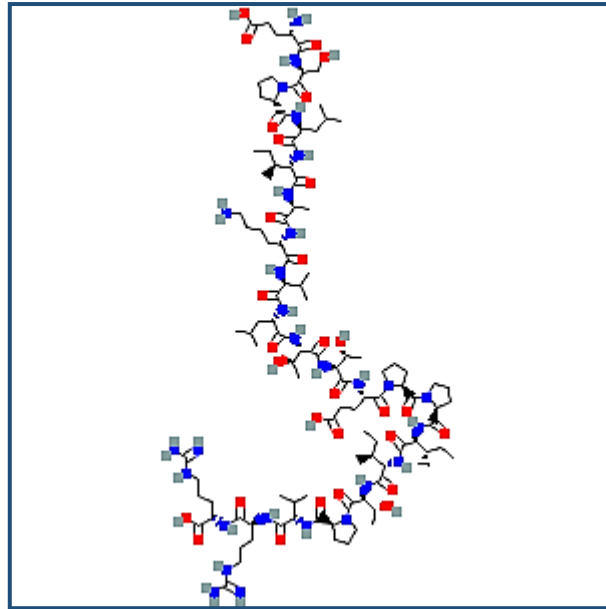
konmuştur (Lowy, vd., 1971).

1.2.4.4. Bal Arısı Zehrinin İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Bazı Enzimler: Fosfolipaz A2 (PLA2) ve Fosfolipaz B2'nin Apiterapötik Etkisi

Fosfolipazlar birçok zehrin kompozisyonunda bulunan önemli enzimlerdir. Çoğunlukla gliserofosfolipidleri hidrolize eden fosfolipazların bazıları nötr lipidleri de parçalayabilir. Substrat bölgesine bağlı olarak enzimler fosfolipaz A, B, C veya D olarak sınıflandırılmaktadır.

Lizofosfolipaz olarakta bilinen fosfolipaz B, hem PLA1 hem de PLA2 aktivitelerinin kombinasyonuna sahip bir enzimdir. Fosfolipaz B bir fosfolipidin hem sn-1 hem de sn-2 pozisyonlarında asil zincirlerini ayırabilmektedir (Vance & Vance, 2008).

Fosfolipaz A enzimleri fosfolipidlerin 1-asil esterini (PLA1) veya 2-asil esterini (PLA2) hidrolize ederler (Köhler, vd., 2006). Kuru bal arısı zehrinde %12 oranında bulunan PLA2, insanda bulunan formu ile oldukça benzer prototipik bir grup III enzimidir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Fosfolipaz A2'nin kimyasal yapısı (Pubchem-Fosfolipaz A2, 2024).

Bal arısı zehrinin ana alerjeni olan Grup III PLA₂ kuru zehrin % 10 - 12' sini oluşturur (Sobotka vd., 1976). PLA₂, serbest yağ asitlerini ve lizofosfolipitleri serbestleştirmek için gliserofosfolipitlerin sn-2 ester bağının hidrolizini katalize eden bir lipolitik enzimdir. PLA₂'lerin hücresel fonksiyonlarının, arakidonik asidin salınımını ve güçlü inflamatuvar mediatörler olan eikosanoidlerin oluşumunu modüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca, PLA₂

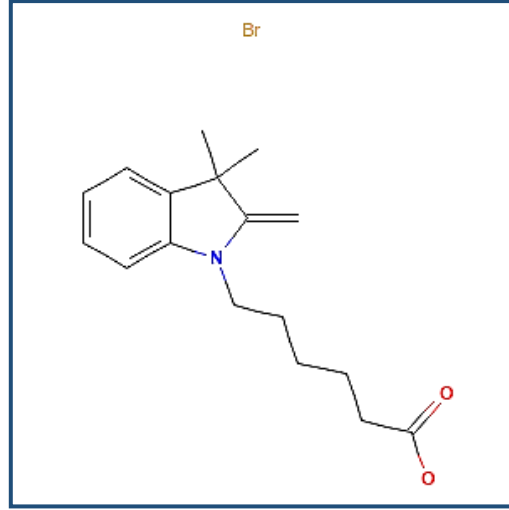
savunma, farklılaşma ve membranların yeniden modellemesinde merkezi bir rol oynar. (Sobotka, 1976; Pak, 2017; Lee & Bae, 2016). PLA₂ ile bal arısı zehrine has olan melittin arasında sinerjistik etkileşim söz konusudur (Mingarro, vd., 1995; Damianoglou, vd., 2010). PLA₂'nin, fareler üzerinde gerçekleştirilen astım modelinde T-reg hücreleri aracılığıyla hava yolu iltihabı üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (Park, vd., 2015). PLA₂'nin sisplatin kaynaklı böbrek hasarı ve asetaminofen kaynaklı karaciğer hasarında anti-inflamatuar etkisinin olduğu ortaya konmuştur (Kim, vd., 2014a., Kim, vd., 2015a).

Bal arısı zehrinde bulunan PLA₂'nin nörotransmitter salınımı ve nöronal sağkalım gibi bazı nöronal işlevleri etkileyebileceği ortaya konmuştur (Masuda, vd., 2008; Edström, Briggman & Ekström, 1996). Bunlara ek olarak Parkinson hastalığının farelerde modellendiği bir in-vivo deneyde bal arısı zehri PLA₂'sinin dopaminerjik nöronların sağkalımını destekleyebileceği tespit edilmiştir ve nöroprotektif etkisinin, azalmış CD4+ T hücre infiltrasyonu ve mikrogial deaktivasyon ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Chung, vd., 2015).

1.2.4.5. Bal Arısı Zehrinin İçeriğinde Doğal Olarak Bulunan Bazı Enzimler: Hiyalüronidaz ve Apiterapötik Etkisi

Hiyalüronik asit, yüksek oranda su tutma kapasitesi bulunan ve vücudun doğal olarak ürettiği bir polisakkarittir. Vücutta deri, eklemler, göz ve sinir dokularında önemli rol oynar. Hiyalüronik asit kozmetik amaçlarla kullanılan dolgu maddelerinin önemli bir bileşenidir (DeLorenzi, 2014).

Kuru bal arısı zehri içeriğinde %1-2 oranında bulunan Hiyalüronidaz, ise Hiyalüronik asidin glikosidik bağlarını parçalayarak monosakkaritlere dönüştüren bir endoglikosidazdır (Şekil 1.12); ayrıca bir dereceye kadar bağ dokusundaki diğer asit mukopolisakkaritleri de parçalayabilmektedir (Rzany, vd.,2009). Bal arısı zehrindeki ana işlevi ise dokunun yumuşamasına ve diğer maddelerin geçişinin kolaylaştırılmasına katkıda bulunarak zehir bileşenlerinin dokulara difüzyonunu kolaylaştırmaktır. Hiyalüronidaz ayrıca zehrin iltihabi tepkisine de sebep olur (Wiesel, vd. 2015).



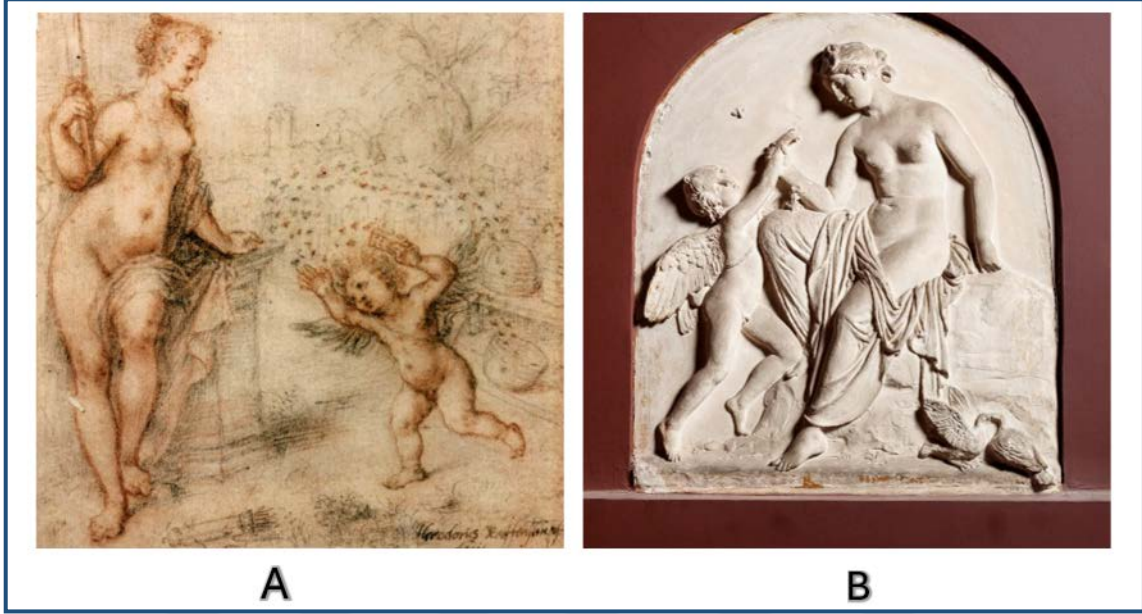
Şekil 1.12. Hiyalüronidaz kimyasal yapısı (PubChem- Hiyalüronidaz, 2024).

Hiyalüronidaz; deri altı sıvı infüzyonu (hipodermokliz), (Cavallini, vd., 2013) ilaçların deri altı dokuda emilimini ve dağılımını hızlandırmak veya ilaçların damar dışına sızmasını yönetmek için bir adjuvan olarak (DeLorenzi, 2014) ve idrar yolu anjiyografisinde kontrast maddenin emilimini teşvik etmek için bir yardımcı olarak tıbbi uygulamalarda uzun zamandır kullanılmaktadır (Bailey, vd., 2014). Ayrıca Avrupa'da hematom emilimini arttırmak amacıyla onaylanmış ve kullanılmıştır (Cavallini, vd., 2013). Hiyalüronidazın onaylanmış endikasyonlarının yanı sıra tıpta farklı alanlarda kullanımı da mevcuttur. Hiyalüronidaz hiyalüronik asit dolgu maddelerinin çözülmesi, granümatöz yabancı cisim reaksiyonlarının tedavisi ve dolgu enjeksiyonlarıyla ilişkili cilt nekrozunun tedavisinde de kullanılabilmektedir (Kim, vd., 2018; Jung, 2020).

Yukarıdaki açıklanan bileşenlere ek olarak bal arısı zehri içeriğinde; histamin, epinefrin, dopamin, norepinefrin gibi biyolojik olarak aktif aminler, karbonhidratlar, serbest amino asitler, mineraller dahil olmak üzere farklı bileşenler de bulunmaktadır (Bogdanov, 2016; Abd El-Wahed, vd., 2018). Bal arısı zehri içeriğinde tespit edilen karbonhidratlar arasında glikoz ve fruktoz bulunmaktadır. Amino asitler arasında ise ana bileşenler γ -aminobutirik asit ve B-aminoizobutirik asittir. Bal arısı zehri içeriğinde ayrıca magnezyum, kalsiyum ve fosfor gibi mineral maddeler de bulunmaktadır. Ayrıca kompleks eterlerle temsil edilen feromonlar da dahil olmak üzere uçucu bileşenler de zehrin kompozisyonunda önemli yer kaplamaktadır. Bu bileşenlerden İzopentil asetat ve (Z)-11-Eicosen-1-ol arıların kolonilerini tehlikelere karşı uyarıcı ve arılarda sokma davranışını uyarıcı feromonlar olarak bilinmektedirler. (Pickett, Williams & Martin, 1982; Abd El-Wahed, vd., 2018).

1.3. BAL ARISI ZEHRİNİN KULLANIMI

Milattan önce 6. Yüzyılda Anacreontes şarkılarına dahi konu olan bal arısı sokması (Şekil 1.13) ve zehri günümüzde hala şifa kaynağı olarak araştırılmakta ve merak edilmektedir (Bogdanov, 2015).

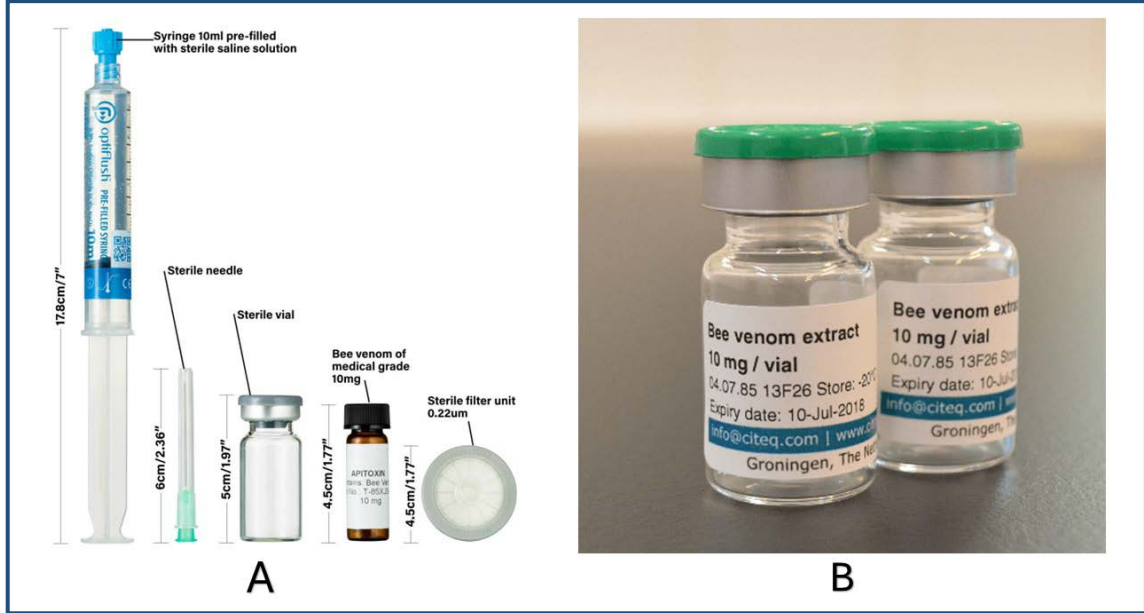


Şekil 13. Tarihte bal arısı sokması. A- Aşk Tanrısı Eros Tanrıça Venüs'e bir arı sokması hakkında şikayet ediyor (Ravesteyn, 1540) B- Eros ve Venüs, (Thorvaldsen, 1809)

Bal arısı zehri geleneksel ve tamamlayıcı tıp kapsamında bazı kaynaklara göre II. yüzyıldan beri Doğu Asya'da tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Çin, Kore ve Japonya gibi birçok ülkede bal arısı zehri doğrudan arının sokturulması, farmakopunktur yöntemi ya da enjeksiyon yöntemi ile birçok farklı enflamatuvar bozuklukta tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bal arısı zehri ve kullanımı üzerine yapılan Faz 0 çalışmaları ve ortaya konulan farklı bulgular Avrupa ülkeleri de dahil birçok tıp hekiminin bal arısı zehri kullanımına sıcak bakmasını sağlamış ve bal arısı zehrinin kullanım alanları ve tedavi yelpazesi genişlemiştir.

Bal arısı zehri Geleneksel Tamamlayıcı Tıp kapsamında birçok apiterapi merkezinde hekimler tarafından kullanılmaktadır. Hastalara yapılan uygulamalar çoğunlukla net bir içerik standardizasyonu bilinmeden canlı arı sokturma esasına göre yapılmakta iken Avrupa ülkelerinde liyofilize bal arısı zehrinden elde edilmiş uygulama kitleri ve serumları da kullanılmaya başlanmıştır. Bu kitlere örnek olarak İsviçre menşeli “Bee Venom Powder” firmasının “Apitherapy Kit” ve Hollanda menşeli “Citeq BV”

firmasının “Bee venom extract” ürünleri gösterilebilir (Citeq, 2024; Bee venom powder, 2024) (Şekil 1.14). Bal arısı zehri uygulamalarında canlı arı ile sokturma yerine daha steril ve kontrollü bir yöntem olan liyofilize bal arısı zehri ile hazırlanmış ve dozlanmış içeriklerin tercihi artış göstermektedir. Hem tedavinin düzenli sürdürülebilirliği hem de dozlanabilmesi bu ürünlere talebi arttırmaktadır.



Şekil 1.14. Bal arısı zehri uygulama kiti örnekleri. A- İsviçre üretimli “Apitheraphy Kit” uygulama seti. (Bee Venom Powder, 2024) B- Hollanda üretimli “Bee venom extract” flakonları (Citeq BV, 2024).

1.3.1. BAL ARISI ZEHRİNİN APİTERAPÖTİK ÖZELLİKLERİ

Bal arısı zehrinin tedavi amaçlı kullanımının kökenleri 6000 yıl öncesine, eski Mısır tıbbına kadar uzanmaktadır. Romalılar ve eski Yunanlılar da medikal olarak farklı arı ürünlerini reçetelerinde kullanmışlardır. Bal arısı zehrinin terapötik bir ajan olarak kullanımına dair ilgili ilk yazılı kayıtlar Hipokrat, Aristoteles, Plinius ve Galen'in eski yazılarında bulunmuştur. 19. yüzyılda Rus ve Avusturya tıp dergilerinde, canlı arı ile sokturma yöntemi kullanılarak nevralji, romatoid artrit, romatizma gibi rahatsızlıkların tedavilerinde kullanıldığına yönelik bilgiler bulunmaktadır (Karpozilos & Pavlidis, 2004; Salcido, 2008; Šuligoj, 2021; Weis, vd., 2022).

Geleneksel tıpta bal arısı zehrinin romatizmal rahatsızlıklarda ve ağrı kesici olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak bal arısı zehrinin bazı iltihapların tedavisinde, enfeksiyöz hastalıklara karşı ve genel bağışıklık direnci geliştirmek için de kullanılmıştır. Geleneksel tıpta bal arısı zehri tedavisi istenen vücut bölgesine doğrudan

arı sokması ile sağlanmaktadır (Anonim, 2024a) bu yönteme ek olarak bal arısı zehri akupunkturda kullanılmış ve bu yöntem “apipunktur” olarak adlandırılmıştır. Özellikle Güney Kore tıbbında yaygın bir şekilde kullanılan kimyasal maddeler ile birleştirilmiş akupunktur tedavisi olan “farmakopunktur”, uygulanacak madde bal arısı zehri olacak şekilde de yaygın olarak farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Akupunktur noktalarına bal arısı zehri enjekte edilerek yapılan uygulamaya ise “bal arısı zehri farmakopunkturu” adı verilmiştir (Kim, vd., 2014b; Son, vd., 2007; Shipolini, vd., 1971). Bal arısı zehri ile farmakopunktur tedavisi omurga bozukluklarının invaziv olmayan tedavisi için özellikle Güney Kore’de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bal arısı zehri ile farmakopunktur tedavisini uygulayan büyük hastanelerden biri de Güney Kore ve Amerika Birleşik Devletleri’nde bulunan 20’den fazla hastane ve klinikten oluşan bir tıbbi kompleks olan Jaseng Kore Tıbbi Hastanesidir (Şekil 1.15) (Anonim, 2024b).



Şekil 1.15. A- Canlı arı sokturması ile uygulanan tedavi yöntemi (Anonim, 2024a), B- Jaseng Hastanesi bee venom pharmacopuncture uygulamaları (Anonim, 2024b)

Kore tıbbında kullanılan arı zehirleri incelendiğinde “sweet bee venom” adı verilen ve alerjen etkisinin standart arı zehrinden düşük olduğu öne sürülen bir ürün karşımıza çıkmaktadır (Choi, Cha & Kwon, 2006a; Choi, Cha & Kwon, 2006b). Sweet bee venom literatürde iki şekilde açıklanmıştır; 1. İçeriğinde yalnızca melittin bulunan bir serum (Park, vd., 2012a), 2. İçeriğindeki alerjen reaksiyon gösterebilecek histamin ve PLA2 gibi enzimlerin jel filtrasyon kromatografisi ve propiyonik asit/üre poliakrilamid jel elektroforezi kullanarak uzaklaştırıldığı, melittin içeriği normal zehre göre %34,9 civarında daha yüksek çıkan bir serum (Choi, Cha & Kwon, 2006a; Choi, Cha & Kwon,

2006b). “Sweet bee venom”un terapötik etkileri araştırıldığında; lösemi hücreleri ve akciğer kanseri hücreleri üzerinde toksik etki gösterdiği (Ryu, vd., 2022; Hwang, vd., 2022) antifungal aktivitesinin arı zehrine göre yüksek olduğu (Lee, 2016), kemoterapi kaynaklı periferik nöropatide azalma gösterdiği (Yoon, vd., 2012), cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde etkili olabileceği (Lee & Yu, 2014), %10 (0,3 ml, 1 ml/kg) oranında bölgesel serebral kan akışını artırdığı (Park, vd., 2012b), tenisçi dirseği rahatsızlığının tedavisinde oldukça etkili olduğu ortaya konmuştur (Jung, vd., 2014)

Sağlıkta kullanımlarına ek olarak bal arısı zehrinin kozmetik alanında da kullanımı oldukça yaygındır. Bal arısı zehri ve bileşenleri atopik dermatit, akne vulgaris, alopesi, vitiligo ve sedef hastalığı gibi çeşitli cilt hastalıklarıyla mücadele etmek için uygulanmaktadır. Bal arısı zehri yara iyileşmesi için pansuman olarak ve kozmetikte topikal preparatlarda yaygın olarak kullanımı mevcuttur (Abd El-Wahed, vd., 2021). Anti-inflamatuvar, yaşlanma karşıtı (Han, vd., 2015; Shah, vd., 2017) ve anti-bakteriyel özellikleri (Han, vd., 2016) sebebiyle atopik dermatit ve akne için topikal tedavi olarak kullanımı, bunlara ek olarak cilt yenilenmesini teşvik etmek için dermal bir ajan olarak da önerilmektedir (Shah, vd., 2017; Han, vd., 2016). Cilt üzerindeki tüm bu aktif etkilerinden dolayı bal arısı zehri özellikle leke giderici, yaşlanma karşıtı ve cilt sıkılaştırıcı olarak topikal formülasyonlara eklenmektedir.

1.3.1.1. Bal Arısı Zehrinin Antioksidan Aktivitesi

Bal arısı zehrinin total antioksidan etkisinin kaynağı olarak PLA2, melittin ve apamin konsantrasyonlarının olduğu düşünülmektedir. Bal arısı zehrinin antioksidan mekanizmasında ise bu bileşiklerin lipid peroksidasyon sürecini engellemesi ve süper dismutaz aktivitesini arttırması olabileceği belirtilmiştir (Sobral, vd., 2016). Fakat bu üç ana bileşene ek olarak bal arısı zehri içeriğinde antioksidan etki gösteren farklı maddeler de bulunmaktadır. *Apis mellifera* zehrinde görece yeni tespit edilmiş olunan ve bal arısı sağlığında kilit rolü olan vitellogenin üzerine yapılan bir çalışmada memeli hücrelerinde antioksidan aktivite gösterdiği ve hücreleri reaktif oksijen türlerine karşı koruduğu ortaya konmuştur (Park, vd., 2018).

Bal arısı zehrinin total antioksidan aktivitesi farklı yöntemlerle değerlendirildiğinde ise her yöntemde zehrin antioksidan potansiyel gösterdiği ortaya konmuştur (Sobral, vd., 2016). Bal arısı zehrinin enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde engellediği ve önemli bir hidroksil radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu tespit

edilmiştir (Rekka, Kourounakis & Kourounakis, 1990). Bir diğer çalışmada farklı *Apis* türlerine ait zehir örnekleri karşılaştırılarak antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Tüm zehir örnekleri DPPH inhibisyonu göstermiş fakat en yüksek inhibisyon *Apis dorsata* onu takiben de *Apis mellifera* zehrinde tespit edilmiştir (Somwongin, vd., 2012). Gilcescu, vd., (2024) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bal arısı zehri numunelerinin geniş biyoaktif potansiyeli serbest radikal süpürücü etkisi açıkça kanıtlanmıştır.

Erkek tavşanlarda 20 hafta süre ile gerçekleştirilen bir çalışmada bal arısı zehri haftada iki kez deri altına enjeksiyon yoluyla tavşan başına 0,1, 0,2 ve 0,3 mg ile uygulama yapılmıştır. Çalışma sonucunda bal arısı zehrinin antioksidan etkisi kanıtlanmış, bu etkiye ek olarak uygulama yapılan deney gruplarında üreme performanslarında da iyileşme gözlemlenmiştir (El-Hanoun, vd., 2020). Adjuvan kaynaklı artrit modelinde gerçekleştirilen bir başka hayvan deneyi çalışmasında düşük, orta ve yüksek dozlarda total bal arısı zehri uygulaması yapılmış, düşük doz bal arısı zehrinin DNA hasarını önleyerek anti-inflamatuar ve antioksidan etki gösterdiği fakat yüksek doz gruplarında antioksidan etki daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, bal arısı zehrinin adjuvan kaynaklı artrit modelinde terapötik doza bağlı iyileştirici etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Kocyigit, Guler & Kaleli, 2019).

1.3.1.2. Bal Arısı Zehrinin Antimikrobiyal Aktivitesi

- *Atifungal aktivitesi*

Bal arısı zehrinin antifungal etkisi araştırıldığında, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* 'e karşı *anti fungal etki gösterdiği* (El-Seedi vd., 2020) ayrıca *Malassezia furfur* ve *Candida albicans*'a karşı da güçlü bir anti fungal ajan olduğu tespit edilmiştir (Kim, vd., 2019, Kurek-Górecka, vd., 2020). Bal arısı zehrinin *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes*'e olan etkisinin piyasada tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç olan flukonazole göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Park, vd., 2018, El Seedi, vd., 2020). Bal arısı zehrinin vajinadan ve kandan izole edilen 10 deneysel *C. albicans* suşu üzerinde antifungal etki gösterdiği ortaya konmuştur (Park, vd., 2018). Bal arısı zehrinin insanlarda ve hayvanlarda çeşitli deri enfeksiyonlarına neden olan en yaygın dermatofitoz etmenlerinden olan; *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* üzerine antifungal etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada *T. mentagrophytes* ve *T. rubrum* üzerinde antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalıkların

tedavisinde kullanılan ticari antifungal ilaçlardan biri olan flukonazolden çok daha güçlü anti-fungal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Yu, vd., 2012). Bal arısı zehrinin marker bileşenleri olan apamin ve melittinin burun boşluğunda enflamatuvar etki gösteren *Alternaria alternat* üzerinde inhibitör etki gösterdiği ortaya konmuştur (El-Seedi vd., 2020).

- *Antibakteriyel etkisi*

Bal arısı zehrinin antibakteriyel özellikleri hem total bal arısı zehri üzerinden hem de içeriğinde bulunan farklı bileşenler üzerinden araştırılmıştır. Fakat bal arısı zehrinin antibakteriyel etkisinin daha çok biyolojik zarları parçalama kapasitesi olduğu bilinen ana peptid melittinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Buna ek olarak melittin ile sinerjistik etki gösteren PLA2'de yüksek antimikrobiyal özellik göstermektedir (Abd El-Wahed, vd., 2018; Al-Ani, vd., 2015). Bu iki ana bileşene ek olarak bal arısı zehrinde görece yeni tespit edilen vitellogeninde antimikrobiyal peptid görevi görmektedir (Park, vd., 2018). Carpena, vd., (2020) ve El-Seedi, vd., (2020)'de ayrıntılı bir şekilde bildirildiği üzere total bal arısı zehri ve melittin, PLA2, secapin ya da vitellogenin gibi bazı bal arısı zehri bileşenleri *Bacillus subtilis*, *Enterococcus casseliflavus*, *Staphylococcus aureus* gibi Gram(+) bakteriler ve *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* gibi Gram(-) bakterilere karşı yüksek antibakteriyel etki gösterebilmektedir.

- *Antiviral etkisi*

Total bal arısı zehri ve bileşenleri; Herpes Simpleks (HSV), Respiratuvar Sinsitiyal İnfluenza A (A/PuertoRico/8/34), Enterovirüs-71 (EV-71), Veziküler Stomatit (VSV), influenza A alt tipi (H1N1) gibi zarflı ve zarfsız virüslere karşı yüksek antiviral aktiviteler göstermektedirler (Uddin, vd., 2016). Son zamanlarda çokça konuşulan farklı HPV (İnsan papilloma virüsü) tipleri rahim ağzı kanserinin oluşumuna sebep olan en yaygın ajan olarak kabul edilmektedir. Total bal arısı zehrinin in-vitro ve in-vivo olarak uygulanması sonucunda HPV virüslerinin E6/E7 proteinlerinin aşağı regülasyonu yoluyla servikal kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ortaya konmuştur (Kim, vd., 2015c). Melittin, virüs çoğalması, adsorpsiyonu ve penetrasyonunu ve konak hücrenin Na⁺ ve K⁺ pompalarını inhibe ederek Arenavirus Junin (JV) ve Herpes Simpleks Tipleri 1 (HSV-1) ve 2'ye (HSV-2) karşı antiviral etki göstermiştir (Baghian & Kousoulas, 1993; Albiol Matanic & Castilla, 2004). Farelerde patojenik H1N1 virüsünün öldürücü dozlarına karşı Melittinin antiviral etkisinin incelendiği bir çalışmada melittinin virüsün replikasyonunu

inhibe edebileceği ortaya konmuştur (Uddin, vd., 2016). Farklı HIV tiplerinde de melittin ve PLA2'nin farklı mekanizmalar yolu ile anti-viral etki gösterdiği tespit edilmiştir. 1998 yılında Wachinger ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada; melittinin viral gen ekspresyonunu baskılayarak insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1'in replikasyonunu engellediği ortaya konulmuştur (Wachinger, vd., 1998). Fernard, vd., (1999) yaptıkları bir çalışmada yılan ve arı zehrinden salgılanan PLA2'yi virüsün konak hücrelere girmesini engelleyen yeni bir HIV inhibitörü sınıfı olarak nitelendirmişlerdir. Daha sonra çalışmalarını genişleterek 2001 yılında arı zehrinden elde edilen PLA2'den türetilen bir peptidin, CXCR4 kemokin reseptörüyle etkileşim yoluyla T-hücre tropik HIV-1 suşlarının replikasyonunu engellediğini ortaya koymuşlardır (Fernard, vd., 2001). Melittin yüklü nanopartiküllerin farklı dozlarda VK2 vajinal epitel hücrelerine karşı test edildiği bir çalışmada. VK2 canlılığına dayanarak, melittin nanopartiküllerinin CXCR4 ve CCR5 tropik HIV-1 enfeksiyon özlüğünün önlenmesi amaçlı test yapılmıştır. Boş - melittin olmayan nanopartiküllerin ve melittin yüklü nanopartiküllerin CCR5 tropik HIV-1'i yakalama ölçümleri karşılaştırılarak, melittin yüklü nanopartiküllerin boş nanopartiküllerden daha fazla HIV-1 yakaladığını ortaya koymuşlardır. Buna ek olarak serbest melittin uygulaması genel hücre canlılığını olumsuz etkilerken nanopartikül ile yüklenmiş melittin uygulamasında hücre canlılığında olağan dışı bir azalma olmadığı gözlemlenmiştir (Hood, vd., 2013).

1.3.1.3. Bal Arısı Zehrinin Antienflamatuvar Aktivitesi

Bal arısı zehri içeriğindeki bileşenler incelendiğinde melittin, apamin ve fosfolipaz A2 antienflamatuvar etki açısından ön plana çıkmaktadır (Bava, vd., 2024).

Bal arısı zehrinin ana bileşeni olan melittinin nöro-enflamasyon, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), ateroskleroz ve karaciğer enflamasyonuna karşı antienflamatuvar etkisi farklı araştırmacılarca kanıtlanmıştır (Yang, vd., 2010; Kim, vd., 2011; Chung, vd., 2015; Cai, Lee & Yang, 2017). Melittinin antienflamatuvar etki mekanizmasının araştırıldığı çalışmalarda ise; TLR sistem aktivasyonunu inhibe ettiği ve bu sayede enflamatuvar sitokinlerin üretimini durdurduğu ortaya konmuştur (Kim, vd., 2015b). Ayrıca in-vivo yapılan bir çalışmada da melittinin, transkripsiyon faktörleri NF-kB ve AP-1'i değiştirerek anti-enflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Jeong, vd., 2015).

PLA2 incelendiğinde ise Foxp3+ Düzenleyici T Hücre İndükleyicisi olan PLA2' nin Parkinson Hastalığı Fare Modelinde Nöro-enflamatuvar Tepkileri Modüle Ederek

Dopaminerjik Nöronları koruduğu ortaya konulmuştur (Chung, vd., 2015).

PLA2, inflamatuvar etkilerini esas olarak, fosfolipitlerin sn-2 asil bağıntı tanıyarak ve katalitik olarak hidrolize ederek, prostaglandin ve arşidonik ve lizofosfatidik asitler de dahil olmak üzere diğer inflamatuvar mediyatörlerin biyosentezini indükleyerek gösterir (Welker, vd., 2011). Bal arısı zehrinden elde edilen Grup III PLA2'nin anti enflamatuvar etkileri incelendiğinde; fare astım modelinde Treg hücreleri yoluyla hava yolu iltihabı üzerinde koruyucu etki gösterdiği (Park, vd., 2015). ayrıca PLA2'nin organ toksisitesine karşı koruyucu etkilerinin IL-10 üretimi ve Treg hücre modülasyonu aracılığıyla gerçekleştiği ve bal arısı zehri immünoterapisinin Treg hücre popülasyonunu artırdığı ve alerjiye karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği ortaya konulmuştur (Pereira-Santos, vd., 2008; Kim, vd., 2014a; Kim, vd., 2015a; Caramalho, vd., 2015).

Bal arısı zehri içeriğinde bulunan apaminin mikrogial hücrelerde bulunan sodyum-potasyum kanallarını bloke etmesi sonucu anti-enflamatuvar etki gösterebildiği ileri sürülmektedir (Schlichter, vd., 2010). Apamin, Th2 ile ilişkili sitokinlerin inhibisyonu yoluyla inflamatuvar koşulları iyileştirir (Kim, vd., 2017). Ek olarak, apamin insan keratinositlerinde JAK/STAT ve NF-kB sinyal yollarının aktivasyonunu düzenler (Kim, vd., 2017). Tüm bu sonuçlar apaminin inflamatuvar durumları iyileştirerek atopik dermatit üzerinde terapötik bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Gu, Han & Park, 2020).

Total bal arısı zehri uygulamalarında ise zehrin egzama (atopik dermatit) tedavisinde topikal uygulamaması sonucunda anti-enflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Anti-inflamatuvar etki, IgE (İmmünglobulin E) seviyesinin, sitokin salınımının ve NF-kB (Nuclear Factor kappa B) ve MAPk (Mitojen aktif protein kinaz) aktivitelerinin azalmasıyla enflamatuvar yanıtın inhibisyonu yolu ile sağlanmıştır. Bu yanıtın azalması sonucunda da atopik dermatitin sebep olduğu cilt hasarını azalttığı ortaya konulmuştur (Lee, vd., 2020). Bal arısı zehrinin, vasküler demans hayvan modelinde bilateral karotis arter tıkanıklığı (BCCAO) kaynaklı nöroenflamasyondan kaynaklanan bilişsel işlev bozukluğuna ve nöroenflamasyona karşı nöroprotektif etkisi ortaya konulmuştur. Çalışma sonuçları bal arısı zehrinin bilişsel işlevi iyileştirebildiği ve demansla ilişkili nöroenflamasyonu azalttığı için etkili bir tamamlayıcı tedavi olduğunu ileri sürmüştür. (Cai, Lee & Yang, 2017). Gilcescu, vd., 2024 tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada da bal arısı zehri numunelerinin geniş biyoaktif potansiyeli ve anti-inflamatuvar potansiyeli termal protein denatürasyon inhibisyon testi ile ortaya konulmuştur.

1.3.1.4. Bal Arısı Zehrinin Nöroprotektif Aktivitesi

Nöronların yapısal veya fonksiyonel kaybı olarak tanımlanan hastalıklara nörodejeneratif hastalıklar adı verilmektedir. En bilinen örnekleri Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve multiple sclerosis (MS) hastalıklar verilebilir. Bu hastalıklar patofizyolojik çeşitlilik gösterir. Bazıları hafıza ve bilişsel bozukluklara neden olurken diğerleri kişinin hareket etme, konuşma ve nefes alma yeteneğini etkilemektedir (Gitler, Dhillon & Shorter, 2017).

Bal arısı zehri içeriğinde PLA2 ve apamin gibi nöroprotektif bileşenler bulunmaktadır (Mohammadi-Rad, Ghasemi & Aliomrani, 2019). Enflamasyon ve nöronal hastalıklar arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır ve bal arısı zehrinin anti-enflamatuvar özellikleri de aynı zamanda nöroprotektif özellikleri arasında sayılabilir (Carpena, vd., 2020).

Bal arısı zehri içeriğinde bulunan PLA2'nin mikrogial aktivasyonunu baskılama, antienflamatuvar ve anti-immun yanıtları sebebi ile nöroprotektif etki gösterebilmektedir (Chung, vd., 2012; Ye, vd., 2016).

PLA2' nin in-vivo deneyler ile de nöroprotektif etkileri çalışılmıştır. PLA2' nin intraperitoneal enjeksiyonunun farelerde lipopolisakkarit inhibisyonu ile oluşturulan Alzheimer hastalığı modelinde nükleer faktör Kappa-B yolu ile nöroprotektif Etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (Ham, vd., 2019).

Gene Ham, vd., (2019) tarafından PLA2' nin ve Lee, vd., (2014) tarafından melittinin nöro-enflamasyonu azaltmaya ve hafıza fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olabilecek NF-kB'nin inhibisyonuna sebep olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak PLA2 aktivitesinin dopaminerjik hücre kaybı seviyelerinde düşüşe sebep olduğu ortaya konmuştur (Kim, vd., 2019).

Bal arısı zehrinde kan beyin bariyerini geçebilen bilinen tek molekül apamindir. Apaminin nöroprotektif etkisinin araştırıldığı bir in-vivo çalışmada Parkinson hastalığı için MPTP/probenesid'in kronik fare modeli kullanılmış, total bal arısı zehrinin sürekli koruma sağladı fakat apaminin, yalnızca kısmen bir koruyucu etki gösterebildiği ortaya konmuştur (Alvarez-Fischer, vd., 2013). Multipl skleroz fare modelinde (C57BL/6) apaminin miyelinleşme süreci üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada apaminin kuprizon maruziyetinden sonra nörotoksositeye karşı koruyucu rolü ortaya konmuş ve apaminin, re-miyelinizasyon sürecine kıyasla miyelin azalmasını önlemede daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacılar apaminin iyileşme aşamasında

miyelinizasyonu artırmaktan ziyade mikrogliya hücrelerinin aktivasyonunu engellemedeki kritik rolünün altını çizmişlerdir (Mohammadi-Rad, Ghasemi & Aliomrani, 2019). Apaminin SH-SY5Y hücrelerinde ve sıçan embriyo primer mezensefalik nöronlarında 1-metil-4-fenil piridinyum (MPP+) aracılı nörotoksisiteyi etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı bir başka çalışmada apaminin Ca^{2+} aşırı yüklenmesi aracılı sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla dopaminerjik nöronlarının kaybını önleyebileceğini tespit etmişler ve yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar ile apaminin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde apaminin potansiyel kullanımının altını çizmişlerdir (Park, Jang & Park, 2022).

DeneySEL bir otoimmün ensefalomiyelit (EAE) Multiple sklerosis modelinde apamin uygulamasının aktive edilmiş T hücre popülasyonu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada farklı dozlarda apamin uygulamaları araştırılmıştır. 14 gün süre ile deri altından 50 µg/kg dozda uygulanan apaminin hem semptomların şiddetini hem de CD8+ hücrelerinin MSS'ye infiltrasyonunu azalttığı ortaya konulmuştur. Ayrıca miyelin yoğunluğunu arttırdığı belirlenmiştir. Araştırmacılar deney sonuçlarına istinaden apaminin otoimmün multiple sklerozis komplikasyonlarını azaltmada ve bağışıklığı düzenlemede kritik bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (Fattahi, Esmacil & Aliomrani, 2021). Bu özelliklerine ek olarak apaminin kan beyin bariyerini geçebilme özelliğinden dolayı akıllı ilaç sistemlerinde de kullanımına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Wu, vd., 2014).

1.3.1.5. Bal Arısı Zehrinin Antikanser Aktivitesi

Bal arısı zehrinin farklı kanser türlerine karşı antitümör etkisini ve bu etkilerin ana mekanizmalarını tespit etmek amacı ile bir çok bilim insanı farklı hücre hatlarında bilimsel çalışmalar yürütmüşlerdir (Gajski, Leonova & Sjakste, 2024).

Bal arısı zehrinin anti kanser etkisi proliferasyon ve büyüme inhibisyonu, hücre döngüsü değişiklikleri kaspazların aktivasyonu ve çeşitli kanser hücre ölüm mekanizmaları yoluyla hücre ölümünün indüklenmesi ile ilişkilidir. Bal arısı zehri ve ana bileşeni melittinin anti kanser etkisin en büyük etmeni olarak apoptotik kaskazın indüklenmesi gösterilebilir. Bu spesifik apoptoz, hücre zarının fenestre edilmesinin bir sonucu ya da bal arısı zehri bileşenlerinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik faktörler ile doğrudan etkileşime girmesi ve apoptoz sürecine etki etmesi ile de gerçekleşebilmektedir. Bal arısı zehrinin yapısında bulunan peptitlerin ve enzimlerin plazma zarıyla etkileşimi, zehrin en önemli anti kanser etkisidir (Gajski, Leonova & Sjakste, 2024).

Melittin anti-metastatik etkisi, apoptozu indüklemesi, tümör gelişimini durdurması ve hücre göçünü engellemesi gibi farklı anti kanser etkileri ile karaciğer kanseri (Liu, vd., 2008; Zhou, vd., 2013, Chen, vd., 2019), göğüs kanseri (Jeong, vd., 2014; Moghaddam,, vd., 2020), mide kanseri (Mahmoodzadeh, vd., 2015; Kong, vd., 2016), kolon kanseri (Saghi, vd., 2022), ovaryum kanseri (Jo, vd., 2012), prostat kanseri (Badawi, 2021) ve rahim ağzı kanseri (Kim, vd., 2020) gibi çeşitli insan kanser modellerinde umut vadeci sonuçlar ortaya koymuştur.

Tüm bu umut vadeden araştırmalar bal arısı zehrinin ve özellikle melittinin antikanser özelliğine vurgu yapmaktadır fakat bir negatif yön hem total bal arısı zehrinin hem de melittinin kanserli hücre ya da sağlıklı hücre ayırt etmeksizin tüm hücrelerde aynı yıkıcı etkiyi göstermesidir. Bu sebeple özellikle melittin üzerine nanopartiküller ile entegre akıllı tedavi yöntemleri üzerine araştırmalar sürdürülmektedir (Ağan & Kekeçoğlu, 2020). Nanopartiküllerin kanser tedavisinde kullanımına dair farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Çalışmalarda nanopartikül kullanımının amacı bir nano taşıyıcı ile melittin gibi sitolitik özellik gösteren peptitlerin toksisitelerini hedeflenen hücrelere güvenli bir şekilde iletebilme ve antikanser verimliliğini arttırabilme potansiyelidir (Huang vd., 2013). Melittin hücre zarını parçalayıcı etkisinden dolayı in-vivo uygulamalarda hemolitik etki gösterebilmektedir. Bu etkinin azaltılabilmesi adına hedef proteinlere odaklanan antikorlar ile bağlanan melittin formülasyonları çözüm olabilmektedir. Huang, vd., (2013)'ün yaptığı çalışmada R-melittinin lipid yapıdaki küçük nanopartiküllerde korunabildiğini ve R-melittinin damar içi enjeksiyonu ile tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya koymuşlardır. Melittinin lipid kapsüllenmiş (Lipobee) formülasyonunun hücre sitotoksikite deneyleri sonucunda kapsüle edilmemiş haline göre daha yüksek anti-kanser etki gösterdiği tespit edilmiştir (Misra, Ye, Kim & Pan, 2015). Meme kanseri hücre hattında nano partiküllerin kanser hücreleri üzerindeki etkilerini gösterme amaçlı gerçekleştirilen bir çalışmada grafen oksit, saf grafen ve elmas kullanılmıştır. Çalışma sonucunda melittin ve nano grafen oksit kombinasyonunun saf melittinden daha güçlü toksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Tüm kombinasyonlara melittin komplekslerin uygulamalarında saf melittine kıyasla nekroz seviyeleri tamamen ortadan kalmamakla birlikte azalmıştır (Daniluk, vd., 2019).

1.3.1.6. Bal Arısı Zehrinin Spesifik İmmünoterapik Etkisi

Spesifik imünoterapi; belirli alerjen dozlarının gene belirli bir süreç içerisinde arttırılarak deri altı yolu ile hastaya aktarılması olarak tanımlanır (Soltan-Alinejad, vd., 2022). Çoğu

alerjenin tedavisi gene alerjiden geçmektedir bu sebeple arı zehri alerjisi olan hastaların %95'inde arı zehri enjeksiyonları lokal ve sistemik anafilaktik reaksiyonları tedavi etme amaçlı kullanılmaktadır (Hunt, vd., 1978; Urbanek, vd., 1986). Fakat bazı durumlarda tedavi sırasında hastaların %20-40'ında yan etkiler oluşabilmektedir. Bu yan etkilerin ana kaynağı olarak Grup III PLA2 olarak gösterilmektedir. Bal arısı zehri PLA2'sinde üç farklı T-hücre epitopu (bir antijenin antikora ve B hücrelerine bağlanan kısmı) tanımlanmıştır (Müller, vd., 1998). Bal arısı zehri tedavisinde T hücresi tepkilerinde azalma oluşur ve bu durum Th1 ve Th2 tipi sitokin salgıları ve T hücresi çoğalmasını baskılar (Ozdemir, vd., 2011). Von-Garnier, vd., (2000) tarafından arı zehri immünoterapisinin araştırıldığı bir çalışmada PLA2'nin spesifik IgE antikorunu azalttığı, ancak anafilaktik reaksiyonları engelleyebilen immünoglobulin G2a'yı (IgG2a) artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca uzun süreli peptit bazlı immünoterapinin anafilaksiye karşı klinik koruma sağladığını ve alerjik hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olduğu ileri sürülmüştür.

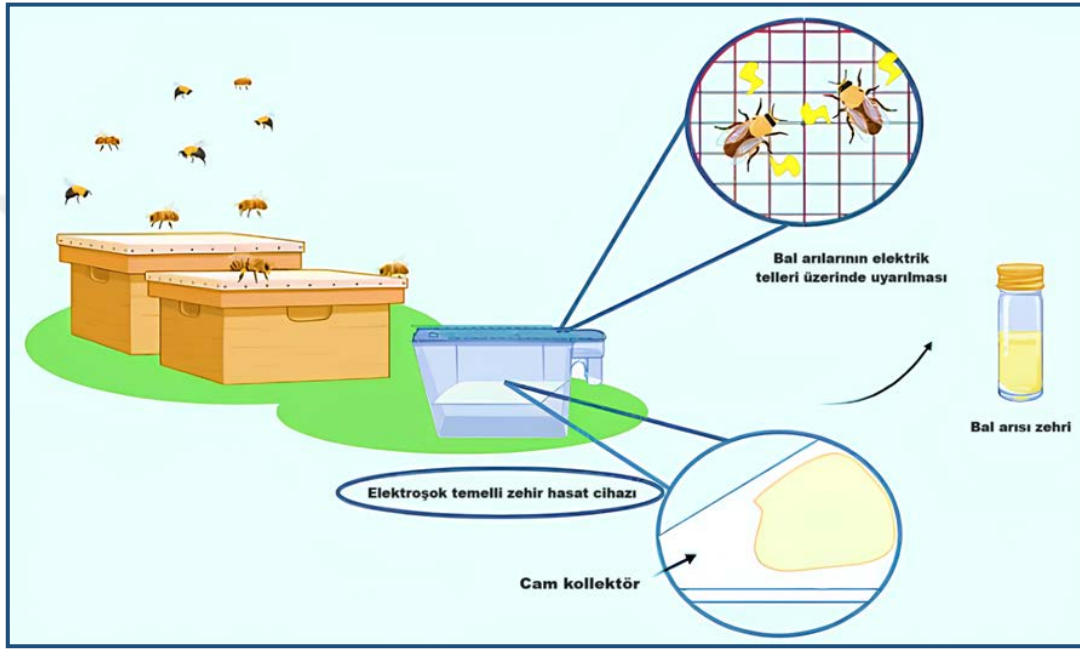
1.4. BAL ARISI ZEHİRİ İÇERİĞİNİ VE ÜRETİM MİKTARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bal arısı zehri içeriği ve miktarı arı ırkı, arı yaşı, lokasyon, besleme, hasat saati, depolama koşulları gibi hem koloni içi hem de koloni dışı birçok farklı faktörden etkilenebilmektedir (Çaprazlı & Kekeçoğlu, 2021).

1.4.1. Farklı Hasat Cihazlarının Etkisi

Bal arısı zehri üretiminde elektroşok yöntemi ilk olarak literatüre 1954 yılında Markovic & Molnar ile girmiştir. Üretilen ilk cihaz daha sonraki süreçlerde teknolojik olarak verimliliğin artırılması ve koloni sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinde minimize edilmesinde temel oluşturmuştur. İlk elektroşok hasat cihazı iki adet silindirden oluşan üzerinde elektrik iletme amacı ile tellerin bulunduğu kaba bir yapıdadır ve arıların sokacağı membran kısmı plastikten yapıldığından dolayı arıların iğnelerini çıkaramamasına ve bunun sonucunda koloni bireylerinde yüksek miktarda zayıyata sebep olunmuştur (Benton vd., 1963). Markovic & Molnar'ın 1954'te ortaya koydukları elektroşok temelli zehir hasat cihazı yeni nesil cihazların üretimine vesile olmuştur. Sırası ile farklı ülkelerde bilim insanları yeni cihazlar geliştirmeye başlamışlardır; 1983 yılında Fuji' de Miao, 1990 yılında Portekiz'de Nobre bunlara örnek gösterilebilir (Şekil 1.16).

Tüm bu çalışmalar arasında modern cihaz teknolojisi olarak 1963 yılında Benton tarafından geliştirilen cihaz bulunmaktadır. Bu cihaz üzerinde en çok çalışma yapılan, kullanılan ve geliştirilen cihazdır. Benton (1963) tarafından sunulan cihaz arıları öldürmeyecek elektrik akımında, teller arasında ve altında arıların sıkışmasını önleyecek aralıklarda ve iğne kayıplarını minimize edecek cam tablalar kullanılmıştır. Bilim insanları farklı cihaz modifikasyonları deneyerek en verimli ve sürdürülebilir cihaz modelini geliştirmek üzere bilimsel çalışmalar yapmışlardır.



Şekil 1.16. Elektroşok yöntemi (Carpena vd., 2020)

Mohanny (2015), Mısır’da üç farklı cihaz denemesi yapmış bunun sonucunda ortaya çıkan pozitif ve negatif sonuçları değerlendirmiştir. Farklı tablaların da kullanıldığı cihazlarda en yüksek verimin ayna materyali kullanılarak üretilen tablada ve en düşük verimin mavi cam kullanılarak yapılan tablolarda olduğu belirlenmiştir. Elde edilen miktarın yanı sıra ölüm oranlarının da değerlendirildiği çalışmada aynada daha yüksek ölüm oranı tespit edilirken en düşük oranın mavi cam da olduğu belirlenmiştir. Farklı frekansların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise arıların en çok tepki verdikleri frekansın 112 Hz olarak belirlenmiştir (Maulana vd., 2018). Genel literatür bilgisi değerlendirildiğinde optimum cihaz şartları olarak; 50-1000 Hz. uyarı frekansında, aktif uyarı süresi 3-6 sn., voltaj 12-30V aralığında ve 1 Amper olan paslanmaz teller arasında bulunması gereken mesafe 5 mm’dir (Rybak vd., 1995, Bogdanov 2016; Maulana vd., 2018).

Bal arısı zehri hasat cihazları üzerine yapılan güncel bir çalışmada Turan & Erkan, (2023) cihazda bulunan ve elektrik iletmek için kullanılan bakır, çelik ve pirinç tel alaşımlarında verdiği sonuçları araştırmışlardır. Çalışma sonucunda hasat cihazlarında kullanılan farklı iletkenlerin bal arısı zehri içeriğine etkisinin olmadığı, iletken tel farkının üretilen zehirde renk değişimine neden olduğu ortaya konulmuş. Buna ek olarak hasatlarda elde edilen miktarlar kıyaslandığında; pirinç iletken tel kullanılan grupların bakır ve alüminyum alaşım kullanılan gruplardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

1.4.2. Üretim Saatinin Etkisi

Bal arısı kolonilerinin gün içerisindeki dinamiklerinde içeride bulunan arı miktarı ve yaşı tarlacılık faaliyetleri sebebiyle değişiklik gösterebilmektedir. Bu sebeple farklı saatlerde yapılan bal arısı zehri hasatlarında hem zehir kompozisyonunda hem de miktarında farklılıklar gözlemlenmesi olağandır. Bu konu üzerine yapılan çalışmalar miktar açısından incelemeler yapan farklı araştırma makalelerini kapsamaktadır. Sanad & Mohanny (2013) en yüksek zehir hasat miktarının 0,166 g/gün olarak 16:00-18:00 saatleri arasında bulunduğunu, en düşük miktarın ise; 0,080 g/gün olarak 13:00-15:00 saatleri arasında bulunduğunu bildirmiştir. Nowar (2016) 19:00-21:00 saatleri arasında yapılan hasadın en verimli saat olduğunu, 15:00-17:00 saatleri arasının ise en düşük verimlilik elde edilen hasat saatleri olduğunu bildirmiştir. Genel olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde tüm koloninin içeride olduğu akşam saatlerinin en yüksek hasat verimini sağladığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar yalnızca hasat miktarını belirlemiştir. Çalışma ekibimiz tarafında yayımlanan ön çalışmada ise zehir içerik kompozisyonu araştırılmış farklı saatlerde yapılan hasatlar arasında istatistiki olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Kekekçoğlu vd.,2022).

1.4.3. Hasat Öncesinde Yapılan Beslemenin Etkisi

Bal arıları temel enerji ve gıda ham maddelerini sağlayabilmek adına çiçek ve böcek salgılarını kullanırlar. Bu ham maddelerden nektar fruktoz ve glikoz gibi basit şekerlerin ana kaynağıdır. Bal arıları nektarı karbonhidrat kaynağı olarak bal mumu salgılama, kova içi temizlik, yavru ve ergin arıların beslenmesi, petek örme, tarlacı arıların uçuşu gibi kovan içi-dışı faaliyetlerde kullanırlar. Nektarın içeriğinde bulunan sükroz, glukoz ve fruktoz enerji ihtiyacını karşılayan temel karbonhidratlardır (Nicolson & Thornburg, 2007). Çiçekli bitkilerin erkek üreme hücresi olan polen ise arıların temel protein kaynağıdır. Polenin kimyasal yapısı; proteinler, şekerler, lipidleri mineraller, lifler, amino

asitler, mineral tuzlar, vitaminler ve fenolik bileşiklerden oluşmaktadır dolayısı ile aynı zamanda bir mikro besin kaynağıdır (Özmen Özbakır & Alişiroğlu, 2019; Basualdo, vd., 2013; Campos vd., 2008; Bogdanov, 2017).

Bal arıları özel diyetleri aracılığı ile aldıkları besin maddelerini farklı fizyolojik aktiviteler ile enerjiye dönüştürür. Bal arılarının temel biyosentez ve besin depolama organı abdomeninde bulunan yağ dokudur (fat body). Yağ doku abdomen duvarına yayılan segmental yapıda ince hücre katmanlarından oluşur. Yağ dokunun segmental yapısı ile omurgalılarda bulunan karaciğer, dalak, pankreas ve yağ dokusu görevlerini üstlenebilir. Yağ dokuyu oluşturan hücreler karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin enerji metabolizmasına katılmasını sağlar. Tüm bu önemli görevlere ilaveten yağ doku endokrin düzenleme, sistemik bağışıklık, vitellogeniz ve antimikrobiyal peptitler (veya AMP'ler) adı verilen antimikrobiyal moleküllerin ana üretim yeri gibi çeşitli başka roller de üstlenmiştir (Arrese & Soulages, 2010). Yağ dokuda (fat body) üretilen antimikrobiyal peptitler arasında bal arısı zehri içeriğinde de karşımıza çıkan melittin de bulunmaktadır (Hejníková, vd., 2024). Yağ dokunun gelişimi ergin çıkıştan sonra işçi arıların yeterli miktarda ve kalitede protein (polen) tüketmelerine bağlıdır. Benzer şekilde sonbaharda polen tüketimiyle kışlayan işçi arılar iyi gelişmiş hipofaringeal bezlere ve yağ dokuya sahiptirler (Dade, 1962; Winston, 1987). Bal arılarının diyetlerindeki protein eksikliği immün sistemlerinin zayıflamasına neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada protein ile beslenen bal arılarının hem bireysel hem de sosyal immün yeteneğinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca polifloral polenin bal arılarının gelişimi için gerekli olan amino asit çeşitliliği bakımından ve esansiyel amino asitler yönünden protein kaynağı olarak daha verimli olduğu ve immün yeteneği arttırdığı belirlenmiştir (Alaux, vd., 2010). Doğal yapılarına aykırı ve yetersiz diyetler bal arılarının gastrointestinal sisteminin işleyişini sekteye uğratarak besinlerin emiliminin bozulmasına yol açar. Besinlerinin emiliminin bozulması ise bal arılarının fizyolojisini doğrudan etkileyerek ürün kalitesinde düşüslere sebep olabilir ve hatta bazı arı hastalıklarının gelişimini teşvik eder (Castelli vd., 2020). Bal arısı ürünleri temelde iki kategoriye ayrılır; 1. Arının kendisinin ürettiği ürünler (Erkek arı larvası, arı sütü, bal arısı zehri, bal mumu, ana arı larvası, apistotal), 2. Arının çevreden topladığı ürünler (bal, polen, propolis, perga) (Bargańska vd., 2016). Arının kendisinin ürettiği ürünlerde ham madde tamamıyla kendi ürünüdür ve çevreye dolaylı yoldan bağlıdır, arının çevreden topladığı ürünlerde ise ham madde bitki kaynaklıdır ve çevreye doğrudan bağlıdır. Ürün üretimini arttırmak amacı ile arıcılar arasında farklı besleme yöntemleri mevcuttur bunlardan en sık kullanılanı ise şeker şuruplarıdır. Bu

şerbetlerin kullanımının arı sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir (Frizzera, vd., 2020; DeGrandi Hoffman, vd., 2010)

Bal arısı zehri de arı sütü ve bal mumu gibi bir dış salgı bezi ürünüdür. Arı sütü üzerine yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi (Khalfan, vd., 2024) arı zehrinde de içerik beslenmeye bağlı değişiklikler gösterebilir. Bu sebeple kaliteli ve yüksek miktarda bal arısı zehri üretimi amacı ile bal arıları üzerinde birçok farklı diyet uygulamaları denenmiştir. Mısır'da yapılan bir çalışmada hasat tarihinden 10 gün önce arı poleni, soya fasulyesi ve bira mayası ile yapılan çalışmada farklı protein kaynaklarının zehri miktarına etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda en yüksek verim arı poleninde belirlenmiştir (Badawy vd., 2016). Başka bir çalışma kapsamında ise şeker şurubu ve polen ikamesi (pudra şekeri, toz maya ve soya fasulyesi unu karışımı) kullanılmış, polen ikamesinin zehir üretim miktarını arttırdığı belirlenmiştir ayrıca HPLC analizleri sonucunda elde edilen zehirlerde melittin, apamin ve PLA2 miktarlarını da arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca bal arısı kolonilerinin polen ikamesiyle beslenmesinin, işçi arılarında asidik bezin uzunluğu, asidik kesenin uzunluğu ve asidik kesenin genişliğinin sadece şeker şurubu ile beslenen gruba göre önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Nowar, 2016). *A. cerana*'da yapılan bir çalışmada zehir kompozisyonu üzerine farklı karbonhidrat ve protein kaynaklı takviyeler araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, zengin protein içerikli arı yeminin ve tamamlayıcı karbonhidrat diyetinin zehir kompozisyonu üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Maltoz ile beslenen arıların zehir içerikleri fruktoz ve glukoz ile beslenen kolonilerden daha yüksek bulunmuştur. Protein içerikli ek besleme yapılan arıların zehir kalitesi doğal beslenen ve sükroz ile beslenen arılardan daha yüksek bulunmuştur (Abusabbah vd., 2016). Hasan, vd., (2023) çalışmasında probiyotiklerin (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus brevis* ve *Bacillus clausii*) ve asitlendirici maddelerin (Laktik asit ve asetik asit) zehir ile ilişkili anatomik gelişimi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bal arıları (Polen + %50 (w/v) sakaroz ve damıtılmış suda *L. rhamnosus*) ve (Polen + %50 (w/v) sakaroz ve %2,91 asetik asitte *L. rhamnosus*) ile beslendiğinde iğne uzunluklarında önemli artışlar gözlenmiştir. Arılar (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz %2,99 laktik asitte), (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz %1,96 asetik asitte), (Polen + *L. brevis* %50 w/v sakaroz %2,99 laktik asitte) ile beslendiğinde iğne genişliğinde önemli artışlar gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, arılara (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz ve damıtılmış su), (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz ve %2,99 laktik asit), (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz ve %2,91 asetik asit), (Polen + *B. clausii* %50 w/v sakaroz ve %1,96 asetik asit), (Polen + *L. brevis* %50 w/v sakaroz ve damıtılmış su), (Polen + *L.*

brevis %50 w/v sakaroz ve %2,99 laktik asit), (Polen + *L. brevis* %50 w/v sakaroz ve %2,91 asetik asit) ve (Polen + *L. brevis* %50 w/v sakaroz ve %2,91 asetik asit) verildiğinde stilet genişliği de kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmıştır. Çalışma kapsamında incelenen diğer parametreler de de artışlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak organik asitler ve probiyotiklerle desteklenen beslemenin bal arılarında zehir ile ilişkili anatomik gelişimi arttırdığı tespit edilmiştir (Hasan, vd., 2023). *Apis mellifera carpatica* üzerine yapılan bir çalışma sonucunda ilkbaharda, probiyotik ürünler ve/veya uçucu yağlar eklenerek arı kolonilerine verilen şeker şuruplarının zehir üretim miktarını arttırdığını ortaya koymuşlardır. Çalışmada en yüksek miktarlar sırası ile; Colobiotic (2,2 g zehir), Oregano esansiyel yağı (2,1 g zehir) ve Laciun (2,1 g zehir) kullanan kovanlardan elde edilmiştir (Răşinar, vd., 2024).

1.4.4. Mevsimsel Değişim ve Lokasyon Etkisi

Bal arılarının çevre ile ilişkisini doğrudan etkileyen temel faktörlerden birisi mevsimsel değişimlerdir. Bal arıları bulundukları çevreye uyum sağlarken nektar ve polen akım dönemlerini takip ederler. Nektar ve polen akım dönemleri ise doğrudan mevsimsel değişimler ile ilişkilidir. Mevsimsel değişimlere bağlı gelişen nektar ve polen akım dönemleri ise dış salgı bezi ürünlerinin kalitesini ve miktarını etkileme potansiyeline sahiptir. Mevsimsel değişimlerin bal arısı zehri kompozisyonu ve miktarını inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Mısır'da yürütülen bir çalışma kapsamında en yüksek zehir miktarının ağustos ayında elde edildiği bildirilirken (Sanad & Mohanny, 2013) gene Mısır'da İtalyan arısı ile yapılan bir çalışmada en yüksek verimin mısır bitkisinin polen dönemi olan temmuz ayında olduğu belirlenmiştir (Nowar 2016). Gene Mısır'da farklı şehirlerde mevsimsel değişimin araştırıldığı çalışmada Nasr'da yürütülen çalışmada mayıs ayı en yüksek verimi gösterirken, Motobes'te en yüksek verim haziran ayında elde edilmiştir (Hussein vd., 2019). Araştırmacılar veri değerlendirmelerinde aynı sonuca varmış zehir miktarının polen ve nektar akımı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mevsimsel değişimlerin kompozisyon üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır; diseksiyon yöntemi ile zehir kesesinden doğrudan temin edilerek yapılan bir araştırma neticesinde serotonin miktarının temmuz ortasından en yüksek miktara ulaştığı tespit edilirken (Owen & Sloley, 1988), gene diseksiyon yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada melittin oranının nektar akım sezonu süresince farklılık gösterdiği tespit edilmiş, haziran başında en yüksek değerlerin elde edildiği belirtilmiştir (Owen & Praff, 1995). Elektroşok yöntemi ile hasat edilen zehir içeriklerini araştıran Rybak-

Chmielewska & Szczensna (2004) çalışmasında ise mevsimsel değişimlerin melittin miktarı üzerinde etkisi belirlenirken PLA2 ve apamin için bir değişiklik bildirmemişlerdir. Gene elektroşok yöntemi ile zehir hasadı yapılan bir başka çalışmada ise belirgin bir iklim parametresine bağlı olmaksızın zehir kompozisyonunun mevsimsel değişimlerden etkilendiğini belirlemişlerdir (Ferreira Junior vd. 2010). *A. m. anatoliaca* (Yığılca Ekotipi) ile elektroşok yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada ise mevsimsel değişimlerin melittin apamin ve PLA2' miktarı üzerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir (Kekeçoğlu, vd., 2022). Bu çalışma projemizin temel çalışması olup projemiz kapsamında iki yıllık veriler analiz edilmiş daha ayrıntılı bilgilere ulaşılmıştır.

Farklı lokasyonlarla ilgilide sınırlı sayıda makale karşılaştırma çalışması yapmıştır. *Apis mellifera carnica* ve *Apis mellifera ligustica* hibritleri ile Mısır'da Nasr ve Motobes şehirlerinde gerçekleştirilen çalışmada; Nasr Bölgesinde, en yüksek miktarın (99,9 mg / koloni) ile Mayıs ayında ve en az miktarın (11.1 mg / koloni) ile Ekim ayında; Motobes bölgesi koşullarında ise en yüksek arı zehri (102,5 mg / koloni) Haziran ayında ve en az miktarda arı zehrini (60,2 mg / koloni) ile Kasım ayı sonunda elde ettiklerini bildirmişlerdir. İçerik açısından aynı ırkın kullanıldığı spesifik deney düzeneğinde yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır (Hussein vd., 2019).

1.4.5. Depolama Koşullarının Etkisi

Zehir bileşenlerinin depolama şartlarına bağlı olarak azabileceği farklı zootksinlerde de gösterilmiştir (Topchiyeva, 2024). Zehir bileşenlerinin bozunmasında ana etken proteazların varlığına bağlı olarak otolizin gerçekleşmesidir. Araştırmacılar zehir bileşenlerindeki bozunma hızını indireyebilmek adına farklı yöntemler üzerine çalışmış ve en etkin yöntemin liyofilizasyon yöntemini olduğunu belirlemiştir (Krell, 1996; Ali, 2012; Graaf vd., 2020). Liyofilizasyon veya dondurarak kurutma yöntemi, düşük sıcaklık ve basınç altında ürünün yapısal bütünlüğüne zarar vermeden süblimasyonla içindeki donmuş suyun uzaklaştırılmasını sağlayan bir dehidrasyon işlemidir. Liyofilizasyon yöntemi Krell (1996) ve Ali (2012) tarafından bal arısı zehrini depolamanın en güvenli yolu olarak önerilmiştir. Liyofilizasyon yöntemi zehir içeriğinde bulunan ve oksidasyona sebep olan maddeleri zehir içeriğinden uzaklaştırdığı için zehri daha kararlı bir forma getirmektedir. Liyofilize arı zehrinde safsızlıkların tespit edilmesi daha kolay iken taşıması olasılığı görece daha azdır. Graaf vd., (2020) bal arısı zehrinin uygun depolama koşullarını; kuru zehir ve zehir ekstraktının hava geçirmez amber şişelerde -80°C' de

depolanmasını, liyofilize edilmiş zehir numunelerinin ise altı aya kadar -20°C'de veya bir yıla kadar -80°C'de dondurularak depolanması olarak bildirmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bal arısı zehrinin kalitesini ve apiterapötik değerini etkileyen ya da etkileyebilecek olan birçok kovan içi ve kovan dışı faktör bulunmaktadır. Bu çalışmada birden fazla faktör için ayrı ayrı deney düzeneği kurulmuştur. Çalışmalar 2021 Mart/ 2022 Ekim tarihleri arasında aktif sezonda sürdürülmüştür. Bu süre boyunca uygulama yapılan kolonilere herhangi başka bir uygulama yapılmamıştır. Hasat ayı farkı, besleme etkisi, hasat saati farkı ve cihaz farkı deneyleri Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi (DAGEM)'de bulunan *Apis mellifera anatoliaca* Yığılca ekotipi kolonileri ile yürütülmüştür (Şekil 2.1). Lokasyon farkı için ise gene DAGEM'e ait kolonilerden 10 tanesi Yığılca Kestane ormanı bölgesine taşınmıştır.



Şekil 17. A) Çalışma alanı DAGEM, Yığılca , B) Çalışma kovanları

2.1. KOLONİLERİN ÇALIŞMA İÇİN HAZIRLANMASI

Kolonilerin deney gruplarına ayrılması; DAGEM arılığında bulunan arı kolonileri kullanılarak deney grupları oluşturulmuştur. Deney başlangıcı öncesinde grupların ana arı ve koloni gücü bakımından eşit şartlarda olması sağlanmıştır. Tüm kolonilere çalışma öncesinde DAGEM damızlık kolonisinden Doolittle yöntemi ile üretilen kız kardeş analar verilmiştir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2020). Çalışma grupları ve araştırılan parametreler ile ilgili bilgiler Tablo 2.1' de verilmiştir.

Tablo 2.1. Çalışma grupları ve araştırılan parametreler.

Grup No	Grup Adı	Araştırılan parametre	Koloni Sayısı
1	“00:00-03:00” Hasadı / Hasat ayı	Hasat saatinin ve hasat ayının zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	7+1
2	“09:00-13:00” Hasadı / Hasat ayı	Hasat saatinin, hasat ayının zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	7+1
3	“13:30-16:30” Hasadı / Hasat ayı	Hasat saatinin, hasat ayı farkının zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	7+1
4	Protein ağırlıklı ek besleme (P4)	Protein ağırlıklı ek beslemenin zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	7+1
5	İçerisinde protein bulunmayan temel ürün (P1)	Ticari ürün karışımında protein içeriğinin etkisini anlayabilmek için kullanılan temel ürün	7+1
5	Şerbet ile besleme	Şerbet ile beslemenin zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	7+1
6	Cihaz farkı/ APİMAK Kovan üstü	Cihaz farkının kalite ve apiterapötik değere etkisi	7+1
7	Cihaz farkı/ ALMIŞLAR-I	Cihaz farkının kalite ve apiterapötik değere etkisi	7+1
8	Cihaz farkı/ UltraBee	Cihaz farkının kalite ve apiterapötik değere etkisi	7+1
9	Lokasyon- DAGEM Arılığ	Lokasyon farkının zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	10
10	Lokasyon-Yığılca Bal Ormanları	Lokasyon farkının zehrin kalitesi ve apiterapötik değerine etkisi	10

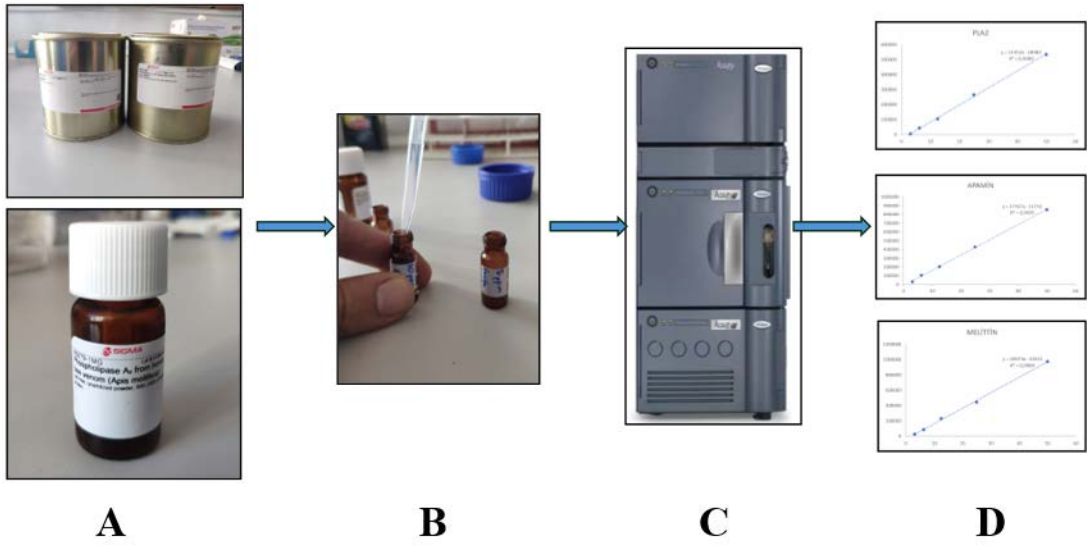
2.2. İÇERİK ANALİZLERİ

Nobel İlaç Firmasına ait ACQUITY UPLC H-Class PLUS System' model HPLC cihazı kullanılarak melittin, apamin, fosfolipaz A2 içeriği analiz edilmiştir. Her koloniden alınan numune tek örnek olarak üç tekrarlı analiz edilmiştir.

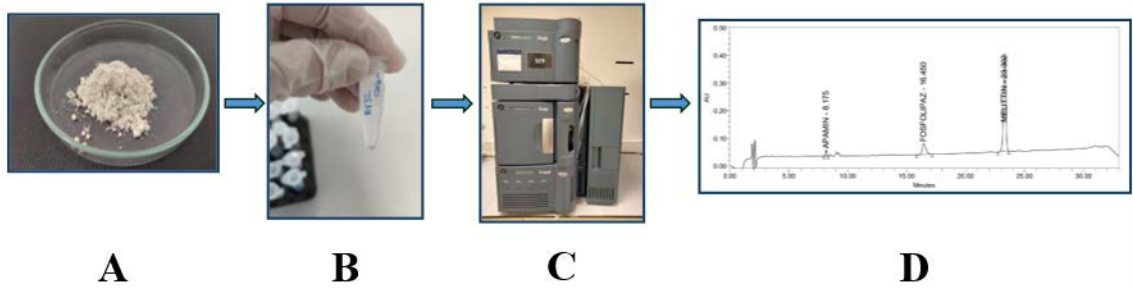
HPLC- UV analiz prosedürü olarak; C18 (150mmx4,6x5µm) kolon fırın sıcaklığı 25°C, akış hızı 1 ml/dk olup mobil faz olarak %0,1 TFA içeren su A fazı ve %0,1 TFA içeren asetonitril ve su (80:20) B fazı kullanılmıştır. Lineer gradiyent sistemde başlangıçta %95/%5 olan mobil fazlar 30. dakikada %20/80 olacak şekilde doğrusal olarak arttırılmıştır. Takip eden dakikadan itibaren kolonun tekrar şartlanması için başlangıç koşullarına dönülüp 33. dakikada analiz sonlandırılmıştır. Numune ve standart enjeksiyonları 20 µl olacak şekilde otomatik olarak yapılmıştır (Şekil 2.2 ve 2.3). UV dedektör 220 ve 280 nm dalga boylarına ayarlanıp pikler taranmıştır. Apamin, fosfolipaz A2 ve melittinin alıkonma zamanları belirlenmiştir. Miktar tayini validasyon parametreleri belirlenmiştir. (Samancı & Kekeçoğlu, 2019).

Geri kazanım için analiz sonuçları bilinen arı zehri numunesi üzerine 3 farklı konsantrasyonda (%3,125, %12,5, %50) standart madde eklenerek 3 tekrarlı olarak analiz edilmiş ve geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Tespit limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ) için tekrarlanabilirlik kriterini sağlayan en düşük konsantrasyon tespit edilerek bu konsantrasyonda hazırlanan standart çözeltisi 3 tekrarlı olarak analiz edilmiştir. Tekrarlanabilirlik koşullarına uyan sonuçların standart sapmalarından $LOD = \text{Konsantrasyon} \times 3 / (S/N)$ ve $LOQ = 10 \times \text{konsantrasyon} / (S/N)$ olarak hesaplanmıştır (Kokot & Matysiak, 2009; Bayraç & Camızcı, 2020). Tekrarlanabilirlik parametresi hesaplanması için zehir numunesi 10 tekrarlı olarak analiz edilmiş ve tekrarlı analizler için RSD değeri hesaplanmıştır.



Şekil 18. Apamin, melittin ve fosfolipaz A2 standartlarının farklı konsantrasyonlarda seyreltilmesi ve HPLC-UV cihazında kalibrasyon grafiğinin oluşturulması. A. Standartlar. B. Seyreltme prosedürü. C. Cihaza tanıma. D. Kalibrasyon grafiğinin çizilmesi.



Şekil 19. Zehir numunelerinde HPLC-UV analizi. A. Bal arısı zehri genel görünüm. B. Zehir numunesinin 5mg olarak tartılması. C. HPLC-UV analizinin yapılması. D. Zehir numunesi kromatogramı

2.3. BAL ARISI ZEHRİ HASADINDA KULLANILACAK OLAN METOTLAR

Bal arısı zehri DAGEM' e ait olan, literatürde tavsiye edilen standartlara uygun, iki adet arı zehri toplama cihazı kullanılarak hasat edilmiştir. Hasat için kovan içi toplama yöntemi kullanılmıştır her koloniye iki adet çerçeve yerleştirilmiştir. Arı zehri toplama cihazı kovan içerisinde 15 dk aktif çalıştırılmış sonrasında cihaz kapatılarak zehir kazıma işlemine geçilmiştir (Şekil 2.4 ve 2.5).

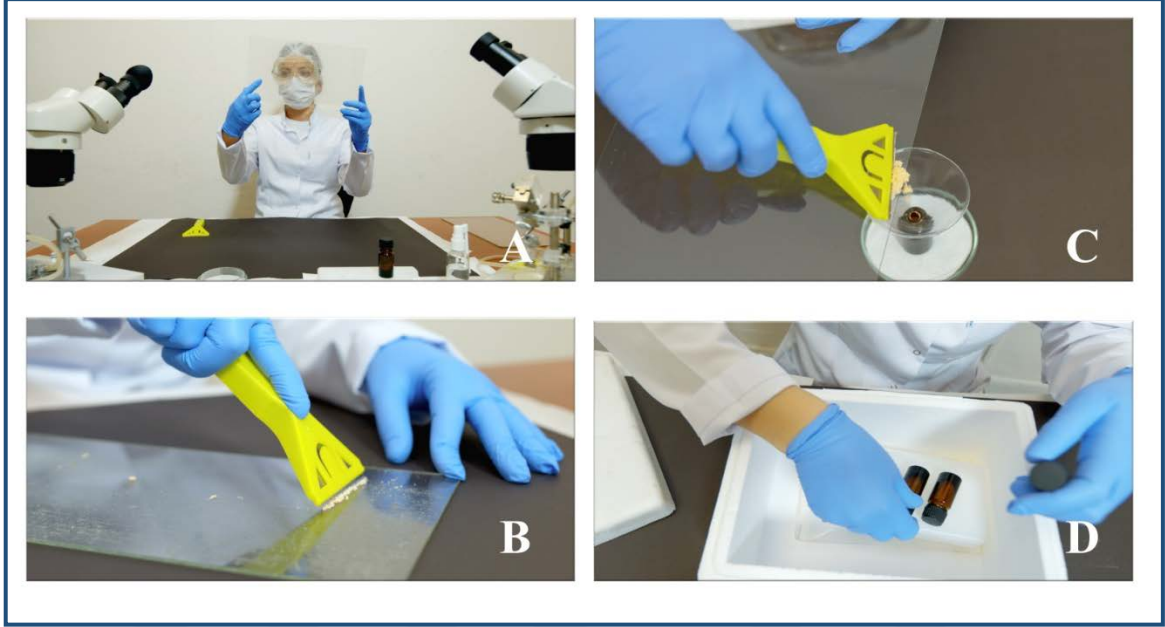


Şekil 20. Kovandan bal arısı zehri hasat aşamaları. A- Hasat cihazının cam tabla ile birlikte kovana yerleştirilmesi. B- Cihazın aktive edilmesi ve zehir hasadı. C-15 dk sonra zehir kaplı cam tablanın kovandan alımı.



Şekil 21. DAGEM arılığında zehir kazıma işlemi sırasında kullanılan zehir kazıma kiti malzemeleri. A- Amber renkli cam şişe ve gıdaya uygun tıpa, B- %70 alkol, C- Zehir toplama cam petri kabı D- Laboratuvar gözlüğü, E- Maske, F- Şişe gruplama paketi, G- Hassas terazi, H- Etiket ve kalem, I- Cam kazıma aleti, J- Eldiven

Zehir kazıma işlemi paslanmaz çelikten cam kazıma aleti kullanılarak yapılmış, her koloniden alınan zehir numunesi ayrı ayrı hassas terazi ile tartılmış ve amber renkli şişelere konularak analiz tarihine kadar -20 derecede muhafaza edilmiştir. Zehir hasadı prosedürü 15 günde bir olacak şekilde tekrarlanmıştır (Şekil 2.6) (Galuszka, 1972; Bogdanov, 2016).



Şekil 22. Bal arısı zehri kazıma işlemi. A- Kazıma alanının sterilizasyonu ve malzemelerin hazırlanması. B- Kazıma işlemi. C- Kazınan zehrin amber renkli cam şişeler içerisine aktarılması. D- Zehir numunelerinin soğuk zincirde aktarımı.

2.3.1. Hasat Ayı Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Hasat ayının zehrin kalitesi ve apiterapötik değeri üzerine etkisini araştırmak amacı ile DAGEM arılığında bulunan kovanlardan toplanan zehir numunelerinin sonuçları kullanılmıştır. Bu sayede iki yıl boyunca toplanan veriler SPSS ile analiz edilerek zehir bileşenleri (Melittin, Apamin, Fosfolipaz A2) ve hasat miktarı üzerine mevsimsel parametrelerin etkisi belirlenmiştir.

2.3.2. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Hasat saatinin zehrin kalitesi ve apiterapötik değeri üzerine etkisini araştırmak amacı ile DAGEM arılığında bulunan kovanlardan “09:00-13:00”, “13:30-16:30” ve “00:00-03:00” saatleri arasında hasat yapılmıştır. Bu sayede iki yıl boyunca toplanan veriler

SPSS ile analiz edilerek zehir bileşenleri (Melittin, Apamin, Fosfoloipaz A2) ve hasat miktarı üzerine hasat saatinin etkisi belirlenmiştir.

2.3.4. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

2.3.4.1. Kullanılan Yemlerin Seçimi ve Yemlerde İçerik Analizlerinin Yapılması

Besleme etkisinin araştırılması için üç farklı besleme uygulaması ve negatif kontrol grubu oluşturulmuştur. Besleme için kullanılan materyaller “Arı Kolonisinin Gelişimlerinin Desteklenmesi Amacıyla Sıvı Formda Proteinli, Probiyotik Katkılı Yenilikçi Arı Yemi ve Yemlik Ürünlerinin Geliştirilmesi” adlı EUREKA-TÜBİTAK/TEYDEP 1509 tarafından desteklenen Proje no: 9200117 numaralı İspanya, İtalya ve Türkiye ortaklığında yürütülen proje kapsamında geliştirilen yemlerden protein takviyeli ve probiyotik içerikli olan P4 ve base product (temel ürün) olan P1’in bal arısı zehri üretim miktarına ve içeriğine etkisi araştırılmıştır.

P1, P4 ve Şerbet olarak adlandırılan yemlerin içerik analizleri “Redo Analyzer Laboratuvarı” firması tarafından Tablo 2.2’de belirtilen standart metotlar kullanılarak hizmet alımı ile yapılmıştır. Yemlerde bulunan şeker içeriklerinin ayrıntılı analizi ise SBS BEE0 tarafından” DIN10758-HPLC” metoduna göre yapılmıştır.

Tablo 2.2. Yem içerik analizlerinde kullanılan analiz metotları ve cihazlar.

ANALİZ	Cihaz	Analiz metodu
Diyet Lifi %	Gravimetrik	Kit Metodu (Merck Dietary Fiber)
Enerji		FAO Food and Nutrition Paper 77 Food Energy, 2003
Kül %	Kül Fırını	Türk Standartları ve TKG Yönetmeliği ile İlgili Ürün Tebliği
Sindirilebilir Karbonhidrat %		FAO Food and Nutrition Paper 77 Food Energy, 2003
Toplam Karbonhidrat %		FAO Food and Nutrition Paper 77 Food Energy, 2003
Protein %	VAPODEST	GERHARDT APP. Nitrogen determination manual,2003
Rutubet %	Etüv	Türk Standartları ve TKG Yönetmeliği ile İlgili Ürün Tebliği
Şeker %		Titrimetrik
Tuz %		Titrimetrik
Yağ %	SOXTHERM	Gerhardt App. Guideline procedure of fat determination
Doymuş Yağ Asitleri g/100g	GC-FID	TGK 2014/53
Doymamış Yağ Asitler g/100g		TGK 2014/54

2.3.4.2. Yemlerin Kolonilere Uygulanması ve Zehir Hasadı

Kontrol grubuna besleme yapılmamış, besleme gruplarına ise zehir hasadından 10 gün önce her koloniye eşit miktarda (1000g) besleme yapılmıştır (Badawy vd., 2016). Bu çalışma neticesinde TÜBİTAK tarafından desteklenen EUREKA-TÜBİTAK / TEYDEB 1509, "Arı Kolonisinin Gelişimini Destekleyecek Yenilikçi Arı Yemi ve Sıvı Formda Protein ve Probiyotik Katkı Maddeleri İçeren Yem Ürünlerinin Geliştirilmesi" başlıklı "9200117" numaralı proje ürünlerinin farklı konseptte saha çalışmaları ortaya konulmuştur (Şekil 2.7). Ürünlerin yalnızca koloni performansına değil üretilen ürünün (bal arısı zehri) kalite ve miktarına etkisi de belirlenmiştir. Aşağıdaki tabloda uygulanan ek besleme içerikleri verilmiştir (Tablo 2.3). 15 gün ara ile gruplardan toplam 3 defa zehir hasadı yapılmıştır.

Tablo 2.3. Ek besleme içerikleri ve miktarı.

Ek besleme grubu	İçerik ve oran		Verilen yem miktarı
Şerbet Grubu	İçme Suyu (1:1)	Pancar Şekeri (1:1)	1000g
P1 grubu	75 *Brix Şurup (Base product)		1000g
P4 grubu	75 *Brix Şurup (Base product)	%2 Ham protein (Paket üzerinde belirtilen değer)	1000g

*Brix: Sulu bir çözeltideki çözünmüş şeker derecesi.



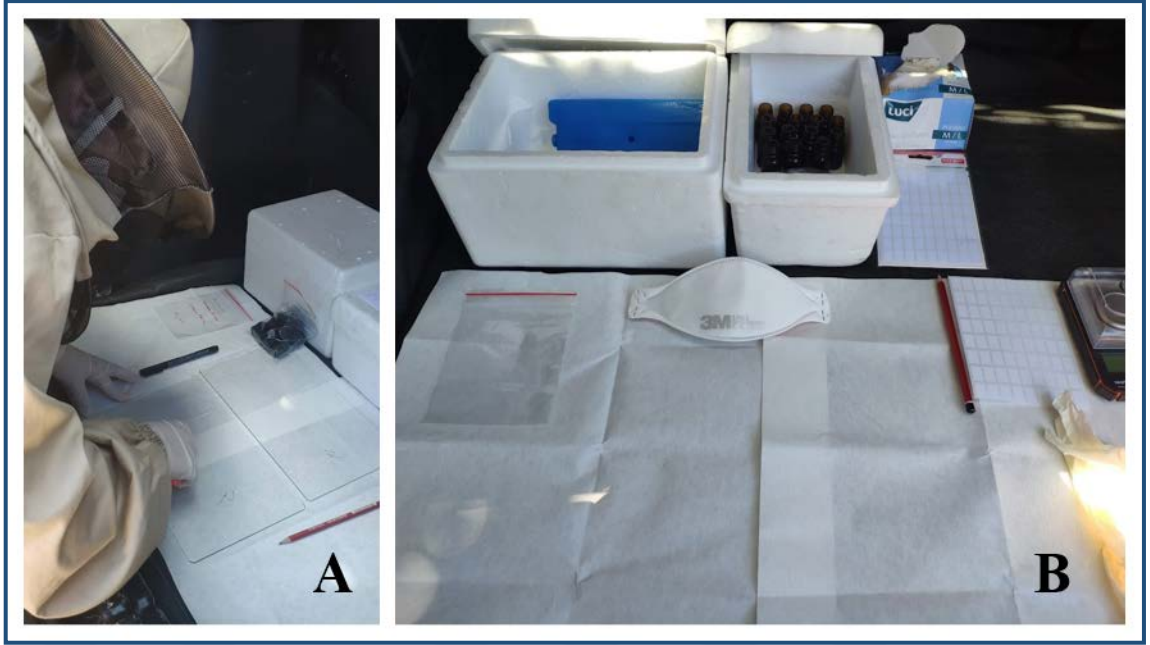
Şekil 23. Uygulanan yemler

2.3.5. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Lokasyon farkının etkisini araştırmak amacı ile arı ırkı etkisini ortadan kaldırmak için DAGEM arılığında bulunan Yıgılca arısı kolonilerinden ve gene DAGEM'e ait olan, Yıgılca kestane ormanında bulunan kolonilerden elde edilen veriler istatistiki olarak karşılaştırılmıştır (Şekil 2.8). Deney grupları 10 koloniden oluşturulmuştur. Kazıma işlemi sahada uygun ortam sağlanarak tamamlanmıştır (Şekil 2.9).



Şekil 24. Zehir hasadı yapılan lokasyonlar. A1: DAGEM Kestane ormanı arılık, A2: Lokasyonda bulunan Anadolu kestanesi (*Castanea sativa*) ormanları, B: DAGEM arılığı



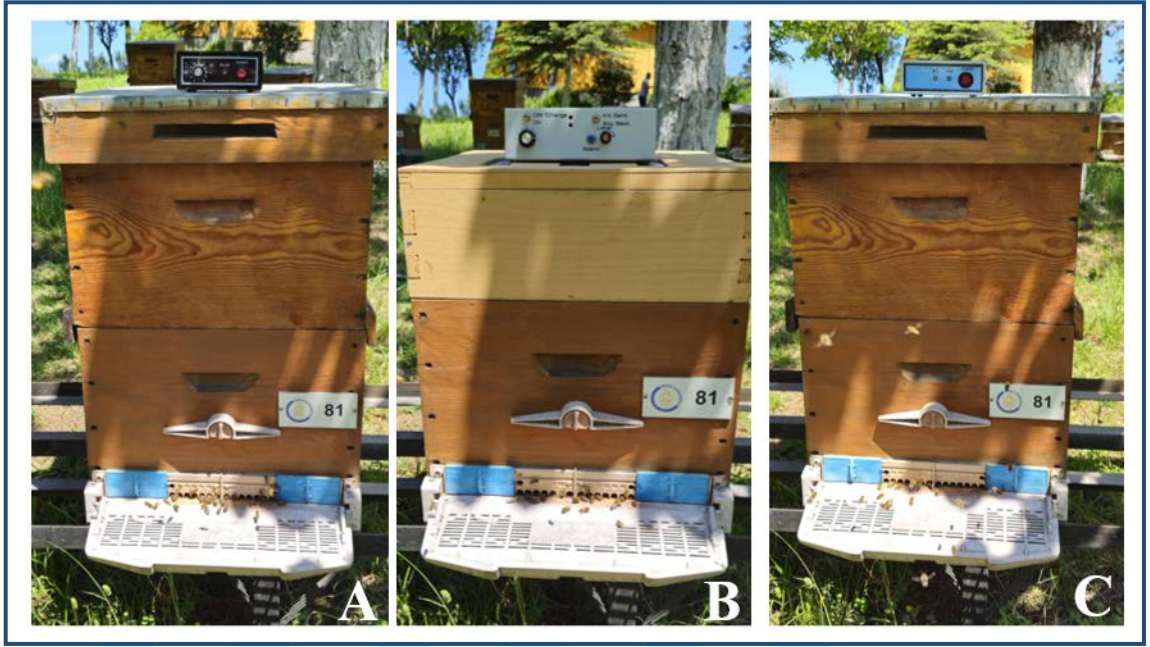
Şekil 25. Kestane ormanı lokasyonunda mobil zehir kazıma modülü görseli. A- Zehir kazıma operasyonu, B- Zehir kazıma kiti + soğuk zincir nakil malzemeleri (soğuk zincir taşıma kutusu ve buz aküleri)

2.3.6. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

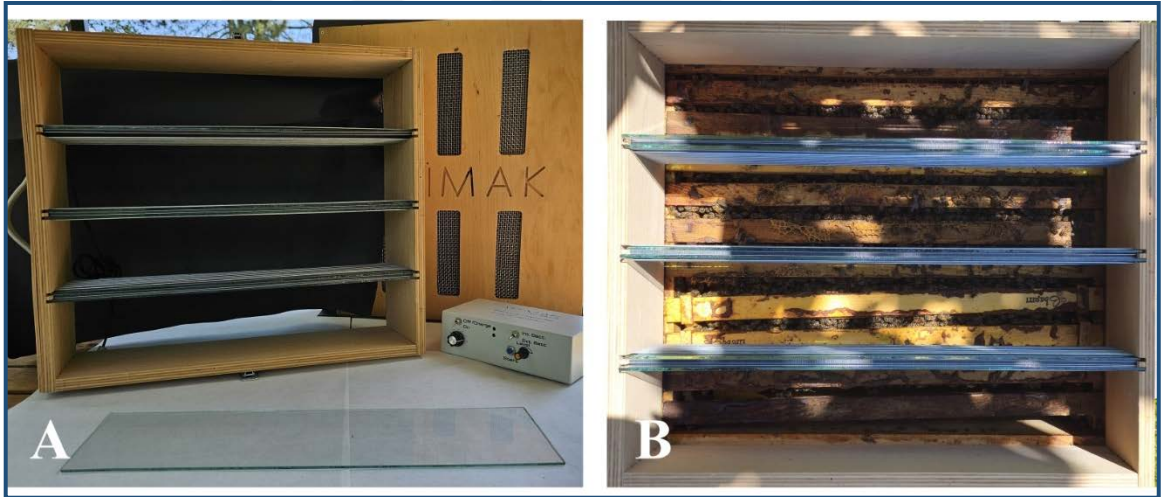
Cihaz farkının etkisini araştırmak amacı ile piyasada en çok kullanılan üç farklı yerli üretim arı zehri hasat cihazı kullanılmıştır (Şekil 2.10, 2.11, 2.12 ve 2.13; Tablo 2.4). Her deney grubu için 7+1 koloni kullanılmış, 15 günde bir 15 dk kovan içi uygulama yapılmıştır.

Tablo 2.4. Çalışmada kullanılan cihazlar ve özellikleri.

CİHAZ ADI	CİHAZ TİPİ	TEL ALAŞIMI	TEL KALINLIĞI	MİLİ AMPER	AKTİF PERİYOT	PASİF PERİYOT
AR-SUM APİMAK	KOVAN ÜSTÜ	GALVANİZ	1,6 mm	1	5 sn	5 sn
ULTRABEE ALMIŞLAR	KOVAN İÇİ	KROM	1,6 mm	360	3 sn	7 sn
ALMIŞLAR 1	KOVAN İÇİ	KROM	1,6 mm	180	3 sn	7 sn



Şekil 26. Çalışmada kullanılan cihazlar kovan dışı görünüşleri. A: Ultrabee kovan içi hasat cihazı, B: APİMAK kovan üstü hasat cihazı, C: Standart kovan içi hasat cihazı



Şekil 27. APİMAK cihaz hasat kiti ve kovan içinde görünümü. A. Apimак hasat kiti, B. Apimак kovan içinde görünümü.



Şekil 28. Ultrabee cihaz hasat kiti ve kovan içinde görünümü. A. Ultrabee hasat kiti, B. Ultrabee kovan içinde görünümü.



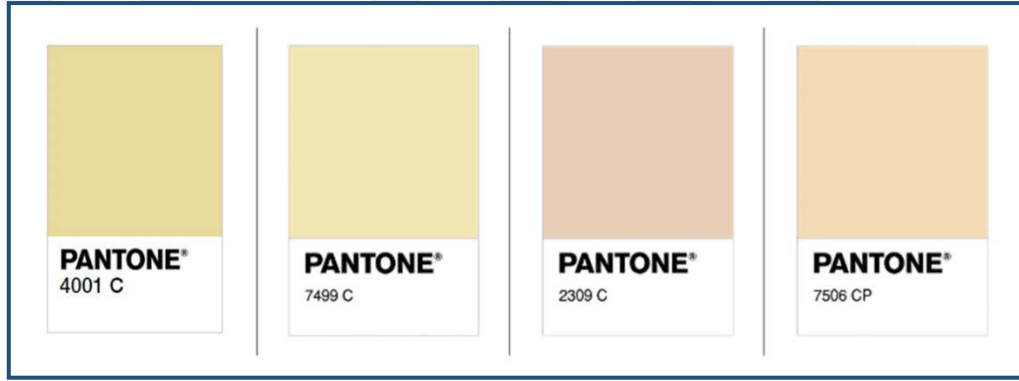
Şekil 29. ALMIŞLAR-I (MA) hasat kiti ve kovan içinde görünümü. A. Standart hasat kiti, B. MA kovan içinde görünümü.

2.3.7. Bal Arısı Zehri Numunelerinde Renk Analizi

Bal arısı zehri numunelerinin renk analizi 3200K gün ışığı altında Pantone renk skalası (Şekil, 2.14) kullanılarak tek bir kişi tarafından yapılmıştır. Bu renk skalasına göre her zehir numunesine renk kodu verilmiştir (TANUĞUR SAMANCI, 2020). (Şekil, 2.15)



Şekil 30. Zehirlerin renk analizinde kullanılan Pantone renk skalaları



Şekil 31. Zehir numunelerinde tespit edilen Pantone renk kodları

2.3.8. İstatistikî Analizler

İstatistikî analizlerde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Hasat ayı, besleme farkı ve hasat saati grupları arasındaki istatistikî farklılıklar normallik testleri sonrasında Oneway ANOVA ile belirlenmiştir. Ayrıntılı karşılaştırma için ise Tukey analizi kullanılmıştır. Student T test ise Lokasyon farkı ve Hasat Yılı farkı verilerinde kullanılmıştır. Renk analizleri ve iklimsel şartların etkisini araştırmak amacı ile korelasyon testleri yapılmıştır. Tüm verilerde p değeri önem düzeyi; * $p < 0,005$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$, **** $p = 0,000$ ” olarak yorumlanmıştır.

3. SONUÇLAR

3.1. HPLC-UV Metot Validasyon Sonuçları

Standart karışım kromatogramı oluşturularak ve kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 3.1, 3.2, 3.3) hesaplama formülasyonu ile yüzde içerik miktarları tespit edilmiştir. Numune kromatogramı örneği Şekil 3.4’te sunulmuştur.

Tekrarlanabilirlik parametresi hesaplanması için zehir numunesi 10 tekrarlı olarak analiz edilmiş ve tekrarlı analizler için RSD değeri hesaplanmıştır. Ayrıntılı sonuçlar Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. RSD tayin tablosu

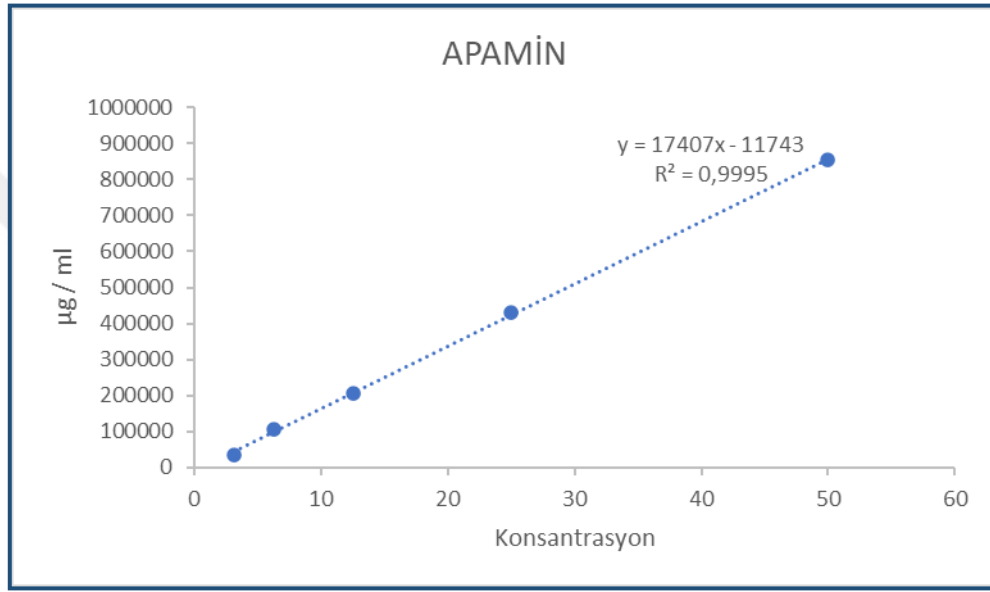
Analit	Apamin	PLA2	Melittin
% Ortalama	1,92	18,54	42,66
% Minimum değer	1,91	18,50	42,61
% Maksimum değer	1,94	18,70	42,72
SD	0,011	0,06	0,04
RSD	0,55	0,30	0,08

Geri kazanım hesaplamaları için analiz sonuçları bilinen bir bal arısı zehri numunesi üzerine 3 farklı konsantrasyonda (%3,125, %12,5, %50) standart madde eklenerek 4 tekrarlı olarak analiz edilmiş ve geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan geri kazanım değerleri %92-%105 aralığında ve uygun değerlerde bulunmuştur.

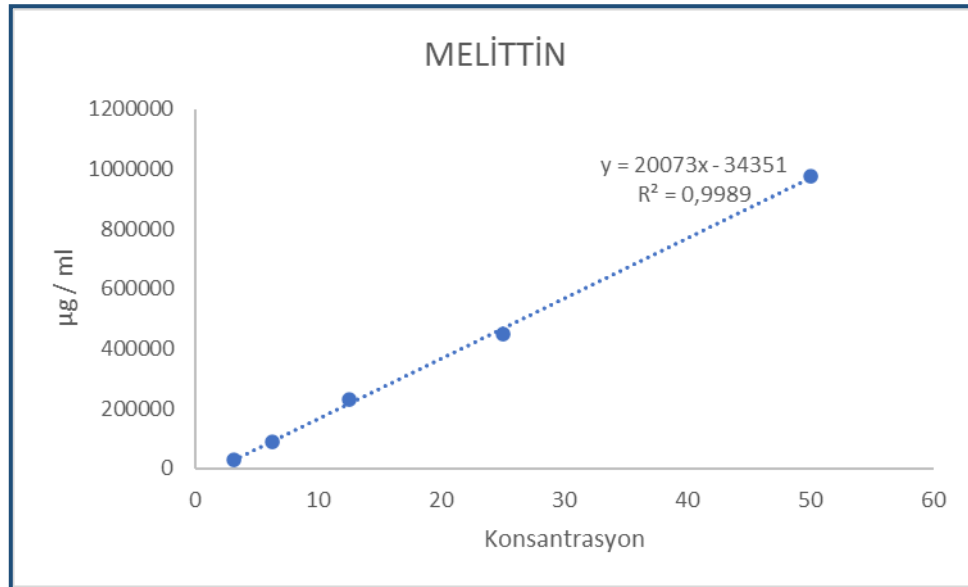
Tespit limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ) için tekrarlanabilirlik kriterini sağlayan en düşük konsantrasyon tespit edilerek bu konsantrasyonda hazırlanan standart çözeltisi 10 tekrarlı olarak analiz edilmiştir. Tekrarlanabilirlik koşullarına uyan sonuçların standart sapmalarından $LOD = \text{Konsantrasyon} \times 3 / (S/N)$ ve $LOQ = 10 \times \text{konsantrasyon} / (S/N)$ olarak hesaplanmış ve Tablo 3.2’te ayrıntıları ile sunulmuştur (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Analitler için LOD ve LOQ hesaplamaları

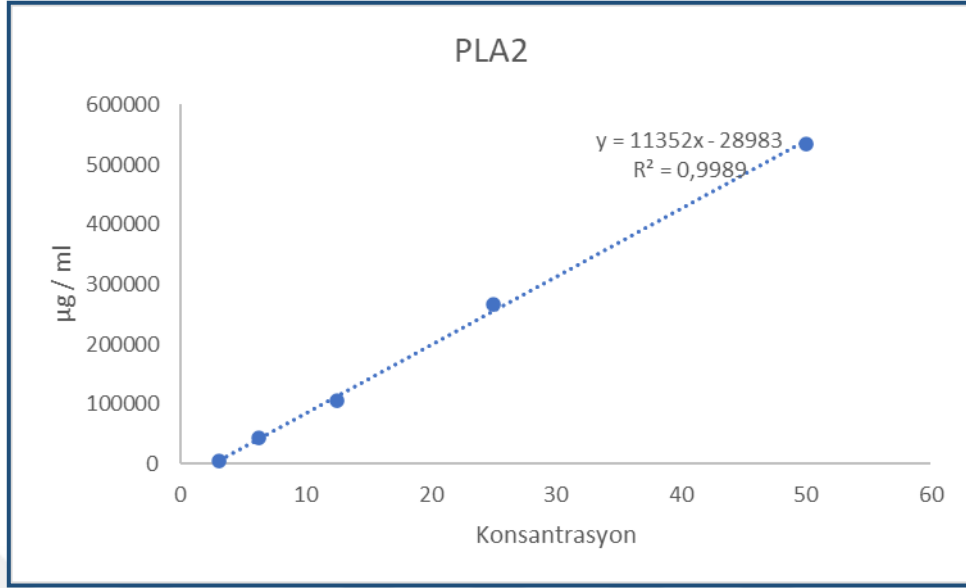
ANALİT	S/N	STD. KONSANTRASY ONU (mg/ml)	LOD (MG/ML)	LOQ (MG/ML)	LOQ PPM	R ²
MELİTTİ N	91,5400	0,1	0,0033	0,0098	9,8318	0,9989
PLA2	80,0810	0,1	0,0037	0,0112	11,2386	0,9989
APAMİN	214,6240	0,1	0,0014	0,0042	4,1934	0,9995



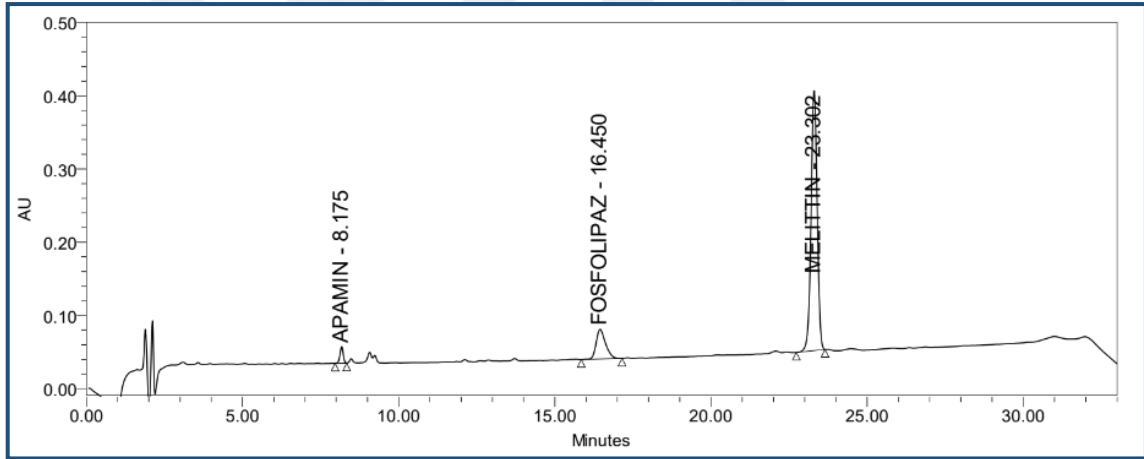
Şekil 32. Apamin kalibrasyon Grafiği. *konsantrasyonlar µg / ml (ppm) cinsinden verilmiştir.



Şekil 33. Melittin kalibrasyon Grafiği. *konsantrasyonlar µg / ml (ppm) cinsinden verilmiştir.



Şekil 34. PLA2 kalibrasyon Grafiği. *konsantrasyonlar µg / ml (ppm) cinsinden verilmiştir.



Şekil 35. Örnek numune (KÜ-86/ I) HPLC-UV kromatogramı ve “Alikonma zamanı” verileri.

3.2. Hasat Ayı Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu ve Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

Hasat ayı farkının hasat miktarı ve zehir kompozisyonu üzerine etkisini araştırmak amacı ile 2021 Temmuz-Eylül ve 2022 Haziran-Eylül tarihleri arasında arazi çalışmaları yapılmıştır. Hasat ayı farkı çalışma verileri içerisinde saat farkı verileri de bulunmaktadır. 2021 yılında 120 ve 2022 yılında 139 numune olmak üzere toplam 259 numune hasat edilmiş ve tartılmıştır. 5mg dan düşük olan numuneler HPLC analizi için yeterli miktarı sağlayamadıklarından içerik analizine dahil edilememiştir.

3.2.1. Hasat Ayının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

Hasat ayının bal arısı zehri kompozisyonu üzerindeki etkisinin araştırılması amacı ile 2021 yılında 120 ve 2022 yılında 139 numune olmak üzere toplam 259 numune hasat edilmiş ve tartılmıştır.

3.2.1.1. 2021 Yılı Hasat Miktarı Verileri

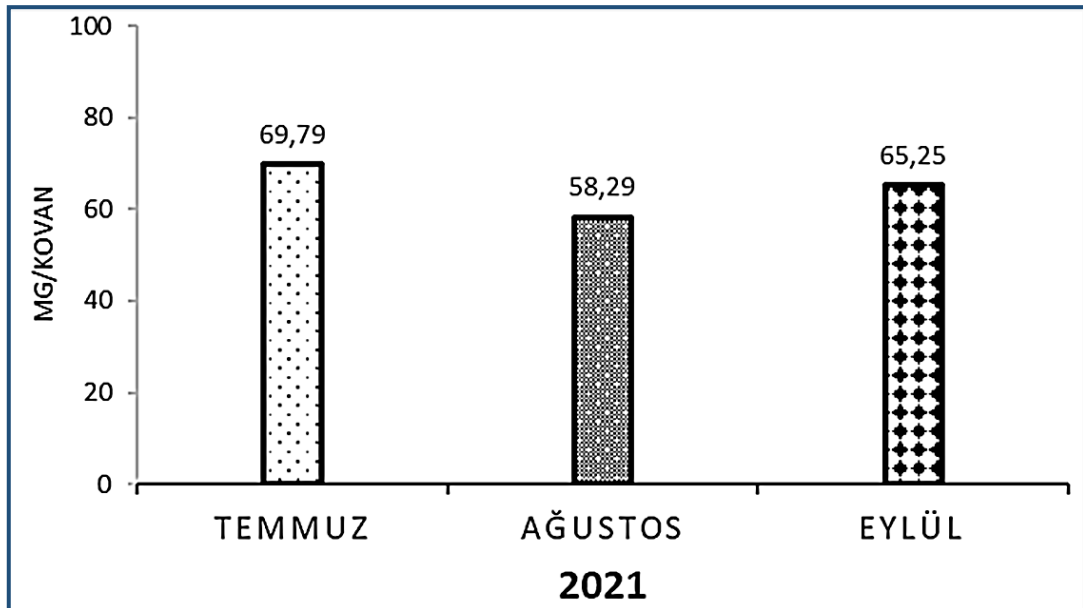
2021 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.3'te ayrıntıları ile verilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama hasat miktarı 69,79 mg/kovan olarak temmuz ayında en düşük hasat miktarı ise 58,29 mg/kovan ile ağustos ayında tespit edilmiştir. Genel ortalama bakıldığında ise ortalama hasat miktarı 2021 yılı için 65,67 mg/kovan olarak belirlenmiştir. (Şekil 3.5, Tablo, 3.3).

Tablo 3.3. 2021 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

Hasat Ayı	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
Temmuz	48	69,79	5,18	16	150
Ağustos	24	58,29	5,34	8	108,9
Eylül	48	65,25	4,02	18	141
2021 yılı total	120	65,67	2,84	8	150

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (p:0,334, f:1,107).



Şekil 36. 2021 yılında aylara göre ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması

3.2.1.2. 2022 Yılı Hasat Miktarı Verileri

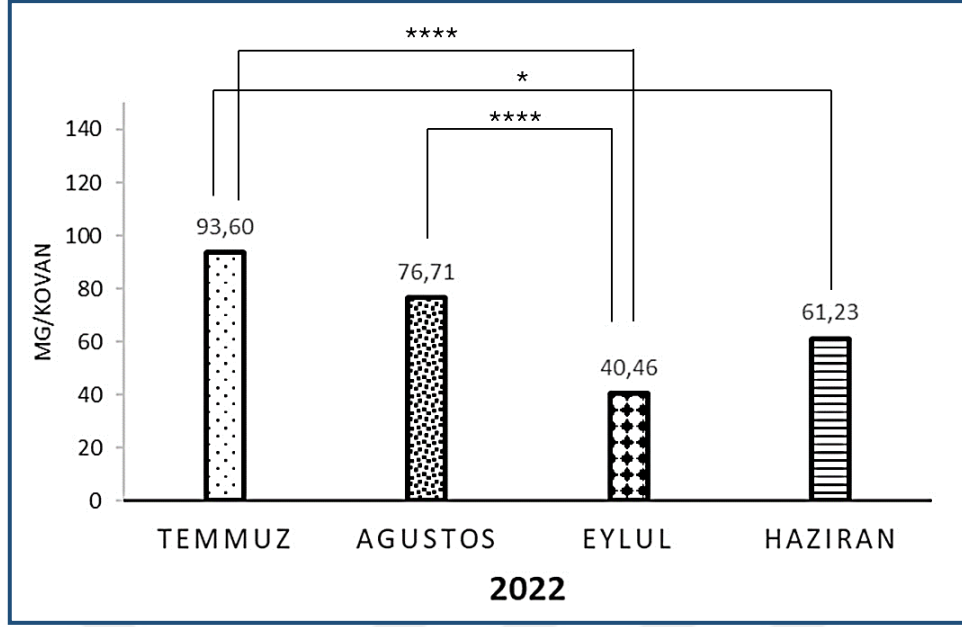
2022 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.4'te ayrıntıları ile verilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama hasat miktarı 93,60 mg/kovan olarak temmuz ayında en düşük hasat miktarı ise 40,46 mg/kovan ile eylül ayında tespit edilmiştir. Genel ortalamaya bakıldığında ise ortalama hasat miktarı 2022 yılı için 70,36 mg/kovan olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.4. 2022 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve ortalama hasat miktarı.

Hasat Ayı	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
HAZİRAN	22	61,23	6,25	13	120
TEMMUZ	43	93,60	6,30	6	200
AGUSTOS	39	76,71	5,71	25	170
EYLÜL	35	40,46	3,03	10	73
2022 yılı total	139	70,36	3,28	6	200

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (p:0,000, f:1,501). Ayrıntılı karşılaştırma analizi sonucunda (Tukey HSD) eylül ayı ile temmuz (p:0,000) ve ağustos (p:0,000) ayları arasında istatistiki olarak farklılık bulunurken haziran ayı ile yalnızca temmuz ayı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p:0,002). Temmuz ile ağustos ayları arasında (p: 0,103) ve eylül ile haziran ayları arasında (p: 0,104) istatistiksi olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 3.6).



Şekil 37. 2022 yılında aylara göre ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.

*p<0,005, **p<0,001, ***p<0,0001, ****p=0,000

3.2.2. HASAT AYININ BAL ARISI ZEHRİ KOMPOZİSYONU ÜZERİNE ETKİSİ

3.2.2.1. 2021 Yılı Zehir Kompozisyonunun Hasat Aylarına Göre Değişimi

2021 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.5'te ayrıntıları ile verilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama apamin içeriği % 1,96 ile Ağustos ayında tespit edilirken en düşük içerik % 1,67 ile Eylül ayında tespit edilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama melittin içeriği % 47,84 ile Ağustos ayında tespit edilirken en düşük içerik % 41,16 ile Eylül ayında tespit edilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama PLA2 içeriği ise % 15,96 ile Temmuz ayında tespit edilirken en düşük içerik % 11,54 ile Eylül ayında tespit edilmiştir.

Tablo 3.5. 2021 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.

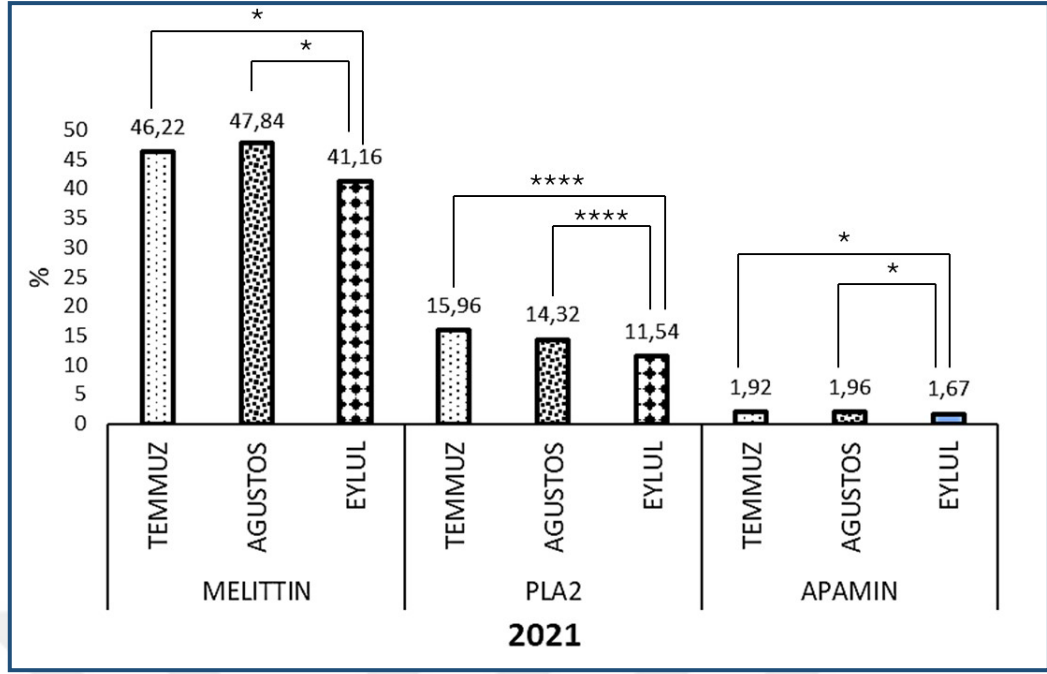
İçerik	Hasat Ayı	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
Apamin	Temmuz	47	1,92	0,04	1,45	2,78
	Ağustos	24	1,96	0,03	1,74	2,30
	Eylül	44	1,67	0,09	0,81	2,67
Melittin	Temmuz	47	46,22	1,12	34,23	71,76
	Ağustos	24	47,84	0,61	42,54	54,54
	Eylül	44	41,16	2,02	22,12	70,93
PLA2	Temmuz	47	15,96	0,48	11,02	28,18
	Ağustos	24	14,32	0,33	12,56	17,65
	Eylül	44	11,54	0,41	7,06	17,60

*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden değeri.

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında PLA2 içeriği açısından istatistiki olarak yüksek anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıntılı karşılaştırma analizi sonucunda (Tukey HSD) apamin içeriği değerlendirildiğinde eylül ayı ile ağustos ayı ($p:0,020$) ve temmuz ayı ($p:0,039$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunurken ağustos ve temmuz ayları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,924$).

Melittin içeriği değerlendirildiğinde eylül ayı ile ağustos ayı ($p:0,021$) ve temmuz ayı ($p:0,039$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunurken ağustos ve temmuz ayları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,785$).

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde eylül ayı ile ağustos ayı ($p:0,000$) ve temmuz ayı ($p:0,000$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunurken ağustos ve temmuz ayları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,054$) (Şekil 3.7).



Şekil 38. 2021 yılında hasat ayının etken madde kompozisyonu üzerine etkisi. * $p < 0,005$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$, **** $p = 0,000$

3.2.2.2. 2022 Yılı Zehir Kompozisyonunun Hasat Aylarına Göre Değişimi

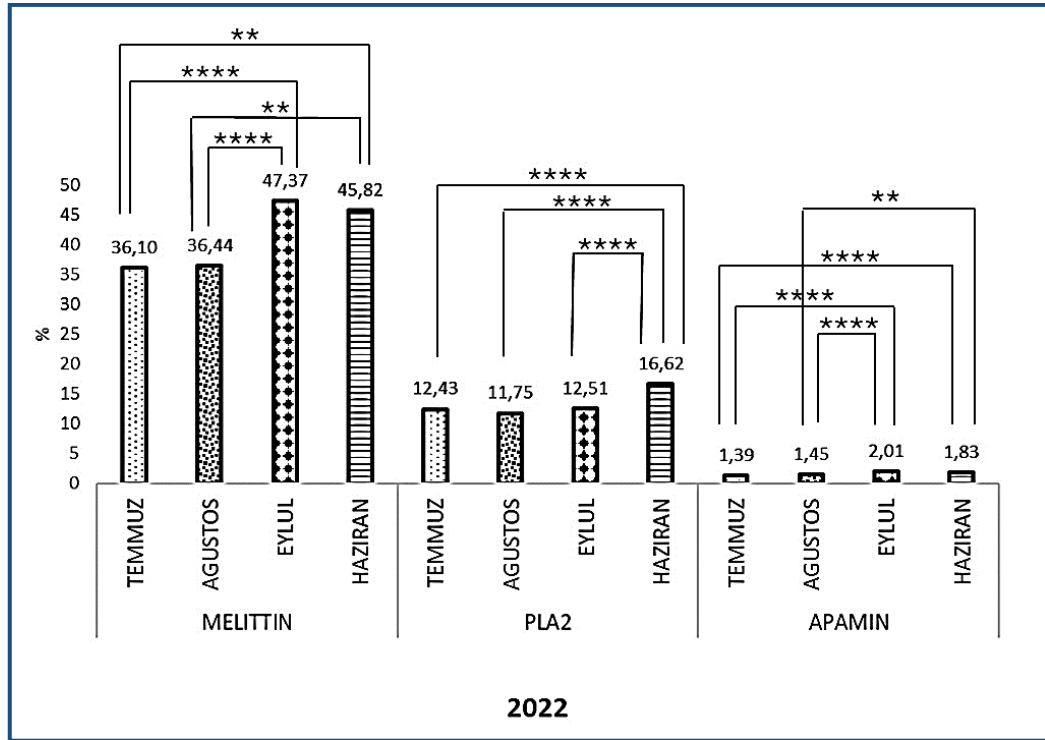
2022 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.6'da ayrıntıları ile verilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama apamin içeriği % 2,01 ile Eylül ayında tespit edilirken en düşük içerik % 1,39 ile Temmuz ayında tespit edilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama melittin içeriği % 47,37 ile eylül ayında tespit edilirken en düşük içerik % 36,10 ile temmuz ayında tespit edilmiştir. Aylar arasında en yüksek ortalama PLA2 içeriği ise % 16,62 ile haziran ayında tespit edilirken en düşük içerik % 11,75 ile ağustos ayında tespit edilmiştir.

Tablo 5. 2022 yılında aylara göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.

İçerik	Hasat Ayı	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
Apamin	Haziran	23	1,83	0,02	1,63	2,08
	Temmuz	43	1,39	0,08	0,76	2,15
	Ağustos	37	1,45	0,09	0,67	2,25
	Eylül	34	2,01	0,04	1,57	2,34
Melittin	Haziran	23	45,82	0,69	40,27	52,95
	Temmuz	43	36,10	1,75	20,19	54,89
	Ağustos	37	36,44	2,07	17,90	59,20
	Eylül	34	47,37	0,57	42,01	55,69
PLA2	Haziran	23	16,62	0,42	13,24	20,45
	Temmuz	43	12,43	0,54	7,21	20,65
	Ağustos	37	11,75	0,62	5,57	18,35
	Eylül	34	12,51	0,25	9,38	16,84

*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden değeri.

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında apamin içeriği açısından (p:0,000, f:4,475), melittin içeriği açısından (p:0,000, f:3,877) ve PLA2 içeriği açısından (p:0,000, f:4,806), istatistiki olarak yüksek anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Şekil 3.8).



Şekil 39. 2022 yılında hasat ayının etken madde kompozisyonu üzerine etkisi.

*p<0,005, **p<0,001, ***p<0,0001, ****p=0,000

Ayrıntılı karşılaştırma analizi sonucunda (Tukey HSD) apamin içeriği değerlendirildiğinde eylül ayı ile ağustos ayı ($p:0,000$) ve temmuz ayı ($p:0,000$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ağustos ayı ile haziran ayı arasında da ($p:0,004$) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Temmuz ve haziran ayları arasında ($p:0,000$) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Temmuz ve ağustos ($p:0,919$) ve Haziran ve eylül ($p:0,370$) ayları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmemiştir.

Melittin içeriği değerlendirildiğinde eylül ayı ile ağustos ayı ($p:0,000$) ve temmuz ayı ($p:0,000$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Temmuz ayı ile haziran ayı arasında da ($p:0,001$) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ağustos ayı ile haziran ayı arasında da ($p:0,001$) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Temmuz ve ağustos ($p:0,998$) ve Haziran ve eylül ($p:0,929$) ayları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmemiştir.

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde haziran ayı ile temmuz ayı ($p:0,000$) ve ağustos ayı ($p:0,000$) ve eylül ayı ($p:0,000$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Temmuz, ağustos ve eylül ayları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

3.3. HASAT SAATİNİN BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

3.3.1. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

Farklı hasat saatlerinin bal arısı zehri kompozisyonuna etkisinin araştırılması amacı ile 2021 ve 2022 yıllarında belirli saat aralıklarında hasat yapılmıştır. 2021 yılında sabah hasadında (09:00-13:00), öğlen hasadında (13:30-16:30) ve gece hasadında (00:00-03:00) 40'ar numune olmak üzere toplam 120 toplanmıştır. 2022 yılında sabah hasadında (09:00-13:00) 51 numune, öğlen hasadında (13:30-16:30) 43 numune ve gece hasadında (00:00-03:00) 45 numune olmak üzere toplam 139 toplanmıştır.

3.3.1.1. 2021 Yılı Hasat Miktarı Verileri

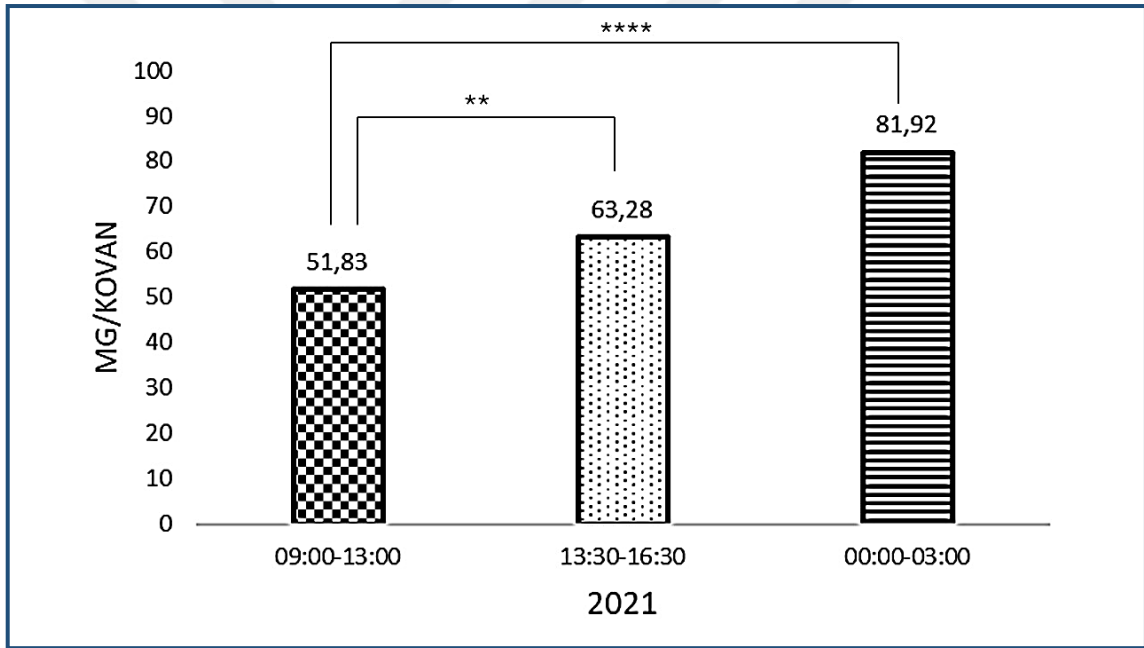
Tablo 3.7 verileri değerlendirildiğinde en yüksek hasat veriminin gece hasadında (00:00-03:00) 81,92 mg/kovan elde edildiği en düşük verimin ise 51,83 mg/kovan olarak sabah hasadında (09:00-13:00) elde edildiği tespit edilmiştir.

Tablo 6. 2021 yılı hasat saatine göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

Hasat Saati	N	Ortalama	Std. Hata	Minimum	Maksimum
09:00-13:00	40	51,83	4,17	8	105
13:30-16:30	40	63,28	4,40	14	133
00:00-03:00	40	81,92	5,01	33	150
2021 yılı total	120	65,67	2,84	8	150

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p:0,000$, $f:1,201$). Tukey testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalarda; Gece grubu ile Sabah grubu ($p:0,000$) ve Öğlen grubu ($p:0,012$) arasında önemli farklılık tespit edilmiştir. Öğlen ve Sabah grupları arasında istatistiki bir farklılık bulunmamıştır ($p: 0,179$) (Şekil 3.9).



Şekil 40. 2021 yılında farklı hasat saatlerinde elde edilen numunelerinin ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p=0,000$

3.3.1.2. 2022 Yılı Hasat Miktarı Verileri

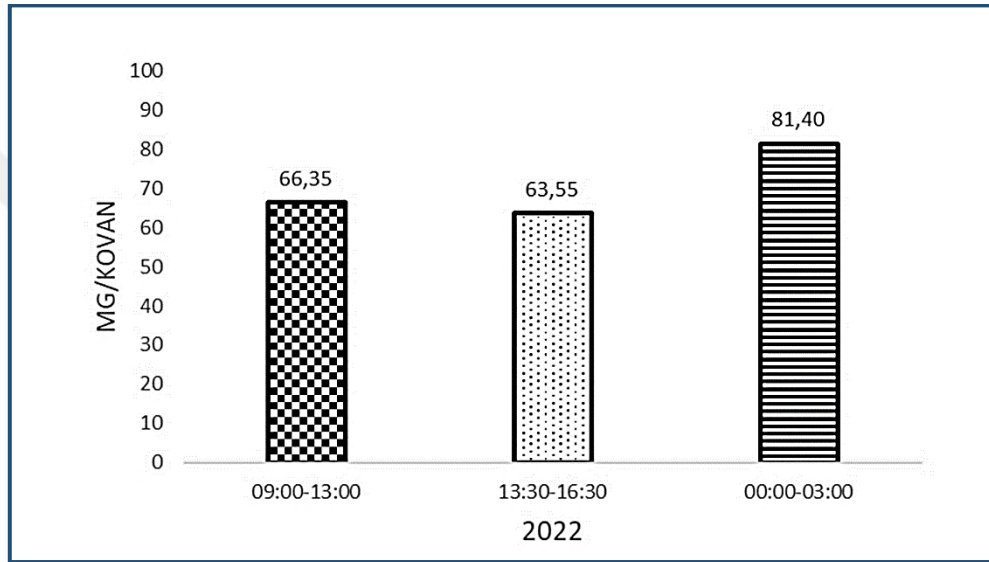
Tablo 3.8 verileri değerlendirildiğinde en yüksek hasat veriminin gece hasadında (00:00-03:00) 81,40 mg/kovan elde edildiği en düşük verimin ise 63,55 mg/kovan olarak öğlen hasadında (13:30-16:30) elde edildiği tespit edilmiştir (Şekil 3.10).

Tablo 7. 2022 yılı hasat saatine göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

Hasat Saati	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
09:00-13:00	51	66,35	4,46	23	180
13:30-16:30	43	63,55	5,07	13	162
00:00-03:00	45	81,40	7,16	6	200
2022 yılı total	139	70,36	3,28	6	200

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (p:0,043, f:3,219).



Şekil 410. 2022 yılında farklı hasat saatlerinde elde edilen numunelerinin ortalama hasat miktarlarının karşılaştırılması.

3.3.2. Hasat Saatinin Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi

Farklı hasat saatlerinin bal arısı zehri kompozisyonuna etkisinin araştırılması amacı ile 2021 ve 2022 yıllarında belirli saat aralıklarında hasat yapılmıştır. 2021 yılında sabah hasadında (09:00-13:00) 37 numune, öğlen hasadında (13:30-16:30) 39 numune ve gece hasadında (00:00-03:00) 39 numune olmak üzere toplam 115 numunenin içerik analizi yapılmıştır. 2022 yılında sabah hasadında (09:00-13:00) 50 numune, öğlen hasadında (13:30-16:30) 42 numune ve gece hasadında (00:00-03:00) 45 numune olmak üzere toplam 137 numunenin içerik analizi yapılmıştır.

3.3.2.1. 2021 Yılı Hasat Saatine Bağlı Etken Madde Kompozisyonu Verileri

2021 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.9'da ayrıntıları ile verilmiştir. Hasat saatleri arasında en yüksek ortalama apamin içeriği %

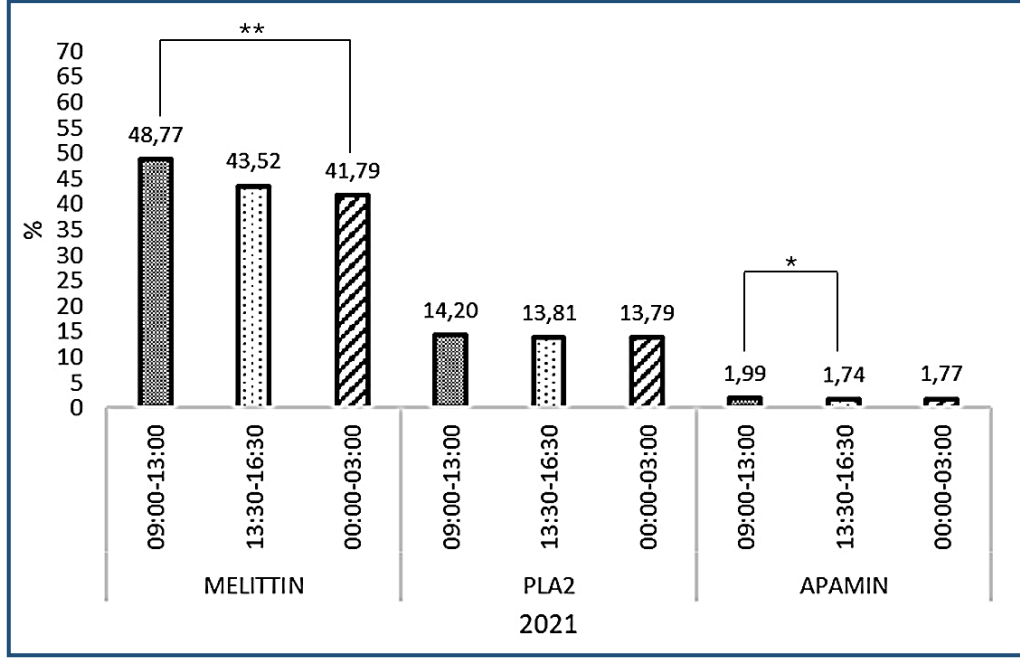
1,99 ile sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilirken en düşük içerik % 1,74 ile öğlen hasadında (13:30-16:30) tespit edilmiştir. En yüksek ortalama melittin içeriği % 48,77 ile sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilirken en düşük içerik % 41,79 ile gece hasadında (00:00-03:00) tespit edilmiştir. En yüksek ortalama PLA2 içeriği ise % 14,20 ile sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilirken en düşük içerik % 13,79 ile gece hasadında (00:00-03:00) tespit edilmiştir.

Tablo 8. 2021 yılında farklı hasat saatlerine göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.

İçerik	Hasat saati	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
Apamin	09:00-13:00	37	1,99	0,04	1,45	2,5
	13:30-16:30	39	1,74	0,07	0,82	2,38
	00:00-03:00	39	1,77	0,08	0,81	2,78
Melittin	09:00-13:00	37	48,77	1,01	36,15	63,58
	13:30-16:30	39	43,52	1,70	24,61	58,56
	00:00-03:00	39	41,79	1,81	22,12	71,76
PLA2	09:00-13:00	37	14,20	0,45	10,73	23,31
	13:30-16:30	39	13,81	0,59	7,16	22,02
	00:00-03:00	39	13,79	0,60	7,06	28,18

*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden değeri.

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında melittin içeriği açısından (p:0,006, f:5,311) ve apamin içeriği açısından (p:0,022, f:3,964) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. PLA2 içeriği açısından (p:0,842, f:0,172) istatistiki bir farklılık tespit edilememiştir (Şekil 3.11).



Şekil 42. 2021 yılında hasat saatinin etken madde kompozisyonu üzerine etkisi. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p=0,000$

Ayrıntılı karşılaştırma analizi sonucunda (Tukey HSD) apamin içeriği değerlendirildiğinde sabah hasadı (09:00-13:00) ve öğlen hasadı (13:30-16:30) ($p:0,028$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Sabah hasadı (09:00-13:00) ve gece hasadı (00:00-03:00) arasında ($p: 0,065$) ve öğlen hasadı (13:30-16:30) ile gece hasadı (00:00-03:00) ($p:0,939$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmemiştir.

Melittin içeriği değerlendirildiğinde sabah hasadı (09:00-13:00) ve gece hasadı (00:00-03:00) arasında ($p:0,006$) istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sabah hasadı (09:00-13:00) ve öğlen hasadı (13:30-16:30) arasında ($p:0,052$) istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Öğlen hasadı (13:30-16:30) ve gece hasadı (00:00-03:00) arasında ($p:0,711$) istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

3.3.2.2. 2022 Yılı Hasat Saatine Bağlı Etken Madde Kompozisyon Verileri

2022 yılında hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.10'da ayrıntıları ile verilmiştir. Hasat saatleri arasında en yüksek ortalama apamin içeriği % 1,70 ile sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilirken en düşük içerik % 1,55 ile öğlen hasadında (13:30-16:30) tespit edilmiştir. En yüksek ortalama melittin içeriği % 42,58 ile

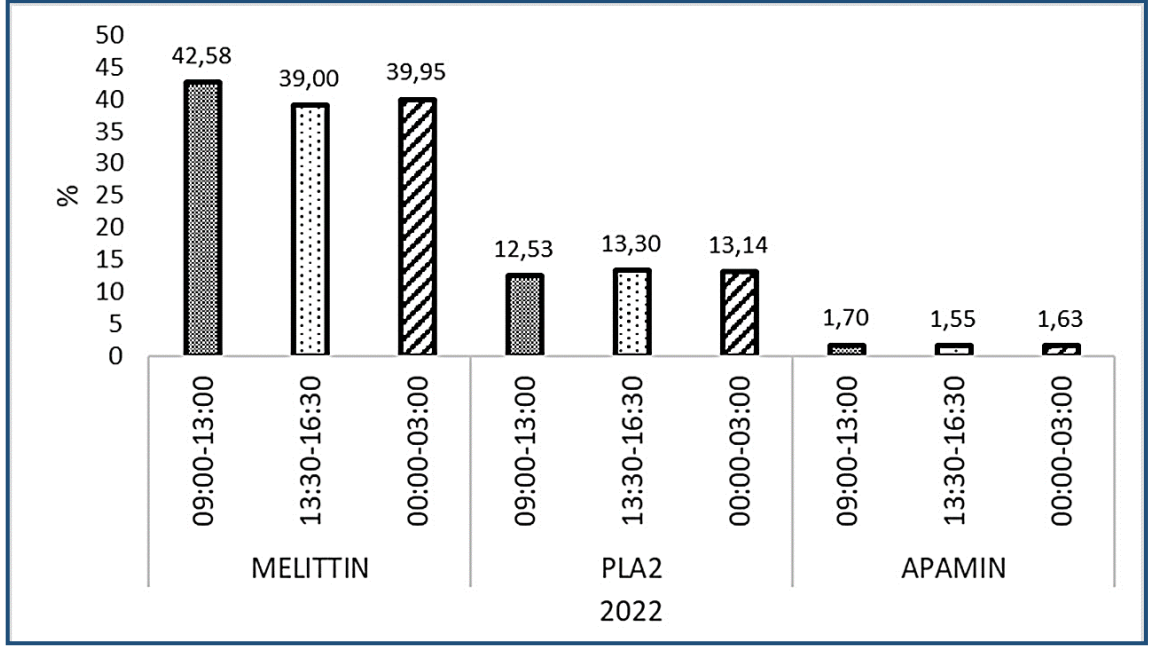
sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilirken en düşük içerik % 39 ile öğlen hasadında (13:30-16:30) tespit edilmiştir. En yüksek ortalama PLA2 içeriği ise % 13,30 ile öğlen hasadında (13:30-16:30) tespit edilirken en düşük içerik % 12,53 ile sabah hasadında (09:00-13:00) tespit edilmiştir (Şekil 3.12).

Tablo 9. 2022 yılında farklı hasat saatlerine göre elde edilen numune sayısı ve etken madde kompozisyonu.

İçerik	Hasat saati	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
APAMIN	09:00-13:00	50	1,70	0,07	0,76	2,34
	13:30-16:30	42	1,55	0,07	0,79	2,25
	00:00-03:00	45	1,63	0,07	0,67	2,34
MELITTIN	09:00-13:00	50	42,58	1,51	22,14	59,2
	13:30-16:30	42	39,00	1,58	22,62	55,69
	00:00-03:00	45	39,95	1,63	17,9	54,89
PLA2	09:00-13:00	50	12,53	0,43	7,16	18,65
	13:30-16:30	42	13,30	0,54	7,18	20,45
	00:00-03:00	45	13,14	0,56	5,57	20,65

*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden değeri.

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında melittin (p:0,244, f:1,090) ve apamin (p:0,339, f:1,090) ve PLA2 içeriği açısından (p:0,517, f:0,663) istatistiki olarak bir farklılık tespit edilememiştir.



Şekil 43. 2022 yılında hasat saatinin etken madde kompozisyonu üzerine etkisi. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p = 0,000$

3.4. HASAT YILININ BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

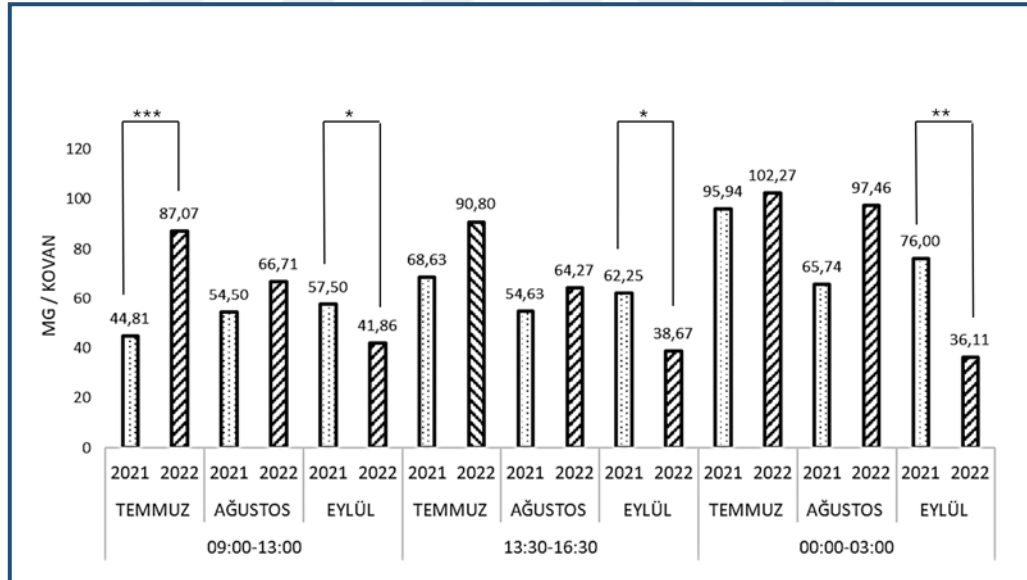
2021 yılında ve 2022 yılında hasat edilen bal arısı zehri numunelerinin tartımlarından ve HPLC analizi sonuçlarından elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

3.4.1. Hasat Yılı Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

2021 yılında temmuz, ağustos ve eylül aylarında hasat edilen 120 ve 2022 yılında hasat edilen 114 bal arısı zehri numunesinin kovan başına mg olarak hasat miktarı “Student T Test” ile karşılaştırılmıştır. Saat farkı gözetmeksizin yapılan analizde yıllar arasında istatistiki bir fark tespit edilmemiştir (p:0,142, f:4,732).

Ayrıntılı grup analizlerinde ise 2021 ve 2022 yılı temmuz ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde (p:0,001, f:1,458) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiş fakat öğlen hasadı (13:30-16:30) verileri (p:0,056, f:1,138) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde (p:0,687, f:5,527) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık tespit edilmemiştir.

2021 ve 2022 yılı ağustos ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde (p:0,370, f:3,311), öğlen hasadı (13:30-16:30) verileri (p:0,408, f:1,367) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde (p:0,073, f:3,715) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 3.13).



Şekil 44. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen hasat miktarı ve yıllar arası karşılaştırma.

(Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000)

Ayrıntılı grup analizlerinde ise 2021 ve 2022 yılı eylül ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde (p:0,032, f:2,134), öğlen hasadı (13:30-16:30) verileri (p:0,039, f:1,747) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde (p:0,002, f:1,391) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

3.4.2. Hasat Yılı Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi

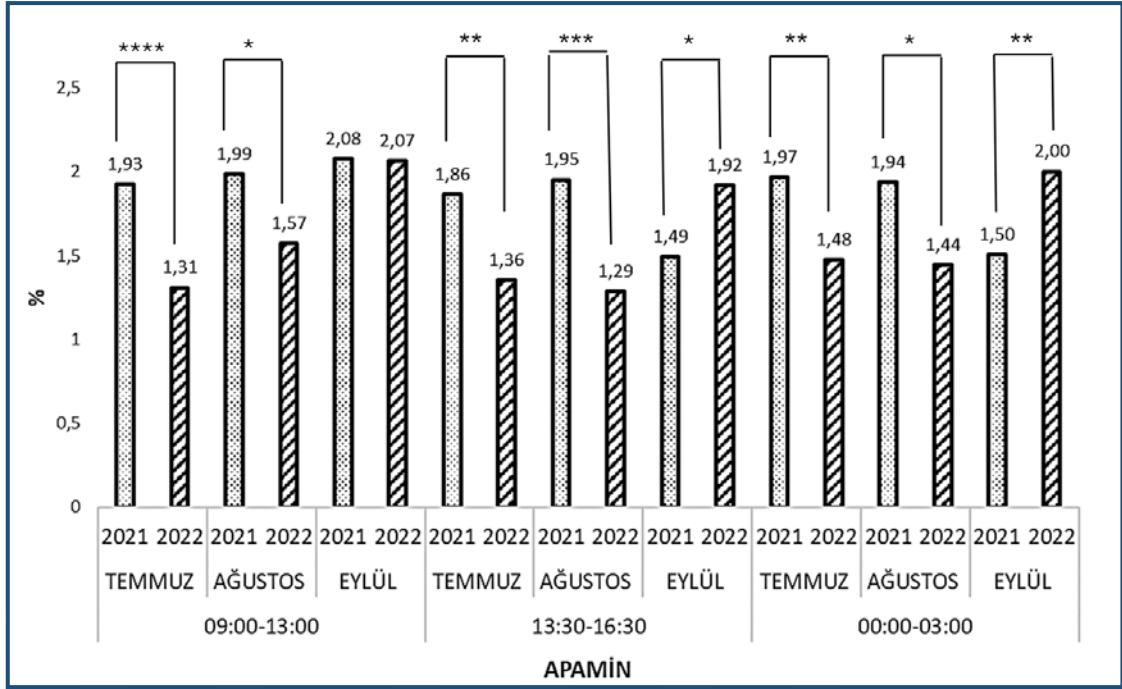
Temmuz, ağustos ve eylül aylarında farklı saatlerde toplanan 2021 yılında 117 numune ve 2022 yılında 115 bal arısı zehri numunesi içerik açısından karşılaştırıldığında tüm parametrelerde istatistiki farklılık olduğu tespit edilmiştir (p:0,000).

Yıllar arasındaki farklılığın hangi ay ve hangi saatlerde olduğunu anlayabilmek adına ayrıntılı istatistiki analizler yapılmıştır. Bu analizlerde etken maddeler ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Şekil 3.14).

Apamin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı temmuz verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (p:0,000, f:0,086). Temmuz ayı hasat verileri arasında “09:00-13:00” verilerinde (p:0,000, f:0,0151), “13:30-16:30” verilerinde (p:0,003, f:0,143) ve “00:00-03:00” verilerinde (p:0,005, f:0,158) yıllar arasında istatistiki olarak önemli düzeyde farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

Apamin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı ağustos verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (p:0,000, f:0,095). Ağustos ayı “09:00-13:00” verilerinde (p:0,024, f:0,167), “13:30-16:30” verileri (p:0,001, f:0,147) ve gece “00:00-03:00” hasadı verilerinde (p:0,016, f:0,179) yıllar arasında istatistiki olarak önemli düzeyde farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

Apamin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı eylül ayı verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (p:0,001, f:0,098). Eylül ayı öğlen hasadı (13:30-16:30) verileri (p:0,031, f:0,184) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde (p:0,008, f:0,168) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir. 2021 ve 2022 yılı eylül ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verileri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p:0,918, f:0,084).

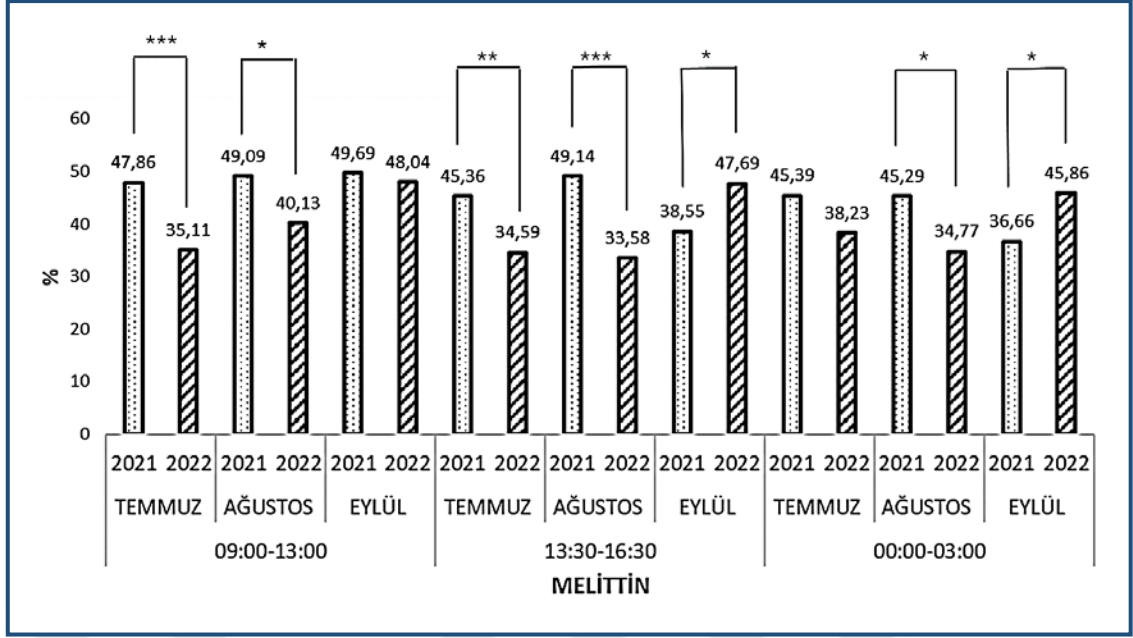


Şekil 45. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % apamin değeri açısından karşılaştırılması. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p = 0,000$)

Melittin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı temmuz verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,000$, $f:2,074$). Temmuz ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde ($p:0,001$, $f:3,541$), öğlen hasadı (13:30-16:30) verilerinde ($p:0,004$, $f:3,288$) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir. 2021 ve 2022 yılı temmuz ayı gece hasadı (00:00-03:00) verileri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,077$, $f:3,894$).

Melittin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı ağustos verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,000$, $f:2,153$). Ağustos ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde ($p:0,033$, $f:0,819$), öğlen hasadı (13:30-16:30) verilerinde ($p:0,001$, $f:3,170$), ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde ($p:0,018$, $f:3,845$) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

Melittin içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı eylül ayı verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,005$, $f:2,010$). Eylül ayı öğlen hasadı (13:30-16:30) verilerinde ($p:0,037$, $f:4,067$), ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde ($p:0,024$, $f:3,711$) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir. 2021 ve 2022 yılı eylül ayı sabah hasadı (09:00-13:00) verileri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,235$, $f:1,360$) (Şekil 3.15).

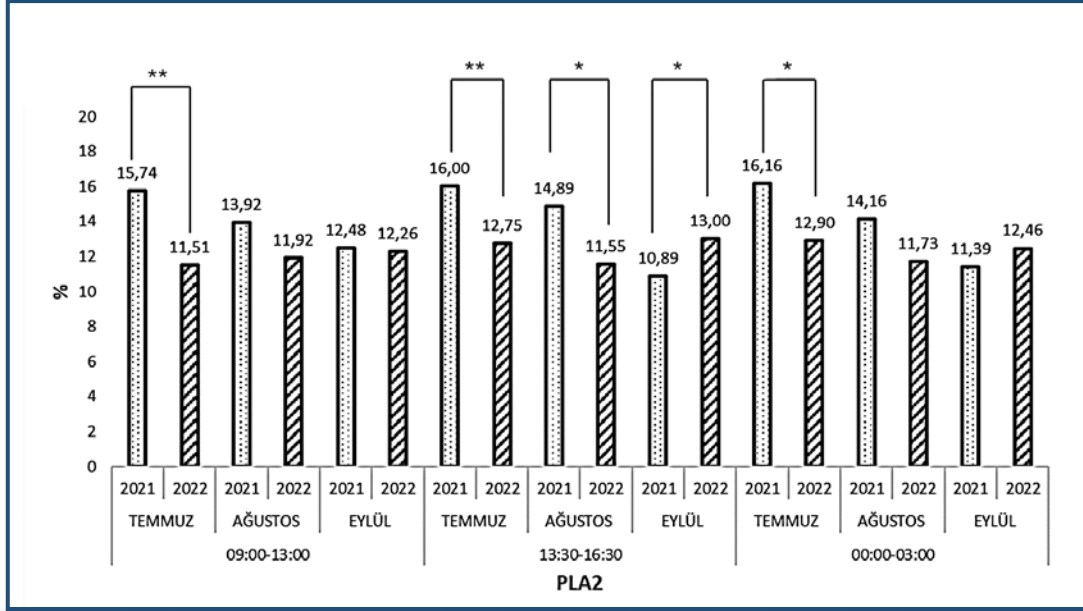


Şekil 46. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % melittin değeri açısından karşılaştırılması. (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p=0,000$)

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı temmuz verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,000$, $f:0,721$). Temmuz ayı “09:00-13:00” ($p:0,002$, $f:1,216$), “13:30-16:30” ($p:0,008$, $f:1,134$) ve “00:00-03:00” ($p:0,029$, $f:1,422$) hasadı verilerinde yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı ağustos verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,001$, $f:0,699$). Ağustos ayı öğlen hasadı (13:30-16:30) verilerinde ($p:0,040$, $f:1,505$) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunduğu tespit edilmiştir. 2021 ve 2022 yılı ağustos ayı sabah hasadı (09:00-13:00) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde ($p:0,079$, $f:1,298$) PLA2 verilerinde ise yıllar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p:0,082$, $f:1,085$).

PLA2 içeriği değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılı eylül ayı verileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu tespit edilmiştir ($p:0,049$, $f:0,481$). Eylül ayı öğlen hasadı (13:30-16:30) verilerinde ($p:0,045$, $f:0,989$) anlamlı farklılık tespit edilirken sabah hasadı (09:00-13:00) verilerinde ($p:0,619$, $f:0,443$) ve gece hasadı (00:00-03:00) verilerinde ($p:0,358$, $f:1,140$) yıllar arasında istatistiki olarak farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.16).



Şekil 47. 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen zehir numunelerinin % PLA2 değeri açısından karşılaştırılması. (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000)

3.5. BESLEME FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Besleme etkisini araştırmak amacı ile Kontrol Grubu, P1 Grubu, P4 Grubu ve Şerbet Grubu olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Kullanılan yemlerin içerik analizleri hizmet alımı ile tespit edilmiştir.

Deney süresince 15 gün ara ile 3 hasat tekrarı yapılmıştır. Şerbet grubundan 25, P1 grubundan 23, P4 grubundan 25 ve Kontrol Grubundan 25 olmak üzere toplam 98 numune toplanmış ve tartılmıştır.

3.5.1. Yemlerin İçerik Analiz Sonuçları

P1, P4 ve Şerbet olarak adlandırılan yemlerin içerik analiz sonuçları Tablo 3.11’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Ayrıntılı şeker analizlerinde şerbet yem analizinde yalnızca %34 oranında sakaroz tespit edilmiştir. % Fruktoz miktarları P1 grubunda %25, P4 grubunda ise %24 oranında tespit edilmiştir. % glukoz miktarı değerlendirildiğinde P1 grubunda %19 oranında P4 grubunda ise %18 oranında tespit edilmiştir. % sakaroz miktarları P1 grubunda %21, P4 grubunda ise %20 oranında tespit edilmiştir. Hiçbir grupta turanoz, maltoz, trehaloz, izomaltoz, erloz, melezitöz ve maltotrioza rastlanılmamıştır.

Tablo 10. Yem içerik analizleri

ANALİZ	ŞERBET YEM ANALİZİ	P1 YEM ANALİZİ	P4 YEM ANALİZİ
% Diyet Lifi	Tespit edilmedi	Tespit edilemedi	Tespit edilemedi
Enerji	220,06 kcal/100 g - 920,73 kJ/100 g	326,39 kcal/100 g - 1365,62 kJ/100 g	308,01 kcal/100 g - 1288,71 kJ/100 g
% Kül	0,1	0,1	0,1
% Sindirilebilir Karbonhidrat	53,01	78,27	72,22
% Toplam Karbonhidrat	53,01	78,27	72,22
% Protein	0,08	0,29	1,97
% Rutubet	45,51	19,99	24,46
% Şeker	56,75 ± 3,97	54,28 ± 3,80	67,59 ± 4,73
% Tuz	0,11	0,11	0,16
% Yağ	0,5	1,35	1,25
Doymuş Yağ Asitleri g/100g	0,2	0,67	0,62
Doymamış Yağ Asitler g/100g	0,3	0,68	0,63

3.5.2. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

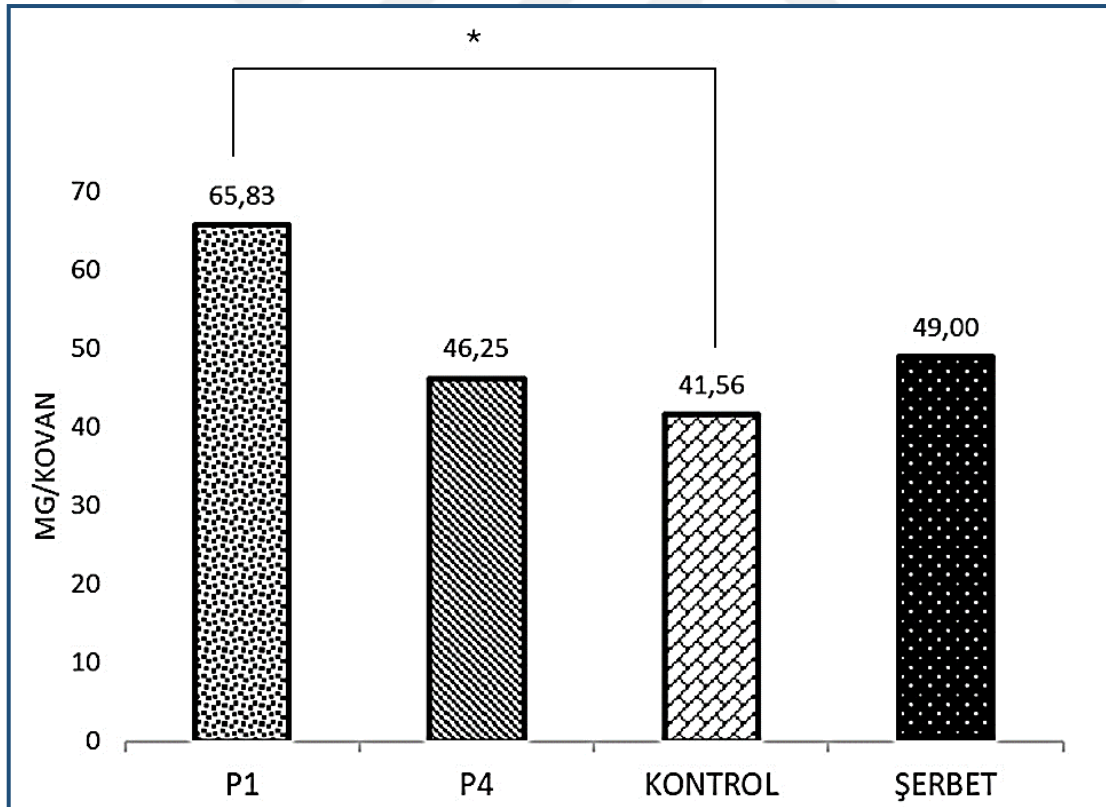
Hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.12’de ayrıntıları ile verilmiştir. Tablo 3.12 değerlendirildiğinde en yüksek hasat miktarı P1 grubunda 65,83 mg/kovan olarak belirlenirken en düşük miktar 41,56 mg/kovan olarak besleme yapılmayan kontrol grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 11. Besleme farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

Besleme Grubu	N	*Ortalama	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
Şerbet	25	49,00	5,41	7	88
P1	23	65,83	6,19	19	121
P4	25	46,25	6,46	0	113
Kontrol	25	41,56	6,89	0	106

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (p:0,046, f:2,778). Tukey testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalarda; Kontrol grubu ile P1 grubu (p:0,037) arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir. Diğer gruplar arasında istatistiki bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Şekil 3.17).



Şekil 48. Besleme farklılıklarının bal arısı zehri hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000

3.5.3. Besleme Farklılıklarının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi

Farklı besleme gruplarının bal arısı zehri kompozisyonunda bulunan apamin, melittin ve PLA2 bileşen miktarları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubundan 21 adet, şerbet grubundan 25, P1 grubundan 23 ve P4 grubundan 25 adet zehir numunesinin içerik analizi yapılmıştır.

Tablo 3.13' te ayrıntılı analiz sonuçları sunulmuş, veriler değerlendirildiğinde en yüksek ortalama apamin değeri %2,17 ile protein katkılı besleme olan P4'te, en düşük değer ise % 1,30 ile şerbet grubunda belirlenmiştir. En yüksek melittin değeri %47,42 ile P4 grubunda en düşük değer ise 30,49 ile şerbet grubunda tespit edilmiştir. En yüksek PLA2 değeri 12,03 ile P1 grubunda en düşük değer ise 9,12 ile şerbet grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 12. Farklı beslemenin bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi tanımlayıcı analiz tablosu.

İÇERİK	GRUP	N	*ORTALAMA	STANDART HATA	*MİNİMUM	*MAKSİMUM
APAMİN	SERBET	25	1,30	0,11	0,83	2,26
	P1	23	1,76	0,12	0,78	2,38
	P4	25	2,17	0,04	1,65	2,42
	KONTROL	21	1,86	0,09	0,60	2,29
MELİTTİN	SERBET	25	30,49	2,41	19,59	50,68
	P1	23	42,00	2,55	20,37	53,87
	P4	25	47,47	0,69	37,38	54,68
	KONTROL	21	44,21	2,04	13,07	55,69
PLA2	SERBET	25	9,12	0,57	6,04	14,73
	P1	23	12,03	0,67	6,62	16,94
	P4	25	12,00	0,31	8,02	14,54
	KONTROL	21	11,61	0,60	3,87	16,84

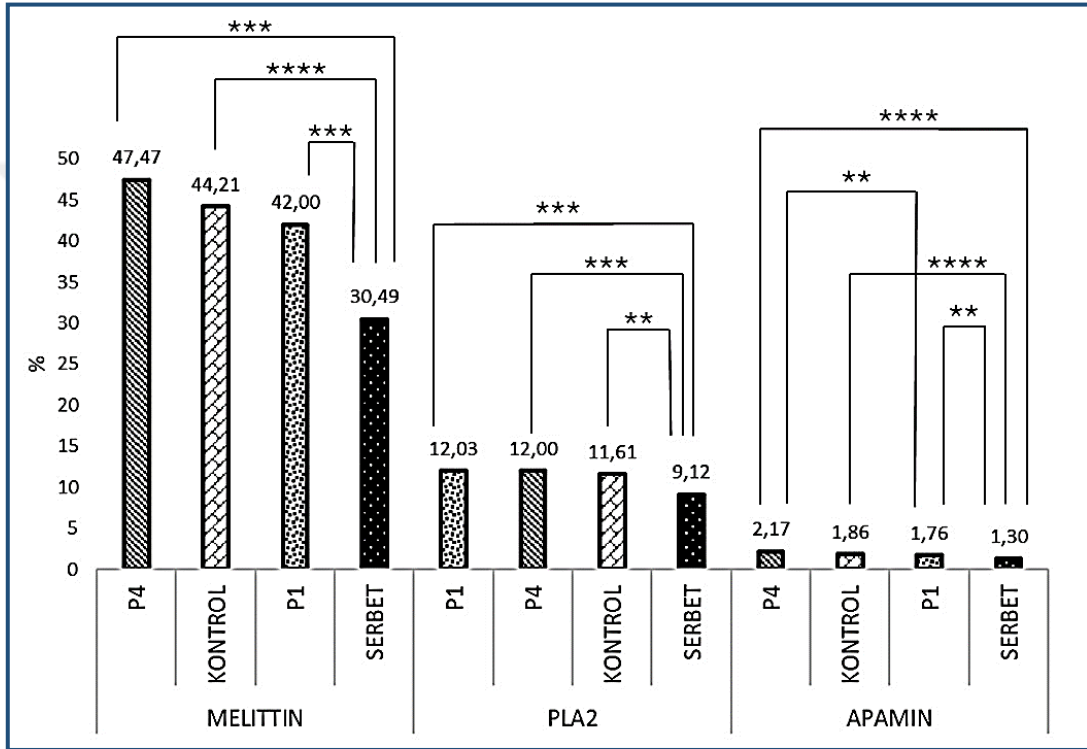
*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden verilmesi

İstatistiki analizler sonucunda apamin (p:0,00, f: 6,019), melittin (p:0,00, f:3,760) ve PLA2 (p:0,00, f:6,880) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık tespit edilmiştir. Ayrıntılı karşılaştırma analizleri sonucunda ise (Tukey HSD); apamin içeriği açısından şerbet grubu ile P1 grubu arasında (p:0,003), P4 grubu arasında (p:0,000) ve Kontrol grubu arasında (p:0,000) istatistiki farklılıklar tespit edilmiştir. Diğer gruplar arasında apamin dışında istatistiki bir fark tespit edilmemiştir (p>0,005). Apamin açısından P1 ve P4 arasında istatistiki farklılık tespit edilmiştir (p:0,013, f: 0,131).

Melittin içeriği açısından şerbet grubu ile P1 grubu arasında ($p:0,001$), P4 grubu arasında ($p:0,000$) ve Kontrol grubu arasında ($p:0,000$) istatistiki farklılıklar tespit edilmiştir.

PLA2 içeriği açısından şerbet grubu ile P1 grubu arasında ($p:0,001$), P4 grubu arasında ($p:0,001$) ve Kontrol grubu arasında ($p:0,010$) istatistiki farklılıklar tespit edilmiştir.

Apamin, melittin ve PLA2 içeriği açısından en düşük % değere sahip olan grup ise tüm parametrelerde şerbet grubu olarak tespit edilmiştir. Şerbet grubu en düşük kalitedeki zehir içeriğine sahip grup olarak belirlenmiştir (Şekil, 3.18).



Şekil 49. Besleme farklılıklarının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p=0,000$

3.6. CİHAZ FARKININ BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Farklı zehir hasat cihazlarının bal arısı zehri üretim miktarı üzerine etkisinin araştırılması amacı ile Türkiye piyasasında en sık kullanılan üç cihaz kullanılmıştır. Bu cihazlardan Apimak Kovan Üstü Cihaz (KÜ) grubundan 20, Ultrabee grubundan (UB) 23, ve ALMIŞLAR-I (MA) 21 numune olmak üzere toplam 64 numune toplanmıştır.

3.6.1. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

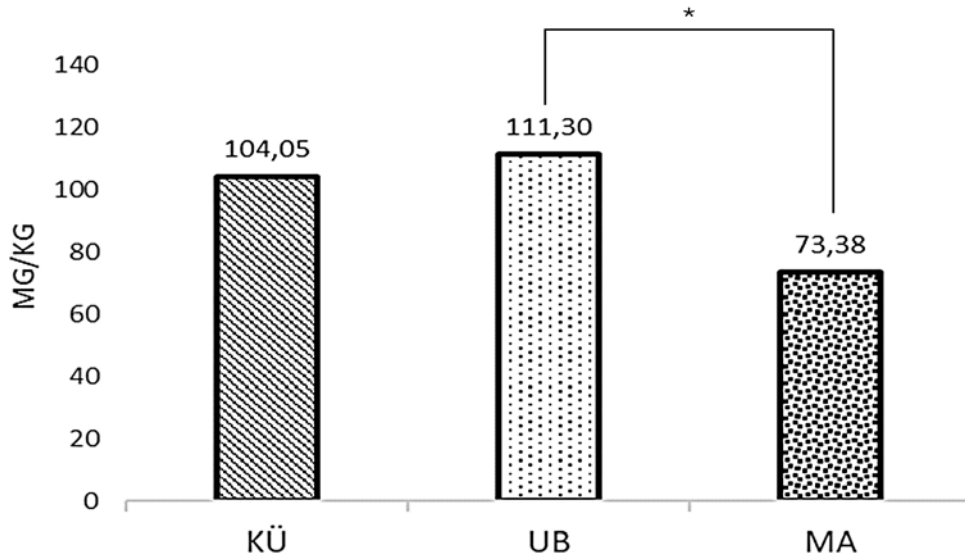
Hasat edilen numuneler ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.14'te ayrıntıları ile verilmiştir. En yüksek ortalama hasat miktarı 11,30 mg/kovan ile UB grubunda tespit edilirken, en düşük hasat miktar ortalaması 73,38mg/kovan ile MA grubunda elde edilmiştir.

Tablo 13. Cihaz farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

Cihaz grubu	N	*Ortalama	Std. hata	*Minimum	*Maksimum
KÜ	20	104,05	11,25	23	231
UB	23	111,30	11,29	38	273
MA	21	73,38	6,43	31	162

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan) (MA= ALMIŞLAR-I, UB= Ultra Bee, KÜ= Apimak kovan üstü cihaz.)

Yapılan istatistiki analizler (One Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p:0,022$, $f:4,084$). Tukey testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalarda; MA ile hasat edilen deney grubu ile Ultrabee grubu arasında önemli farklılık tespit edilmiştir ($p:0,023$). Kovan Üstü ile Ultrabee grubu ($p:0,865$) ve MA grubu ($p:0,093$) arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil, 3.19).



Şekil 50. Hasat cihazı farkının zehir hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması (* $p<0,05$). (MA= ALMIŞLAR-I, UB= Ultra Bee, KÜ= Apimak kovan üstü cihaz.)

3.6.2. Cihaz Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi

Farklı zehir hasat cihazlarının bal arısı zehri üretim miktarı üzerine etkisinin araştırılması amacı ile Türkiye piyasasında en sık kullanılan üç cihaz kullanılmıştır. Bu cihazlardan Kovan Üstü Cihaz (KÜ) grubundan 20, Ultrabee (UB) grubundan 22, ve Almışlar-I (MA) grubundan 19 numune olmak üzere toplam 61 numunenin içerik analizi yapılmıştır.

Farklı hasat cihazları ile toplanan bal arısı zehri numunelerinin kompozisyonunda bulunan apamin, melittin ve PLA2 bileşen miktarları üzerine etkisi araştırılmıştır. Tablo 3.15'te ayrıntılı analiz sonuçları sunulmuştur.

Tablo 14. Hasat cihazı farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, tanımlayıcı analiz tablosu.

İçerik	*Grup	N	**Ortalama	Std. Hata	**Minimum	**Maksimum
Apamin	KÜ	20	2,09	0,04	1,60	2,36
	UB	22	2,16	0,05	1,81	2,80
	MA	19	1,18	0,10	0,79	2,11
Melittin	KÜ	20	49,17	0,77	36,42	52,93
	UB	22	48,95	0,98	36,21	59,81
	MA	19	30,77	2,32	22,62	49,00
PLA2	KÜ	20	14,46	0,30	11,33	16,76
	UB	22	13,65	0,46	9,27	18,52
	MA	19	11,04	0,75	7,18	18,35

*Grup kodlamaları; KÜ: Apimak Kovan Üstü Cihaz, UB: Ultrabee Almışlar, MA: ALMIŞLAR-I ilk cihaz) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000)

**Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden değeri.

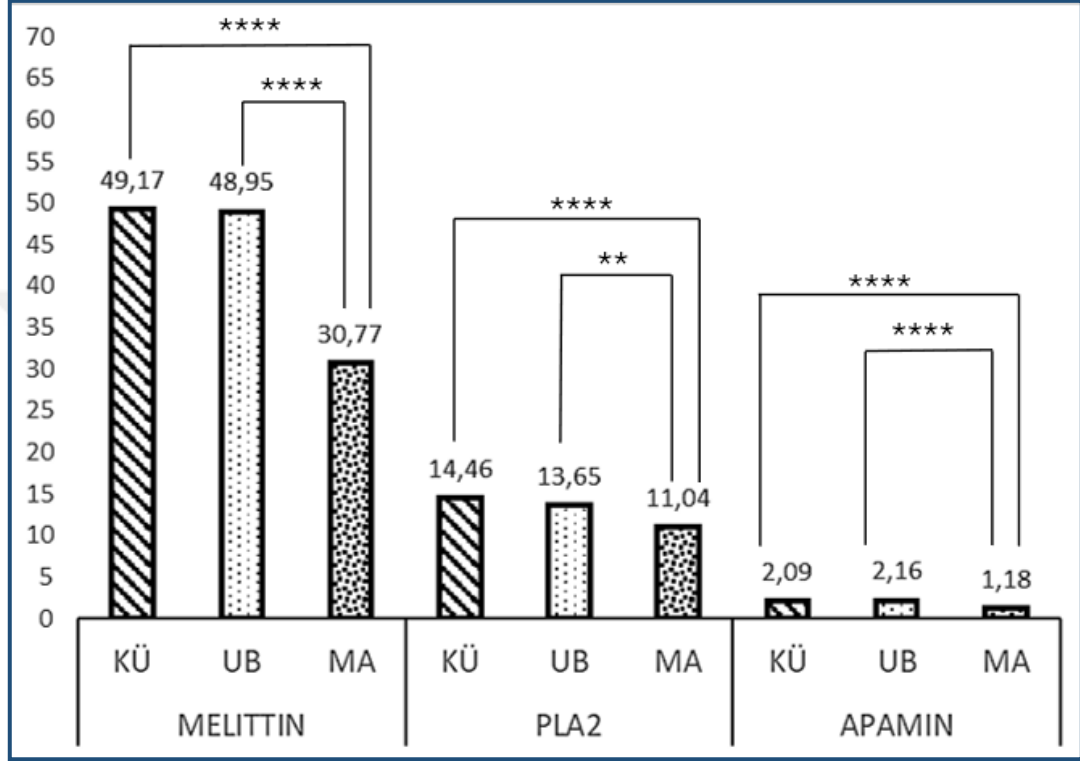
Oneway ANOVA istatistiki analizleri sonucunda farklı cihazlardan hasat edilen bal arısı zehri numune içeriklerinde apamin, melittin ve PLA2 miktarında istatistiki farklılık olduğu belirlenmiştir (P<0,005).

Tukey HSD testi sonucunda apamin değerleri açısından ALMIŞLAR-I ile toplanan numuneler ile Kovan üstü (p:0,000) ve Ultrabee (p:0,000) cihazları ile toplanan zehir numunelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir (Şekil, 3.20).

Melittin değerleri açısından ALMIŞLAR-I ile toplanan numuneler ile Kovan üstü (p:0,000) ve Ultrabee (p:0,000) cihazları ile toplanan zehir numunelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

PLA2 değerleri açısından MA ile toplanan numuneler ile KÜ (p:0,000) ve UB (p:0,003) cihazları ile toplanan zehir numunelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir.

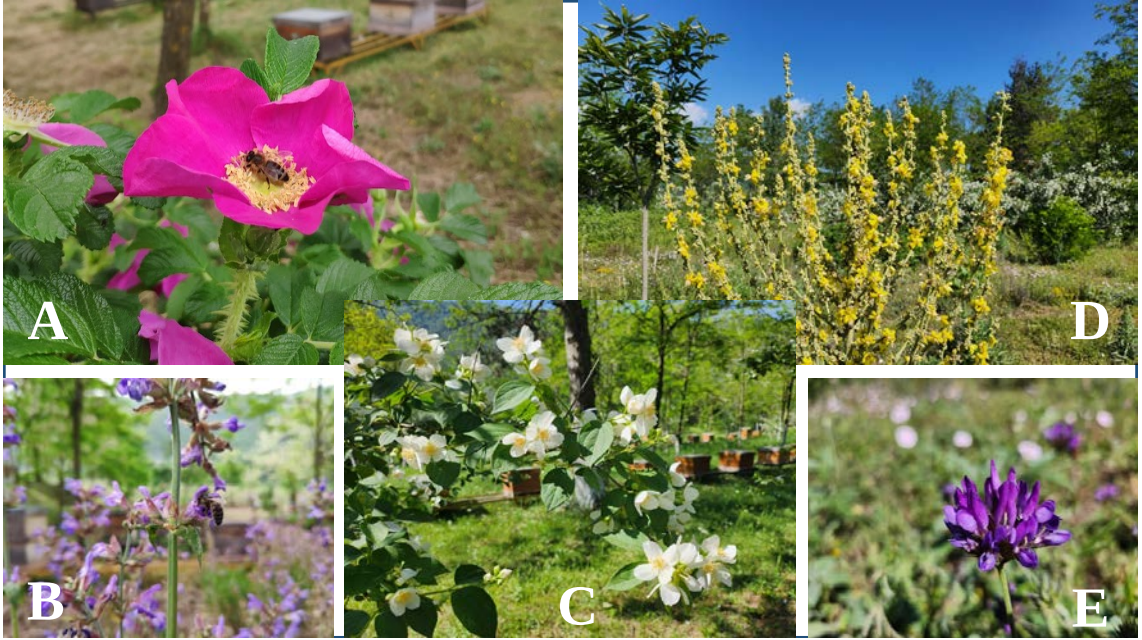
Melittin, PLA2 ve apamin değerleri açısından KÜ ve UB cihazları arasında istatistiki bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).



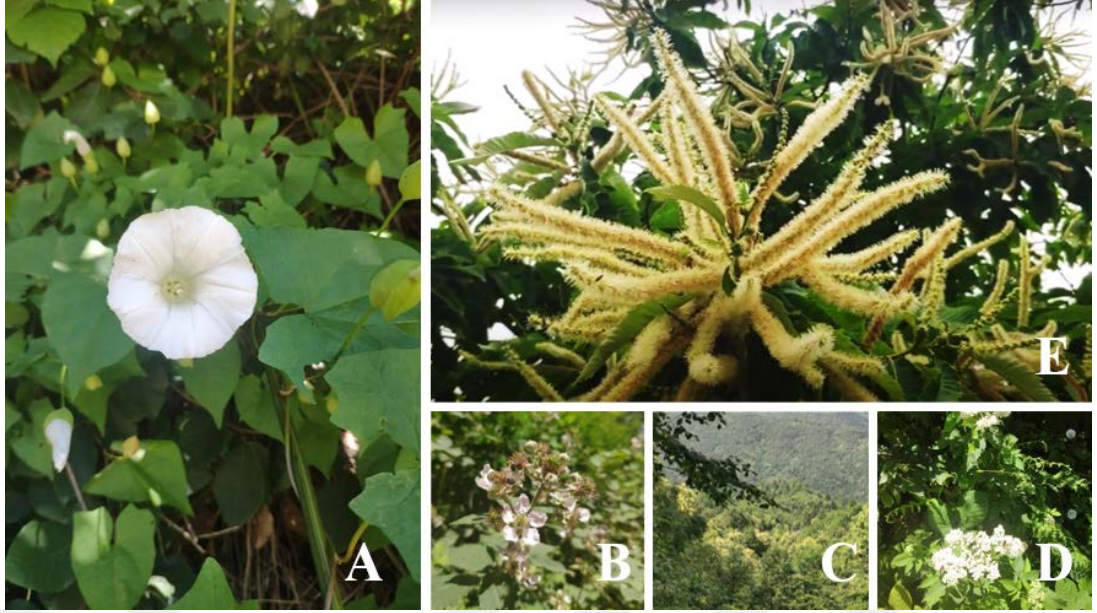
Şekil 51. Cihaz farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması. (MA= ALMIŞLAR-I, UB= Ultra Bee, KÜ= Apimak kovan üstü cihaz.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000)

3.7. LOKASYON FARKININ BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE HASAT MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Farklı lokasyonların bal arısı zehri üretim miktarına etkisinin araştırılması amacı ile 2022 yılında DAGEM Yığılca Hoşafoglu mevkiinde bulunan arılıktan ve Yığılca Kestane Ormanlarında bulunan arılıktan toplam 20 numune toplanmıştır. Hasat yapılan günlerde bölgede üzerinde arı olan bitkiler fotoğraflanarak, akabinde uzman kişilerce tayin edilmiştir (Şekil, 3.21 ve 3.22)



Şekil 3.21. DAGEM arılığı lokasyonunda haziran ayında açan bazı çiçeklerin görüntüleri. A. Rosaceae - *Rosa sp.*, B. Lamiaceae- *Salvia sp.*, C. Hydrangeaceae- *Philadelphus sp.*, D. Scrophulariaceae- *Verbascum sp.*, E. Fabaceae - *Bituminaria bituminosa*. (Tür tayinleri Nazlı MAYDA ve ekibi tarafından yapılmıştır.)



Şekil 52. Kestane ormanı lokasyonunda haziran ayında açan bazı çiçeklerin görüntüleri. A. Convolvulaceae - *Convolvulus arvensis*, E. Fagaceae - *Castanea sativa*, B. Rosaceae - *Rubus sp.*, C. Fagaceae - *Castanea sativa* ormanı, D. Adoxaceae – *Sambucus sp.* (Tür tayinleri Nazlı MAYDA ve ekibi tarafından yapılmıştır.)

3.7.1. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Hasat Miktarı Üzerine Etkisi

Hasat edilen numunelerin miktarları ile ilgili tanımlayıcı analiz verileri Tablo 3.16’da ayrıntıları ile verilmiştir.

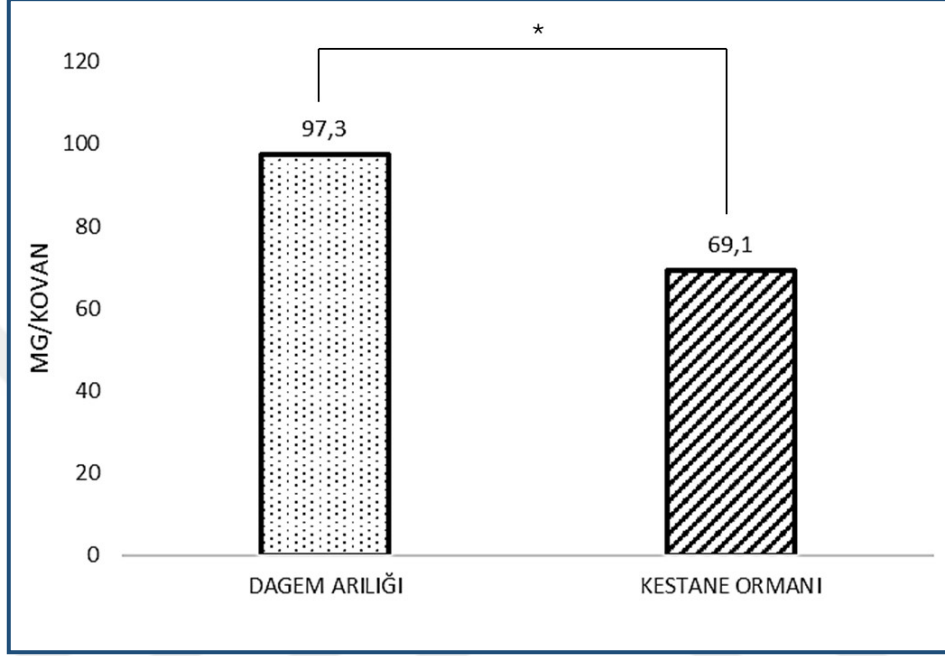
Veriler incelendiğinde en yüksek hasat miktarı ortalamasının %97,30 mg/kovan ile DAGEM arılığındaki kovanlardan elde edildiği Kestane ormanına götürülen kolonilerden elde edilen hasat ortalamasının ise 69,10 mg/kovan olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 15. Lokasyon farklılıklarına göre elde edilen numune sayısı ve hasat miktarı.

LOKASYON	N	*ORTALAMA	Std. Hata	*Minimum	*Maksimum
DAGEM ARILIĞI	10	97,30	9,15	63	140
KESTANE ORMANI	10	69,10	9,73	32	123

*Kovan başına hasat edilen zehir miktarı (mg/kovan)

İstatistiki analizler ile (Student T Test) iki lokasyondan elde edilen zehir numunelerinin miktarları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p:0,049$, $f:3,361$). DAGEM arılığında kovan başına elde edilen bal arısı zehri miktarı, kestane ormanındaki kolonilerden elde edilen bal arısı zehri miktarlarından yüksek bulunmuştur (Şekil 3.23).



Şekil 53. Lokasyon farkının bal arısı zehri hasat miktarı üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p=0,000$

3.7.2. Lokasyon Farkının Bal Arısı Zehri Kompozisyonu Üzerine Etkisi

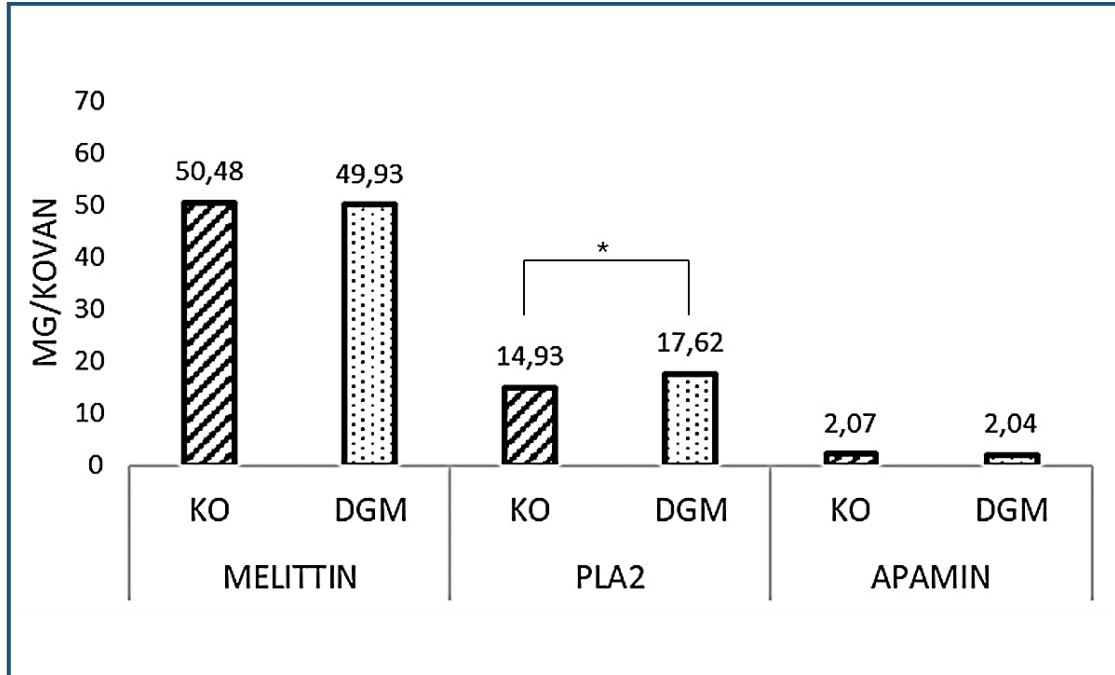
Farklı lokasyon gruplarının bal arısı zehri kompozisyonunda bulunan apamin, melittin ve PLA2 bileşen miktarları üzerine etkisi araştırılmıştır. Ortalamalar değerlendirildiğinde en yüksek apamin %2,07 ve melittin %50,48 içeriği Kestane ormanı numunelerinde tespit edilirken en yüksek PLA2 değeri %17,62 ile DAGEM numunelerinde tespit edilmiştir (Tablo 3.17).

Tablo 16. Farklı lokasyonda bulunan arılıklardan toplanan bal arısı zehri kompozisyonları tanımlayıcı analizi.

GRUP	N	İÇERİK	*ORTALAMA	STD. HATA	*MİNİMUM	*MAKSİMUM
KESTANE ORMANI	10	APAMİN	2,07	0,03	1,9	2,2
		MELİTTİN	50,48	0,91	44,49	53,83
		PLA2	14,93	0,65	10,79	18,31
DAGEM	10	APAMİN	2,04	0,1	2,88	1,72
		MELİTTİN	49,93	2,27	42,18	67,73
		PLA2	17,62	0,78	14,76	23,01

*Zehir numunelerinde tespit edilen etken madde miktarının % cinsinden verilmesi

İstatistiki analizler sonucunda (Student T test) apamin (p: 0,797, f: 0,108) ve melittin (p= 0,828, f: 2,444) değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, PLA2' değeri açısından istatistiki farklılık tespit edilmiştir (p: 0,016, f: 1,015) (Şekil, 3.24).



Şekil 54. Lokasyon farkının bal arısı zehri kompozisyonu üzerine etkisi, grup ortalamalarının kıyaslanması. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p=0,000

3.8. HASAT TARİH VE SAATLERİNDE NİSPİ NEM VE SICAKLIK VERİLERİ

T.C. Meteoroloji genel müdürlüğü Yığılca, Düzce (Rakım: 501, enlem: 40,97, boylam: 31,44) istasyonundan alınan veriler aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak paylaşılmıştır (Tablo 3.18).

Tablo 17. Meteoroloji istasyonundan elde edilen nispi nem ve sıcaklık verileri.

YIL	TARİH	Hasat Saati	Nispi Nem (%)	Sıcaklık (°C)
2021	14.07.2021	09:00-13:00	62,80	25,50
		13:30-16:30	72,50	23,00
		00:00-03:00	82,00	14,84
	30.07.2021	09:00-13:00	43,40	29,40
		13:30-16:30	54,75	26,55
		00:00-03:00	58,40	15,22
	17.08.2021	09:00-13:00	62,25	28,34
		13:30-16:30	48,00	25,10
		00:00-03:00	81,80	14,16
	6.09.2021	09:00-13:00	63,80	20,16
		13:30-16:30	63,25	17,83
		00:00-03:00	81,40	14,92
	28.09.2021	09:00-13:00	62,00	19,20
		13:30-16:30	77,00	15,60
		00:00-03:00	81,60	9,60
2022	9.06.2022	09:00-13:00	45,80	24,56
		13:30-16:30	55,75	22,33
		00:00-03:00	83,60	15,20
	2.07.2022	09:00-13:00	60,60	24,66
		13:30-16:30	53,50	23,35
		00:00-03:00	83,80	14,40
	19.07.2022	09:00-13:00	61,20	21,74
		13:30-16:30	63,75	20,63
		00:00-03:00	79,00	11,34
	8.08.2022	09:00-13:00	53,00	28,06
		13:30-16:30	63,75	24,93
		00:00-03:00	82,60	16,22
	29.08.2022	09:00-13:00	61,40	28,84
		13:30-16:30	69,00	25,28
		00:00-03:00	85,20	17,02
	15.09.2022	09:00-13:00	23,40	27,56
		13:30-16:30	41,00	23,58
		00:00-03:00	82,00	10,10
	29.09.2022	09:00-13:00	41,00	25,78
		13:30-16:30	54,75	22,10
		00:00-03:00	81,80	14,20

Nem ve sıcaklık verileri ile hasat miktarı arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, nispi nem ve miktar arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu ($p: 0,000$) fakat sıcaklık ile miktar arasında bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Nem ve sıcaklık verileri ile yıl, ay, saat ve zehir etken maddeleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, hasat saati ile nispi nem ($p: 0,000$) arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilirken, sıcaklık ile nispi nem arasında negatif yönlü korelasyon ($p:0,000$) tespit edilmiştir. Yıllar arasında ve aylar arasında sıcaklık ve nem açısından bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Etken madde değerleri ile nispi nem ve sıcaklık değerleri karşılaştırıldığında apamin ve PLA2 değerleri ile nem ve sıcaklık arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Fakat melittin değerleri ile nispi nem arasında negatif yönlü bir korelasyon belirlenmiştir ($p:0,046$). Ortamdaki nem ile sıcaklık arasında da negatif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($p:0,000$).

3.9. RENK ANALİZİ VE GRUPLAR ARASI İSTATİSTİKİ KARŞILAŞTIRMALAR

Bal arısı zehirlerinin genel görünüşü tipik toz şeklinde, kristalli yapıda ve kokuları tipiktir. Bal arısı zehirlerinin renkleri açık sarı, bej ve açık kahverengi olmak üzere farklılık göstermektedir (Bogdanov, 2015). Pantone renk kodları içerisinde zehir numunelerinin renklerine en yakın kodlar 4001-C, 7499-C, 2309-C ve 7506-CP olarak belirlenmiştir (Şekil 3.25).



Şekil 55. Zehir numunelerinin renk farklılıkları ve Pantone renk skalaları

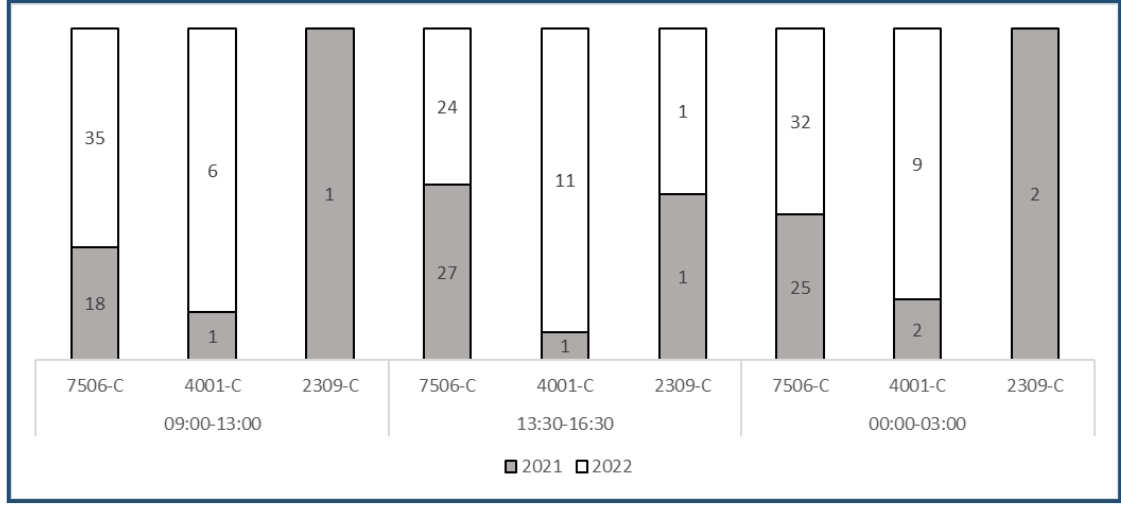
3.9.1. Yıl, Ay ve Hasat Saatinin Zehir Rengi Üzerine Etkisi

Yıllara göre, renk dağılımı incelendiğinde hem 2021 yılında (% 89,74) hem de 2022 (%77,12) yılında en yüksek oranda bulunan renk “Pantone 7506-C” olarak tespit edilmiştir (Tablo 3.19).

Tablo 18. Renge göre yıl ve saat numune sayısı dağılım verileri

GRUP	RENK KODU	2021 (n)	2022 (n)	TOTAL (n)
09:00-13:00	PANTONE 7506-C	18	35	53
	PANTONE 4001-C	1	6	7
	PANTONE 2309-C	1	0	1
13:30-16:30	PANTONE 7506-C	27	24	51
	PANTONE 4001-C	1	11	12
	PANTONE 2309-C	1	1	2
00:00-03:00	PANTONE 7506-C	25	32	57
	PANTONE 4001-C	2	9	11
	PANTONE 2309-C	2	0	2

Yıllara göre renk dağılımı arasındaki korelasyon SPSS ile incelendiğinde yıllar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (p: 0,040). Bunun sebebi ayrıntılı olarak incelendiğinde, 2022 yılında (%22,03) “Pantone 4001-C” nin 2021 (%5,13) yılına göre daha yüksek frekansta bulunması olduğu tespit edilmiştir. Aylara göre (p: 0,363) ve hasat saatine (p:0,362) göre renk dağılım verileri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir (Şekil, 3.26).



Şekil 56. Hasat saati ve yıla bağlı zehir numunelerindeki renk farklılıkları ve “n” değerleri

3.9.2. Besleme Farkının Zehir Rengi Üzerine Etkisi

Farklı besleme gruplarından elde edilen numunelerin renk dağılımlarını incelemek üzere 21 adet numune şerbet ile besleme yapılan gruptan, 20 adet numune P1 ile besleme yapılan gruptan, 16 adet numune P4 ile besleme yapılan gruptan ve 21 adet numune besleme yapılmayan kontrol grubundan olmak üzere toplam 78 adet bal arısı zehri numunesi analiz edilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

3.9.3. Cihaz Farkının Zehir Rengi Üzerine Etkisi

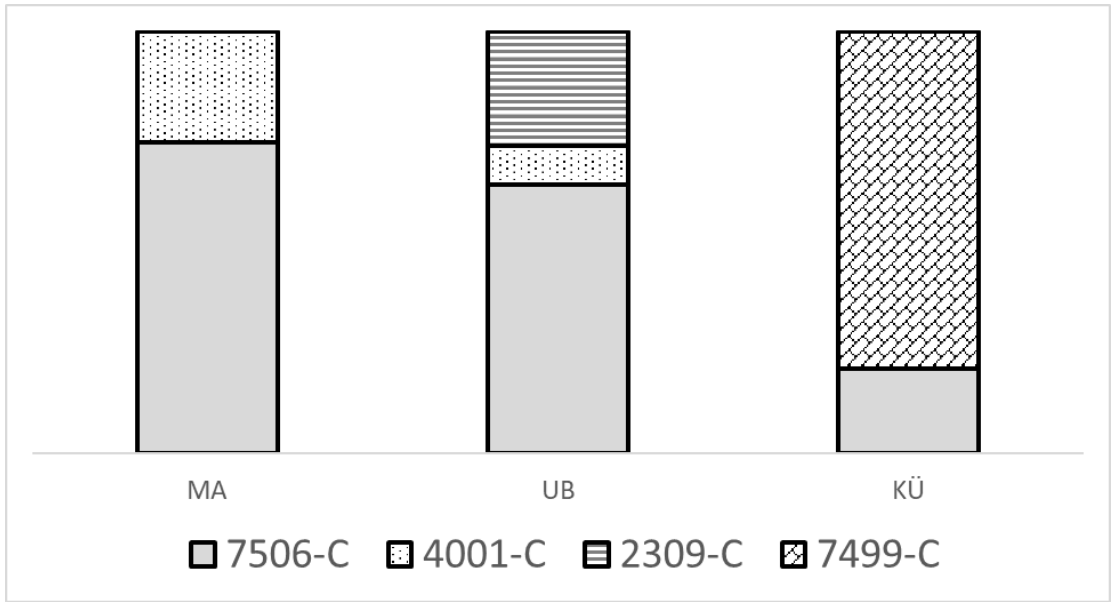
Farklı cihazlar kullanılarak hasat edilen numunelerin renk dağılımlarını incelemek üzere MA(ALMIŞLAR-I)’dan 19 numune, UB (Ultra Bee)’den 22 numune ve KÜ (Kovan Üstü)’ den 20 adet numune analiz edilmiş ve renk dağılım verileri Tablo 3.20’de verilmiştir.

Tablo 19. Hasat cihazına bağlı numune renk dağılım verileri

RENK KODU	HASAT CİHAZLARI		
	*MA (n)	*UB (n)	*KÜ (n)
7506-C	14	14	4
4001-C	5	2	0
2309-C	0	6	0
7499-C	0	0	16

*MA= ALMIŞLAR-I, UB= Ultra Bee, KÜ= Apimak kovan üstü cihaz

Oneway Anova testinde Gruplar arası renk dağılımları istatistiki olarak farklılık göstermiştir (p:0,00). Tukey HSD ile ayrıntılı analiz yapıldığında ise UltraBee ile MA arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmezken (p: 0,537; f: 0,3489). Kovan üstü cihaz ile hem MA (p: 0,00; f: 0,3569) hem de UB (p: 0,00; f: 0,3442) cihazları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir. Değerlendirmeye alınan pantone renk kodları arasında en açık renlerden biri olan “7499-C” yalnızca Kovan Üstü cihaz grubunda tespit edilmiştir (Şekil, 3.27).



Şekil 57. Hasat cihazına bağlı numune renk dağılım verileri. *MA= ALMIŞLAR-I, UB= Ultra Bee, KÜ= Apimak kovan üstü cihaz

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. HASAT AYININ BAL ARISI ZEHİRİ KOMPOZİSYONU VE ÜRETİM MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI

Bal arılarının çevre ile ilişkisini doğrudan etkileyen temel faktörlerden birisi mevsimsel değişimlerdir. Bal arılarının biyolojik ve fizyolojik gelişimleri mevsimsel ve iklimik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Mevsimsel değişimlere doğrudan bağlı olan nektar ve polen akım dönemleri ise dış salgı bezi ürünlerinin kalitesini ve miktarını etkileme potansiyeline sahiptir. Bir dış salgı ürünü olan bal arısı zehri de mevsimsel değişim faktörlerinden etkilenebilmektedir. Mısır'da yapılan çalışmalarda bazı literatürler en yüksek zehir miktarının ağustos ayında elde edildiği bildirilirken (Sanad ve Mohanny, 2013) gene Mısır'da İtalyan arısı ile yapılan bir çalışmada en yüksek verimin mısır bitkisinin polen dönemi olan temmuz ayında olduğu belirlenmiştir (Nowar 2016). Gene Mısır'da farklı şehirlerde mevsimsel değişimin araştırıldığı çalışmada Nasr'da yürütülen çalışmada mayıs ayı en yüksek verimi gösterirken, Motobes'te en yüksek verim haziran ayında elde edilmiştir (Hussein vd., 2019). Araştırmacılar veri değerlendirmelerinde aynı sonuca varmış zehir miktarının polen ve nektar akımı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tez çalışması kapsamında Düzce İli'nin Yığılca İlçesi'nde nektar akış döneminde farklı tarihlerde toplanan bal arısı numunelerinin hasat miktarları değerlendirildiğinde 2021 yılında temmuz-ağustos ve eylül ayları arasında istatistiki bir farklılık tespit edilmezken 2022 yılında aylar arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir. Özellikle DAGEM arılığı için ana nektar akım sezonu (*Castanea sativa* ve *Tilia sp.* çiçeklenme dönemi) içerisinde kalan temmuz ve ağustos ayları arasında istatistiki bir farklılık görülmezken, nektar akımının neredeyse minimuma indiği eylül ayı ve ana nektar akımının henüz başlamadığı haziran ayı arasında kovan başı zehir hasat miktarlarında istatistiki farklılık tespit edilmiştir. 2021 yılı ve 2022 yılı karşılaştırıldığında ise eylül ayı açısından her hasat saatinde yıllar arası farklılık tespit edilirken, temmuz ayı açısından yalnızca erken saatlerde yapılan hasatlarda kovan başı miktarı istatistiki olarak farklılık göstermiştir. Nispi nem ve sıcaklık açısından değerlendirdiğimizde yıllar arasında bir fark bulunmaması yıllar arası hasat miktarı

farkının çalışma kapsamında değerlendirmeye alınmamış farklı bir değişken sebebi ile oluşabileceğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalarda hasat ayları arasındaki farklılıkları açıklama amacı ile kullanılan mevsime bağlı floral kaynak geçişleri Yığılca bölgesi için de geçerlidir. Bölge Mayıs ve Haziran arasında Ormangülü (*Rhododendron ponticum*), akasya ve otsu ballı bitkiler açısından zengin, haziran başı ve temmuz ortası arasında kestane ormanları (*Cestane sativa*) ve ıhlamur (*Tilia sp.*) nektar akım florasında baskın olarak bulunmaktadır, hemen akabinde ise otsu çiçekli bitkilerin dönemi gelmektedir ve *Apis mellifera anatoliaca* Yığılca ekotipi bölgedeki ana nektar akımlarına (ormangülü ve kestane) göre koloni gelişimini düzenleyerek bu dönemlere güçlü girmektedir yani genç birey sayısı da yüksek bulunmaktadır (Gösterit, Kekeçoğlu & Çıkılı, 2012; Güneş Özkan, Aksoy & Değermenci, 2016). Temmuz sonuna kadar da arılar kovan içerisinde yoğunlukla depoladıkları kestane nektarını tüketmektedir. Bu sebeple literatür verileri ile benzer şekilde Yığılca Bölgesi'nde de hasat miktarı açısından en yüksek verim her iki yılda da temmuz ayı yani kestane nektar akımı sezonunda tespit edilmiştir (Gösterit, Kekeçoğlu & Çıkılı, 2012; Güneş Özkan, Aksoy & Değermenci, 2016).

Mevsimsel değişimlerin zehir kompozisyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır; diseksiyon yöntemi ile zehir kesesinden doğrudan temin edilerek yapılan bir araştırma neticesinde serotonin miktarının temmuz ortasından en yüksek miktara ulaştığı tespit edilirken (Owen & Sloley, 1988), gene diseksiyon yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada melittin oranının nektar akım sezonu süresince farklılık gösterdiği tespit edilmiş, haziran başında en yüksek değerlerin elde edildiği belirtilmiştir Elektroşok yöntemi ile hasat edilen zehir içeriklerini araştıran Rybak-Chmielewska & Szczensna (2004) çalışmasında ise mevsimsel değişimlerin melittin miktarı üzerinde etkisi belirlenirken PLA2 ve apamin için bir değişiklik bildirmemişlerdir. Gene elektroşok yöntemi ile zehir hasadı yapılan bir başka çalışmada ise belirgin bir iklim parametresine bağlı olmaksızın zehir kompozisyonunun mevsimsel değişimlerden etkilendiğini belirlemişlerdir (Ferreira Junior vd. 2010). Kekeçoğlu, vd., 2022 *A. m. anatoliaca* (Yığılca Ekotipi) ile elektroşok yöntemi kullanılarak yaptığı çalışmada ise mevsimsel değişimlerin melittin, apamin ve PLA2 miktarı üzerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir. Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışma verilerinden 2021 yılı verileri değerlendirildiğinde ön görüldüğü gibi nektar akım sezonu olan temmuz-ağustos ayları melittin, apamin ve PLA2 açısından

istatistiki olarak daha yüksek bulunurken, eylül ayı daha düşük bulunmuştur. 2021 yılı sonuçları literatürün genelinde önerilen ana nektar akım sezonunda zehir miktar ve kalitesinin arttığı hipotezini desteklemektedir (Owen & Praff, 1995). Owen & Sloley, 1988; Owen & Praff, 1995; Rybak-Chmielewska & Szczensna (2004); Ferreira Junior vd. (2010). Özellikle Ferreira Junior, vd. (2010)'da zehir kompozisyonunun belirli bir iklim parametresinden bağımsız değişiklik gösterdiği tespiti 2021 yılı verileri ile de örtüşmektedir. 2022 yılına gelindiğinde ise tam tersi bir durum söz konusu olmaktadır. Eylül ayı zehir kompozisyonu düşük oranda istatistiki fark gösterirken ($p<0,05$) 2022 yılı temmuz ve ağustos ayları daha yüksek seviyelerde istatistiki farklılıklar göstermiştir ($p<0,01$). Bunun sebebi araştırıldığında ilk akla gelen nem ve sıcaklık faktörü olmuştur fakat nispi nem ve sıcaklık değerlerinin istatistiki bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Zehir içeriğini etkileyebilecek en önemli faktör olarak nektar kaynağı yıllık bal verimi üzerinden değerlendirildiğinde ise 2021 yılında DAGEM' den elde edilen hasat miktarı 200kg iken, 2022 yılında mevsim iyi geçmediği için hasat yapılmamıştır. Nektar akım yoğunluğunu bal verimi üzerinden değerlendirirsek yıllar arasındaki bu farklılık açıklanabilmiş olunur. Gene aynı çalışma sahasında 2019 yılında tez projesinin ön çalışması olarak yürüttüğümüz çalışmada ise mevsimsel değişimlerin melittin, apamin ve PLA2 kompozisyonu üzerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir (Kekeçoğlu, vd., 2022).

Tüm veriler incelendiğinde literatürde de önerildiği gibi; mevsimsel değişimler ile arazide bulunan nektar ve polen kaynaklarının değişimi ve buna bağlı olarak zehir bileşen oranı ve hasat miktarında da farklılıklar gözlenebilmektedir (Ferreira Junior vd. 2010; Sanad & Mohanny, 2013). Elde edilen veriler ışığında hasat yapılacak olan alanlarda kronolojik olarak ballı bitki tespitlerinin yapılması ve buna bağlı hasat aylarında düzenlemeler yapılması düşünülebilir.

4.2. HASAT SAATİNİN BAL ARISI ZEHİRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI

Bal arısı kolonilerinin gün içerisindeki dinamiklerinde özellikle tarlacılık faaliyetleri sebebiyle kovan içerisinde bulunan arı miktarı ve yaşı değişiklik gösterebilmektedir. Bu sebeple farklı saatlerde yapılan bal arısı zehri hasatlarında hem zehir kompozisyonunda hem de miktarında farklılıklar gözlemlenmesi beklenmektedir.

Tez kapsamında Yıgılca ekotipi bal arısı kolonileri ile Yıgılca ilçesinde gerçekleştirdiğimiz iki yıllık çalışma sonucunda 2022 yılı verilerini incelediğimiz zaman biyolojik olarak en yüksek ortalama hasat miktarı (00:00-03:00) saatleri arasında (81,40 mg/kovan) tespit edilmiş fakat istatistiki bir anlamlılık belirlenememiştir. 2021 yılında ise farklı saat aralılarında elde edilen hasat miktarları arasında gece grubu ile öğlen ve sabah grupları arasında istatistiki olarak farklılıklar tespit edilmiştir. En yüksek hasat veriminin gece hasadında (00:00-03:00) 81,92 mg/kovan elde edildiği en düşük verimin ise 51,83 mg/kovan olarak sabah hasadında (09:00-13:00) elde edildiği tespit edilmiştir. Sabah erken saatlerdense daha geç saatlerde hasat veriminin daha yüksek olduğu literatür bilgisi ile de örtüşmektedir. Sanad & Mohanny (2013) en yüksek zehir hasat miktarının 166 mg/gün olarak 16:00-18:00 saatleri arasında bulunduğunu, en düşük miktarın ise; 80 mg/gün olarak 13:00-15:00 saatleri arasında bulunduğunu bildirmiştir. Nowar (2016) 19:00-21:00 saatleri arasında yapılan hasadın en verimli saat olduğunu, 15:00-17:00 saatleri arasının ise en düşük verimlilik elde edilen hasat saatleri olduğunu bildirmiştir. Literatürdeki hasat verimleri ile karşılaştırıldığında tez kapsamında farklı saatlerde elde edilen kovan başı verimin genel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda elde edilen miktarların daha yüksek olması çalışmada kullanılan koloni gücü ve hasat yapılan mevsim kaynaklı olabilmektedir. Genel olarak yapılan çalışmalar ve proje çalışmamız neticesinde elde edilen veriler incelendiğinde tüm koloninin içeride olduğu saatlerin, tez çalışması için (00:00-03:00), en yüksek hasat verimini sağladığı belirlenmiştir.

Literatür çalışmaları çoğunlukla hasat miktarı üzerinde durmuştur. Tez çalışması kapsamında ise 2021 yılı verilerinde; PLA2 açısından gruplar arasında bir farklılık tespit edilmezken sabah ve gece grupları arasında melittin, sabah ve öğlen grupları arasında ise apamin kompozisyonları istatistiki olarak farklılık göstermiş, sabah gruplarında melittin ve apamin istatistiki olarak PLA2 ise rakamsal olarak en yüksek ortalamaları vermiştir. 2022 yılı verileri ise gene çalışma ekibimiz tarafından 2019 yılında saha çalışmaları gerçekleştirilen ön çalışma sonuçları ile uyumlu olup zehir içerik kompozisyonu açısından farklı saatlerde yapılan hasatlar arasında istatistiki olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Kekekçoğlu vd.,2022). Hem 2021 yılı verileri hem de 2022 yılı verileri değerlendirildiğinde miktar açısından en yüksek verimin gece (00:0-03:00) saatleri arasında olduğu, sayısal ve istatistiki veriler ışığında ise melittin ve apamin kompozisyonu açısından sabah (09:00:13:00) hasadın verimli olduğu söylenebilir.

Bu durumu koloni içi demografik yapının gün içerisindeki değişimi ile yanıtlamak mümkün olabilir. Genel olarak 18-21 günlük yaş arasındaki işçi bal arılarının kovan savunma görevini devraldıkları ve bu gruptaki arıların zehir içeriklerinin etken madde açısından en yüksek seviyede bulunduğu bilinmektedir. 22. gün ve sonrasındaki yaşlarda ise yaş artışı ile zehir kalitesi düşer (Snodgrass, 1956; Bachmayer, Kreil & Suchanek, 1972; Owen & Braidwood, 1974; El-Shaarawy, vd., 2007). Bu durumda zehir içerik kalitesinin koloni içi birey yaş ortalamasının düşük olduğu yani tarlacılık faaliyetlerinin gerçekleştiği saatlerde tüm koloninin içeride olduğu gece saatlerine göre daha yüksek olması beklenmektedir. Elde edilen sayısal bulgular da genel olarak bu hipotez ile uyumludur.

4.3. BESLEME FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHİRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI

Bal arısı zehri arı sütü ve bal mumu gibi bir dış salgı bezi ürünüdür ve kompozisyonu beslenmeye bağlı değişiklikler gösterebilir. Bal arısı zehrinin miktarını ve kalitesini besleme yöntemleri ile arttırmak amacı ile farklı deneysel çalışmalar yapılmış özellikle farklı şeker kombinasyonları ve protein kaynaklarının etkisi araştırılmıştır (Badawy vd., 2016; Nowar, 2016; Abusabbah vd., 2016).

Tez çalışması kapsamında kullanılan yemler “Arı Kolonisinin Gelişimlerinin Desteklenmesi Amacıyla Sıvı Formda Proteinli, Probiyotik Katkılı Yenilikçi Arı Yemi ve Yemlik Ürünlerinin Geliştirilmesi” adlı EUREKA-TÜBİTAK/TEYDEP 1509 tarafından desteklenen Proje no: 9200117 numaralı İspanya, İtalya ve Türkiye ortaklığında yürütülen proje kapsamında geliştirilen yemler projenin sonuçlarına bilimsel katkı sağlamak amacı ile seçilmiştir. Yemlerden protein takviyeli olan P4 ve base product (temel ürün) olan P1’in bal arısı zehri üretim miktarına ve içeriğine etkisi araştırılmıştır. Buna ek olarak arıcıların en çok kullandığı yöntem olan (1:1) şerbet beslemesinin etkisi de araştırılmıştır.

Önceki çalışmalarda özellikle farklı protein kaynaklarının (arı poleni, soya fasulyesi ve bira mayası kökenli protein) etkileri araştırılmış orijinal polen kullanımının optimum verimi sağladığı tespit edilmiştir (Badawy vd., 2016). Başka bir çalışmada ise şeker şurubu ve polen ikamesi (pudra şekeri, toz maya ve soya fasulyesi unu karışımı) kullanılmış, polen ikamesinin zehir üretim miktarını arttırdığı belirlenmiştir (Nowar,

2016).

Proje kapsamında farklı besleme gruplarının hasat miktarı üzerine etkisi verileri incelendiğinde beklenenin aksine istatistiki fark yalnızca P1 ve kontrol grubu arasında tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Veriler sayısal olarak incelendiğinde ise en yüksek verim P1 grubunda (65,83 mg/kovan), hemen arkasından şerbet (49 mg/kovan) ve daha sonra da P4 (protein katkılı yem) (41,56 mg/kovan), en düşük verim ise besleme yapılmayan kontrol grubunda (41,56 mg/kovan) tespit edilmiştir. Önceki literatürlerde de belirtildiği gibi kovanlara besleme yapmanın hasat miktarında biyolojik artışa sebep olduğu çalışmamızca da tespit edilmiştir (Badawy vd., 2016; Nowar, 2016).

Önceki çalışmalarda farklı şeker moleküllerinin zehir kompozisyonu üzerinde farklı sonuçlara sebep olduğu belirtilmiştir (Abusabbah vd., 2016). Bu sebeple çalışmamızda elde edilen bulguları netleştirmek amacı ile üç ek besleme materyalinde de ayrıntılı içerik analizi yapılmıştır. P1 grubunu diğer gruplardan özellikle P4 grubundan ayıran farkın enerji (326,39 kcal/100 g- 1365,62 kJ/100 g) ve toplam %karbonhidrat (%78,27) olabileceği ön görülmüştür. P1 grubu ile P4 grubunda şerbet grubunda bulunan sakaroz dışında fruktoz ve glukoz da olduğu tespit edilmiştir. Fakat P1 ve P4 gruplarının şeker içeriğinde istatistiki bir farklılık tespit edilmemiştir.

Abusabbah vd., (2016) yaptıkları çalışmada maltoz ile beslenen arıların zehir içeriklerinin fruktoz ve glukoz ile beslenen kolonilerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Protein içerikli ek besleme yapılan arıların zehir kalitesi de doğal beslenen ve sükröz ile beslenen arılardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan yem içeriklerinde Abusabbah, vd., (2016) tarafından belirtilen ve zehir kompozisyonu üzerinde etkisi olduğu ileri sürülen maltoz tespit edilmemiştir.

Tez çalışması kapsamında tüm kalite belirteci maddelerde (apamin, melittin, PLA2) en düşük değerler şerbet ile beslenen grupta (1:1 Pancar şekeri- su) tespit edilmiştir. Şerbet grubu verilerinin hiç besleme yapılmayan kontrol grubundan dahi düşük bulunması kritik bir sonucun altını çizmektedir. Şerbet beslemesinin bal arısı sağlığını ve fizyolojisini negatif yönde etkilediğine dair çokça çalışma bulunmaktadır (Frizzera, vd., 2020; DeGrandi Hoffman, vd., 2010). Tez çalışması bulgularımız da şerbet beslemesinin ürün kalitesi üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir.

Diğer besleme grupları (P1, P4 ve Kontrol) kıyaslandığında ise; gruplar arasında apamin hariç istatistiki bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,005$). En yüksek apamin, melittin ve

PLA2 ortalamaları rakamsal olarak protein katkılı olan P4 grubunda belirlenmiştir. Literatür bilgisine dayanarak protein katkılı gruptan daha yüksek kalite ve verim beklenmiştir fakat çalışma sonuçları istatistiki bir fark vermemiştir. Yalnızca miktar açısından besleme gruplarında kontrol grubuna göre artış gözlemlenmiştir. Nowar, 2016; şeker şurubu ve polen ikamesi (pudra şekeri, toz maya ve soya fasulyesi unu karışımı) kullanılmış, polen ikamesinin zehir üretim miktarını arttırdığını belirlemiştir, ayrıca HPLC analizleri sonucunda elde edilen zehirlerde melittin, apamin ve PLA2 miktarlarını da arttırdığı belirlenmiştir (Nowar, 2016). Önceki çalışmalarda protein içerikli besinler araştırılırken yüksek protein içerikli polen ya da maya kullanılmıştır. Tez çalışmamız kapsamında ise %2 protein katkılı yem denemesi yapılmıştır.

Protein katkısının literatür verisinden daha düşük düzeyde bulunduğu değerlendirilirse %2 protein ilavesinin zehir kalitesinde apamin dışındaki diğer parametrelerde artışa sebep olamadığı, fakat şerbet beslemesinin zehir kalitesini yüksek oranda düşürdüğü tespit edilmiştir.

4.4. CİHAZ FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHİRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI

Markovic & Molnar'ın 1954'te ortaya koydukları elektroşok temelli zehir hasat cihazından itibaren bilim insanları farklı cihaz modifikasyonları deneyerek en verimli ve sürdürülebilir cihaz modelini geliştirmek üzere bilimsel çalışmalar yapmışlardır ve cihaz revizyonları hala sürmektedir. Araştırmacılar farklı cam renkleri, frekans aralıkları tel materyali ve kalınlıklarını değerlendirerek kıyaslamalar yapmış ve her bir değişkenin zehir miktarı ve kalitesi üzerinde farklı etkileri olabileceğini göstermişlerdir (Mohanny, 2015; Maulana vd., 2018). 2023 yılında yapılan güncel bir çalışmada hasat cihazlarında kullanılan farklı iletken tellerin bal arısı zehri içeriğine etkisinin olmadığı fakat hasat miktarı incelendiğinde pirinç iletken tel kullanılan gruplardan bakır ve alüminyum alaşım kullanılan gruplardan daha yüksek verim elde edildiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak, iletken tel farkının üretilen zehirde renk değişimine neden olduğu da ortaya konulmuştur (Turan & Erkan, 2023).

Tez çalışması kapsamında yapılan istatistiki analizler sonucunda gruplar arasında hasat miktarı açısından ALMIŞLAR-I (MA) ile hasat edilen deney grubu ile Ultrabee grubu (UB) arasında önemli farklılık tespit edilmiştir (p:0,023). Kovan Üstü (KÜ) ile UB

($p:0,865$) ve MA grubu ($p:0,093$) arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. En yüksek ortalama hasat verimi 111,30 mg/kovan ile çift taraflı kullanımı olan ve siyah cam tablalı ve krom telli kovan içi Ultrabee cihazından elde edilmiştir. Önceki çalışmalarda da siyah camın hasat miktarı üzerindeki pozitif etkisi vurgulanmıştır (Mohanny, 2005; Mohanny, 2015; Maulana vd., 2018). Turan & Erkan, 2023'te de belirtildiği üzere iletken tel farkı gibi modifikasyonların zehrin renginde farklılıklara sebep olabileceği bildirilmiştir. Hem MA hem de UB' de tel olarak krom tel kullanılmış ve bunlar arasında renk olarak istatistiki bir farklılığa rastlanılmamıştır. Fakat tüm birçok farklı parametrenin değerlendirildiği tez çalışması boyunca renk farklılığı yalnızca kovan üstü cihaz ile elde edilen zehir numunelerinde gözlemlenmiş, elde edilen en açık renk zehirler bu grupta tespit edilmiştir ve bulgularımız literatür ile uyumaktadır. Zehrin renginin doğal renk skalası dahilinde olabildiğince açık olması kontaminasyon ve oksidasyonun görece daha az olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamız kapsamında bal arısı zehirlerinde üç ana marker bileşen (apamin, melittin, PLA2) açısından kalite değerlendirmesi de yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda farklı cihazlardan hasat edilen bal arısı zehri numune içeriklerinde melittin, PLA2 ve apamin değerleri açısından KÜ ve UB cihazları arasında istatistiki bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$), fakat görece daha yeni teknoloji ile üretilen bu iki cihaz ile ilk üretilen cihazlardan olan MA arasında yüksek oranda istatistiki farklılıklar tespit edilmiş ($p<0,005$) yeni nesil cihazların kalite açısından daha yüksek sonuçlar verdiği belirlenmiştir.

Dolayısı ile tüm veriler değerlendirildiğinde eski tip cihaz olan MA hem kalite açısından hem de miktar açısından yeni geliştirilen iki cihazdan daha düşük performans sergilemiştir. Farklılıklar incelendiğinde frekans, yüzey alanı, akım açısında üç cihazda da farklı nitelikler bulunmasına rağmen Ultrabee ve kovan üstü cihaz arasında performans açısından ciddi farklılıklar belirlenmemiştir.

Bal arısı zehri hasat cihazlarında, elde edilen zehir rengi, dokusu, kompozisyonu ve hasat miktarı farklı değerlendirme kriterlerini sunmaktadır. Burada önemli olan nokta hasat miktarındaki artışın kaliteyi negatif yönde etkilemeden olmasıdır. Eğer hasat cihazı arıya zarar vererek zehir dışında istenmeyen diğer materyallerin de (bal arısı parçaları, bal, polen, dışkı vb.) tablaya dökülmesine sebep oluyorsa bu da hasattan elde edilen son miktarı arttırır fakat zehir kalitesi kontaminasyon kaynaklı düşer. Zehir hasat cihazlarında tabladan kazınan zehrin literatürde de belirtildiği gibi krem-si gri renkte ve toz halde

olması gerekmektedir (Bogdanov, 2015). Eğer elde edilen ürün jel kıvamında ya da bal arısı zehrinin tarif edildiği renk skalası dışında ise hasat cihazında ya da ayarlarında bir problem olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üretimin sürdürülebilir ve kaliteli olması için koloni sağlığını etkilemeyecek hasat cihazları kullanılmalıdır. Yapılan çalışma neticesinde cihazlar yalnızca miktar değil aynı zamanda kompozisyon ve renk açısından da performans değerlendirilmesine alınmıştır. Bu literatür için önemli bir bilgi kaynağı olacaktır.

4.5. LOKASYON FARKLILIKLARININ BAL ARISI ZEHİRİ ÜZERİNE ETKİSİ BULGULARI VE LİTERATÜR TARTIŞMASI

Farklı lokasyonlarla ilgilide sınırlı sayıda makale karşılaştırma çalışması yapmıştır. *Apis mellifera carnica* ve *Apis mellifera ligustica* hibritleri ile Mısır'da Nasr ve Motobes şehirlerinde gerçekleştirilen çalışmada; Nasr Bölgesinde, en yüksek miktarın (99,9 mg / koloni) ile mayıs ayında ve en az miktarın (11,1 mg / koloni) ile Ekim ayında; Motobes bölgesi koşullarında ise en yüksek arı zehri (102,5 mg / koloni) haziran ayında ve en az miktarda arı zehrini (60,2 mg / koloni) ile Kasım ayı sonunda elde ettiklerini bildirmişlerdir (Hussein, v.d, 2019). Yapılan çalışma iki bölge arasındaki zehri hasat miktarındaki değişimlere vurgu yapmaktadır. Proje kapsamında gerçekleştirilen arazi çalışmaları neticesinde iki lokasyondan elde edilen zehir numunelerinin miktarları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$). DAGEM arılığında elde edilen kovan başına düşen miktar (97,3 mg/kovan) Kestane ormanından toplanan numunelerden (69,1 mg/kovan) yüksek bulunmuştur, elde edilen minimum ve maksimum değerler literatürde verilen değerler skalası içerisinde yer almaktadır. Ayrıca zehir kompozisyonları karşılaştırıldığında apamin ve melittin değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,005$), DAGEM arılığında elde edilen zehir numunelerinin PLA2 değeri açısından istatistiki olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem miktar hem de PLA2 açısından zehir kalitesi rakamsal olarak değerlendirildiğinde iki parametrede de yüksek skor veren grup DAGEM arılığı olmuştur. Bunun sebebi DAGEM arılığı bölgesinde bulunan floral çeşitlilik olabilir. Literatür araştırıldığında çeşitli polen ve nektar kaynaklarını barındıran bir diyetin, mono diyetten farklı aminoasitler içerdiği ve dolayısı ile mono diyetin dengeli bir diyet olmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Brys & Strachecka, 2024). Kestane ormanında bal arıları yüksek oranda mono diyetle maruz kalırken DAGEM arılığında kestane ile aynı dönemde

ıhlamur gibi birçok farklı çiçekli bitki de bal arılarının nektar menzili içerisinde yer almaktadır ve bal arılarına oldukça geniş bir polen ve nektar çeşidi sunulmaktadır. Hasat miktarı açısından genel olarak DAGEM arılığında bulunan kolonilerin görece yüksek performans göstermiş olması polen ve nektar kaynağındaki çeşitlilik ile açıklanabilir. Kestane ormanında mono diyetle maruz kamalarına rağmen kompozisyon açısından gruplar arasında yüksek istatistiksel farklılıkların bulunmaması ise kestane bitkisinin yüksek protein içerikli polen yapısı ile açıklanabilir (Bryś & Strachecka, 2024).

5. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının sonuçları ile bal arısı zehri üretim miktarı ve kalitesinin hasat ayına, hasat cihazına, lokasyona, beslemeye ve üretim saatine göre değişip değişmediği ortaya konmuştur. Tez süresince elde edilen sonuçlar kongrelerde ve kurslarda farklı katılımcı kitlelerine aktarılmıştır. Böylece arıcıların daha kaliteli ve daha fazla miktarda zehir elde edebileceği standartlar oluşturulmasına temel bilgi sağlanmış, ülkemize katma değer sağlayacak bir ürün olan bal arısı zehrinin üretim standartlarının oluşturulabilmesi için gereken temel bilgi sağlanmıştır.

Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre bal arısı zehrinin üretim miktarı ve kalitesi kolonilerin diyeti ve bal arısı hasat cihazının niteliği olmak üzere iki temel faktörden önemli düzeyde etkilenmektedir.

➤ *Arıların diyeti*

Bal arılarının diyeti doğal yollarla ya da suni yollarla değişebilmektedir. Farklı aylarda elde edilen hasat miktar ve kompozisyonlarındaki değişimin önceki literatürler ile de uyumlu olarak iklim şartlarından bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Bu durum aylar arasındaki farklılıkların nektar akış sezonu ve floral değişimler ile bağlantılı olduğunu dolayısı ile bal arılarının doğal olarak oluşturdukları diyete bağlı olduğunu düşündürmektedir. Suni yollarla yapılan beslemede ise literatürde özellikle arı poleninini altı çizilmiştir. Tez çalışmasında da protein katkılı yem de biyolojik olarak apamin, melittin v PLA2 değerlerinde artış tespit edilmiştir. Fakat suni besleme verilerinde en dikkat çekici olan husus şerbet (1:1 Pancar şekeri: su) beslemesi yapılan grupta zehir kalitesindeki önemli düşüş olmuştur. Literatürde de şerbet beslemesinin arı sağlığı ve fizyolojisi üzerindeki olumsuz etkileri farklı çalışmalarda sunulmuştur. Tez çalışması sonuçları da şerbet beslemesinin olumsuz etkilerine bir yenisini daha eklemiştir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde arıların diyetinin içerik zenginliğine bağlı olarak bal arısı zehrinin kalitesi ve üretim miktarı üzerinde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bal arısı zehrinde yüksek kalite hedefleniyorsa şerbet beslemesi önerilmemektedir.

➤ *Bal arısı zehri hasat cihazı*

Bal arısı zehrine olan ilginin artmasıyla birlikte birçok arıcı ve araştırmacı tarafından farklı niteliklerde pek çok bal arısı zehri hasat cihazı geliştirmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Bal arısı zehri üretmek isteyen arıcıların ilk karşılaştıkları sorun güvenilir ve

doğru üretim yapabilecekleri hasat cihazını bu geniş seçenekler arasından temin edebilmektedir. Piyasada bulunan cihazların bazıları bilime dayanan araştırmaları baz alarak ARGE çalışmalarını yürütürken, bazı cihazların bu temelden oldukça uzak yapıda oldukları görülmektedir. Tez kapsamında elde edilen verilerde ARGE çalışmaları ile cihazlarda önemli verim ve kalite artışı sağlanabildiğini göstermektedir ve cihaz kalitesi demek zehir kalitesi demektir. Yanlış cihaz kullanımı ürün kalitesini doğrudan düşürürken arı sağlığını da tehlikeye atmakta ve ciddi arı ölümlerine sebebiyet vermektedir. Özellikle piyasada hala satışta bulunan bazı cihazların arıyı yakarak zehrin içerisinde tahminen dışkının ve bal midesindeki balın karışması gibi kontaminasyonlara sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hem iç piyasada cihazı satın alan arıcılarda hayal kırıklıklarına hem de dış piyasada Türkiye'nin zehir kalitesi üzerine şüphelere sebebiyet vermektedir. Yanlış yöntemlerle üretilen bal arısı zehirleri apiterapötik amaçlarla kullanıldığında medikal olarak ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu sebeple sürdürülebilir ve apiterapide kullanıma uygun bal arısı zehri üretimi hem arı sağlığını hem de ürün kalitesini koruyacak olan cihazlar ile mümkün olacaktır. Bu sebeple Tarım ve Orman Bakanlığının ve Türk Standartları Enstitüsünün üniversiteler ve sahadaki arıcılar ile ortak çalışarak bu konuda bir cihaz standardizasyonu ve kontrol mekanizması kurmaları elzemdir.

Sonuç olarak, tez çalışması süresince farklı arıcılardan da gelen yüzlerce numune analizi ve istişaresi sonucunda doğru üretim tekniklerinin uygulanmasının kaliteli bal arısı zehri üretiminde primer önem arz eden faktörlerden biri olduğu söylenebilir. Besleme yapılacak ise şerbet gibi beslemeler yerine arı sağlığına uygun ve içerik açısından zengin yemlerin hatta mümkünse arının kendi bal ve polenin kullanılması, hasat yapılacak olan kolonilerin bakımlarının düzenli yapılması ve güçlü koloniler ile çalışılması, eğer besleme yapılmayacak ise hasat yapılacak olan tarih aralıklarının bölge florasının nektar akım sezonları içerisinde seçilmesine dikkat edilmesi ve son olarak hasat cihazının arı sağlığına uygun optimize edilmiş cihazlar arasından seçilmesi önerilmektedir.

Türkiye bal arısı zehri üretiminde büyük potansiyele sahiptir ve Türk arıcıları da bu konuda girişimlerde bulunmaktadır. Fakat sektör hem üretim hem de ihracat konusunda belli standardizasyonlara ve yönlendirmelere ihtiyaç duymaktadır. Arıcıların, bilim insanlarının, Tarım Orman Bakanlığı'nın ve Sağlık Bakanlığı'nın ortak çalışarak sektörün önünü açacak ve üreticiye yol gösterecek yasal standardizasyonları acilen oluşturması gerekmektedir. Bal arısı zehri ile ilgili acilen alınması gereken aksiyonlar ve

sebepleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- *Bal arısı zehri hasat cihazı standardizasyonu*

Piyasada oldukça fazla zehir hasat cihazı bulunmaktadır. Kontrolsüz ve bilinçsizce üretilen bu cihazlar hem arı sağığını olumsuz yönde etkilemekte hem de kalitesiz ürün üretimine sebep olduklarından dolayı arıcılarımızı olumsuz yönde etkilemektedir. Daha önce TSE' ye akademisyenler tarafından gönderilen bal arısı zehri hasat cihazı standardizasyon önerisinin Türk Standartları Enstitüsü ve akabinde Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından en kısa zamanda resmiyete dökülmesi ve uygulamaya konulması gerekmektedir.

- *Doğru bal arısı zehri üretim teknikleri tebliğı*

Çalışmalarımız kapsamında en büyük sorun arıcılarımızın araştırma yapmadan ve doğru yöntemleri öğrenmeden üretime başlaması ve bunun sonucunda sürdürülebilir olmayan ve kalitesiz bir üretim döngüsüne girmeleri olduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız. Bunun önüne geçebilmek adına ana arı üretiminde olduğu gibi bal arısı zehri üretiminde de doğru üretim tekniklerini içeren bir tebliğin Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından yayımlanması ve sürecin standardize edilmesi gerekmektedir.

- *Sertifikalı eğitimler*

Tarafımın da dahil olduğu DAGEM ekibi tarafından arıcılarımıza 2019 yılından beri her yıl uygulamalı üretim kursları verilmektedir. Bu kursların ana arıda olduğu gibi bakanlık tarafından sertifikalandırılması ve Türk bal arısı zehrinin kalitesini koruyabilmek adına eğitim almamış arıcılarımızın zehir üretimini yapmalarının resmiyette önüne geçilmesi gerekmektedir.

- *Kalite skalasının hazırlanması*

Yurt dışı kaynaklarda zehirle kullanıma göre medikal ve kozmetik kullanıma uygun olarak sınıflandırılmaktadır. Türk bal arısı zehrinde de Sağlık Bakanlığı tarafından medikal yani apiterapi de kullanıma uygun ve kozmetikte kullanıma uygun zehir kriterleri belirlenmeli ve tebliğ edilmelidir.

- *Bal arısı zehri kitleri ve enjektabl form*

Yurt dışında hali hazırda kullanımda olan bal arısı zehri kitlerinin ve enjektabl formlarının Türkiye'de aktif kullanımı ARGE çalışmalarının önünün açılması ve bu formların apiterapi merkezlerinde kullanıma uygunluğunun sağlanması hastaların canlı arıya muhtaç olmadan sürdürülebilir bir tedavi alabilmesini sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abd El-Wahed, A.A., Khalifa, S.A.M., Sheikh, B.Y., Farag, M.A., Saeed, A., Larik, F.A., Koca-Caliskan, U., AlAjmi, M.F., Hassan, M. & Wahabi, H.A. (2018). Bee Venom Composition: From Chemistry to Biological Activity. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 60, 459–484.
- Abd El-Wahed, A.A., Farag, M.A., Eraqi, W.A., Mersal, G.A.M., Zhao, C., Khalifa, S.A.M. & El-Seedi, H.S., (2021). Unravelling the beehive air volatiles profile as analysed via solid-phase microextraction (SPME) and chemometrics. *Journal of King Saud University-Science.* 33,5, 101449.
- Abdela, N. & Jilo, K. (2016). Bee venom and its therapeutic values: a review. *Advances in Life Science and Technology*, 44:18–22.
- Abdu, M. & Ali, A.M. (2012). Studies on bee venom and its medical uses, *International Journal of Advancements in Research & Technology*, 1(2): 1–15.
- Abusabbah, M., Hong Lau, W., Mahmoud, M.E.E., Salih, A.M., Omar, D. (2016). Prospects of using carbohydrates as supplemented-diets and protein rich mixture as alternative-diet to improve the quality of venom produced by *Apis cerana* L. J. *Entomol. Zool. Stud.*, 4(3): 23–26.
- Acikgoz, Z. & Yucel, B. (2016). Using facilities of apilarnil (bee drone larvae) in poultry nutrition., Works of the Faculty of Agriculture and food Sciences, *University of Sarajevo*, 1: 12-15.
- Açıkgoz, Z. & Yücel, B. (2016). Using facilities of apilarnil (bee drone larvae) in poultry nutrition., Works of the Faculty of Agriculture and food Sciences, *University of Sarajevo*, 61: 12-15.
- Ağan, A.F. & Kekeçoğlu, M. (2020). Melittin ve Kanser Tedavisi: Nanoteknolojik Bakış Açısı, (Melittin and Cancer Treatment: Nanotechnological Perspective), *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 20(2): 221–231.
- Al-Ani, I., Zimmermann, S., Reichling, J. & Wink, M. (2015). Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy And Phytopharmacology*, 22(2), 245–255.
- Alaux, C., Ducloz, F., Crauser, D. & Le Conte, Y. (2010). Diet effects on honeybee immunocompetence. *Biology letters*, 6(4), 562–565.

- Albiol Matanic, V. C. & Castilla, V. (2004). Antiviral activity of antimicrobial cationic peptides against Junin virus and herpes simplex virus. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 23(4), 382–389.
- Algethami, J. S., El-Wahed, A. A. A., Elashal, M. H., Ahmed, H. R., Elshafiey, E. H., Omar, E. M., Naggar, Y. A., Algethami, A. F., Shou, Q., Alsharif, S. M., Xu, B., Shehata, A. A., Guo, Z., Khalifa, S. A. M., Wang, K. & El-Seedi, H. R. (2022). Bee Pollen: Clinical Trials and Patent Applications. *Nutrients*, 14(14), 2858.
- Ali, M. (2012). Studies on Bee Venom and Its Medical Uses. *International Journal of Advancements in Research & Technology*, 1(2): 1–15.
- Al-Samie, M. A. M. A. (2012). Studies on bee venom and its medical uses. *International Journal of Advancements in Research & Technology*, 1(2), 1–14.
- Alvarez-Fischer, D., Noelker, C., Vulinović, F., Grünewald, A., Chevarin, C., Klein, C., Oertel, W. H., Hirsch, E. C., Michel, P. P. & Hartmann, A. (2013). Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PloS one*, 8(4), e61700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061700>
- Anonim. (2024a). (online) Erişim: <https://vitalveda.com.au/learn/bee-venom-therapy/>
- Anonim. (2024b). Jaseng Hospital, Bee venom pharmacopuncture. (online) Erişim: <https://www.jaseng.net/treatment/acupuncture/bee-venom-acupuncture/>
- Antonelli, M., Donelli, D. & Firenzuoli, F. (2019). Therapeutic efficacy of orally administered pollen for nonallergic diseases: An umbrella review. *Phytother. Res.* 2019, 11, 2938–2947.
- Arrese, E. L. & Soulages, J. L. (2010). Insect fat body: energy, metabolism, and regulation. *Annual Review Of Entomology*, 55, 207-225.
- Atayoğlu, T. & Atayoğlu, G. (2015). Arı Ürünleri ve Sağlık – Apiterapi Bölüm: Dünyada ve Türkiye’de Apiterapi Basım evi: Sidas Editörler: Eren Akçiçek, Banu Yücel
- Bachmayer, H., Kreil, G. & Suchanek, G. (1972). Synthesis of Promelittin and Melittin in the Venom Gland of Queen and Worker Bees: Patterns Observed during Maturation. *Journal of Insect Physiology*, 18(8) 1515–21.
- Badawi J. K. (2021). Bee Venom Components as Therapeutic Tools against Prostate Cancer. *Toxins*, 13(5), 337.

- Badawy, E.A.M.A., ElBassiony, M.N., Mahfouz, H.M. & Abou El-Enain, H.T. (2016). Effect of Some Types of Protein Nutrition on the Productivity of Honey Bee Venom. *Sinai Journal of Applied Sciences*, 5(3): 385–92.
- Baghian, A. & Kousoulas, K. G. (1993). Role of the Na⁺,K⁺ pump in herpes simplex type 1-induced cell fusion: melittin causes specific reversion of syncytial mutants with the syn1 mutation to Syn⁺ (wild-type) phenotype. *Virology*, 196(2), 548–556.
- Bailey, S. H., Fagien, S. & Rohrich, R. J. (2014). Changing role of hyaluronidase in plastic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(2), 127e–132e.
- Banks, B. E. C., Rumjanek, F. D., Sinclair, N. M. & Vernon, C. A. (1976) Possible therapeutic use of a peptide from bee venom. *Bull. Inst. Pasteur*. 74: 137-144
- Banks, B.E.C. & Shipolini, R.A. (1986). Chemistry and pharmacology of honey bee venom. In: Piek T, editor. *Venom of the Hymenoptera: biochemical, pharmacological and behavioral aspects*. London, UK: Academic Press. p. 329–415.
- Banks, B.E.C., Garman, A. J. & Habermann, E. (1978) Structureactivity studies on apamin and mast cell degranulating peptide (MCDP)-401. *J. Physiol*. 284: 160-161
- Bargańska, Z., Lebioda, M. & Namieśnik, J. (2016). Honey bees and their products: Bioindicators of environmental contamination. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol*. 46, 235–248.
- Basualdo, M., Barragán, S., Vanagas, L., García, C., Solana, H., Rodríguez, E. & Bedascarrasbure, E. (2013). Conversion of high and low pollen protein diets into protein in worker honey bees (Hymenoptera: Apidae). *Journal of Economic Entomology*, 106(4), 1553–1558.
- Bava, R., Castagna, F., Lupia, C., Poerio, G., Liguori, G., Lombardi, R., Naturale, M. D., Bulotta, R. M., Biondi, V., Passantino, A., Britti, D., Statti, G. & Palma, E. (2024). Hive Products: Composition, Pharmacological Properties, and Therapeutic Applications. *Pharmaceuticals*, 17(5), 646.
- Bayraç, C., & Camızcı, G. (2020). HPLC metodu ile patulin tayininde tek laboratuvar metot validasyon çalışması. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 9(1), 285-296.
- Bee Venom Powder. (11.06.2024). Bee venom solution kit - for bee venom therapy., Switzerland (Online) Erişim: https://www.beevenompowder.com/store/p3/Bee_Venom_Solution-Kit_for_Apitherapy.html

- Bellik, Y. (2015). Bee venom: Its potential use in alternative medicine. *Anti-Infect. Agents*. 13, 3–16.
- Benton, AW., Morse, RA. & Stewart, JD. (1963). Venom collection from honey bees. *Science*, 142(3589): 228–230.
- Bieljajew, W.A. & Safonowskaja, J.W. (2009). Adaptogenic relationship training based on drone brood. *Beekeeping*, 6: 51–52.
- Billingham, M.E.J., Morley, J., Hanson, J.M., Shipolini, E.A. & Vernon, C.A. (1973) Nature An Anti-Inflammatory Peptide from Bee Venom. *Nature*. 245, 163–164.
- Bogdanov S. (2017). Pollen: production, nutrition and health: a review. *Bee Product Science*. Available: [http://www.beehexagon.net/\(23.01.2019\)](http://www.beehexagon.net/(23.01.2019)).
- Bogdanov, S. (2015). Bee venom: Composition, health, medicine: A review. *Peptides*, 1: 1–20.
- Bogdanov, S. (2016). The Royal Jelly Book, Chapter 2: Royal jelly, bee brood: Composition, health, medicine: A review. Bee product science. *Bee Product Science*, www.bee-hexagon.net. Son Erişim Traihi: 09.06.2024.
- Bolatovna, K.S., Rustenov, A., Eleuqalieva, N., Omirzak, T. & Akhanov, U.K. (2015). Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. *Biol Med (Aligarh)*. 7(2): BM-091-15.
- Bomalaski, J. S., Ford, T., Hudson, A. P. & Clark, M. A. (1995). Phospholipase A2-activating protein induces the synthesis of IL-1 and TNF in human monocytes. *Journal of immunology* 154(8), 4027–4031.
- Brigatte, P., Cury, Y., de Souza, B. M., Baptista-Saidemberg, N. B., Saidemberg, D. M., Gutierrez, V. P. & Palma, M. S. (2011). Hyperalgesic and edematogenic effects of peptides isolated from the venoms of honeybee (*Apis mellifera*) and neotropical social wasps (*Polybia paulista* and *Protonectarina sylveirae*). *Amino Acids*, 40(1), 101–111.
- Bryś, M. S. & Strachecka, A. (2024). The Key Role of Amino Acids in Pollen Quality and Honey Bee Physiology-A Review. *Molecules*. 29(11), 2605.
- Cai, M., Lee, J. H. & Yang, E. J. (2017). Bee Venom Ameliorates Cognitive Dysfunction Caused by Neuroinflammation in an Animal Model of Vascular Dementia. *Molecular Neurobiology*, 54(8), 5952–5960.

- Campos, M. G. R., Bogdanov, S., de Almeida-Muradian, L. B., Szczesna, T., Mancebo, Y., Frigerio, C. & Ferreira, F. (2008). Pollen composition and standardisation of analytical methods. *Journal of Apicultural Research*, 47(2), 154–161.
- Caner, A., Önal, M.C., Silici, S. (2021). The Effect of Bee Bread (Perga) with Chemotherapy on MDA-MB-231 Cells. *Molecular Biology Reports*, 48:3, 2299–306.
- Caramalho, I., Melo, A., Pedro, E., Barbosa, M. M., Victorino, R. M., Pereira Santos, M. C. & Sousa, A. E. (2015). Bee venom enhances the differentiation of human regulatory T cells. *Allergy*, 70(10), 1340–1345.
- Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. *Nutrients*, 12(11), 3360.
- Castelli, L., Branchiccela, B., Garrido, M., Invernizzi, C., Porrini, M., Romero, H., Santos, E., Zunino, P. & Antúnez, K. (2020). Impact of Nutritional Stress on Honeybee Gut Microbiota, Immunity, and *Nosema ceranae* Infection. *Microbial Ecology*, 80(4), 908–919.
- Castle, N.A., Haylett, D.G. & Jenkinson, D.H. (1989). Toxins in the characterization of potassium channels. *Trends in Neurosciences*. 12(2):59–65.
- Cavallini, M., Gazzola, R., Metalla, M. & Vaianti, L. (2013). The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(8), 1167–1174.
- Chen, Q., Lin, W., Yin, Z., Zou, Y., Liang, S., Ruan, S., Chen, P., Li, S., Shu, Q., Cheng, B. & Ling, C. (2019). Melittin Inhibits Hypoxia-Induced Vasculogenic Mimicry Formation and Epithelial-Mesenchymal Transition through Suppression of HIF-1 α /Akt Pathway in Liver Cancer. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine : eCAM*, 2019, 9602935. <https://doi.org/10.1155/2019/9602935>
- Cherubini, E., Neuman, R., Rovira, C. & Y.Ben Ari, Y.B. (1988). Epileptogenic properties o the mast cell degranulating peptide in CA3 hippocampal neurones, *Brain Research*, 445(1): 91-100, ISSN 0006-8993.
- Choi, Y.G., Cha, S.H. & Kwon, K.R. (2006a). Component Analysis of Sweet BV and Clinical Trial on Antibody Titer and Allergic Reactions. *Journal of Pharmacopuncture* 9(2).79-86.

- Choi, Y.G., Cha, S.H. & Kwon, K.R. (2006b). Purification of peptide components including melittin from bee venom using gel filtration chromatography and propionic acid/urea polyacrylamide gel electrophoresis. *J Pharmacopuncture*. 9(2):105–111. Korean.
- Chung, E. S., Kim, H., Lee, G., Park, S., Kim, H. & Bae, H. (2012). Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: role of regulatory T cells. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(8), 1322–1330.
- Chung, E. S., Lee, G., Lee, C., Ye, M., Chung, H. S., Kim, H., Bae, S. J., Hwang, D. S. & Bae, H. (2015). Bee Venom Phospholipase A2, a Novel Foxp3⁺ Regulatory T Cell Inducer, Protects Dopaminergic Neurons by Modulating Neuroinflammatory Responses in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Immunology* 195(10), 4853–4860.
- Citeq, BV. (11.06.2024). Bee venom extract (*Apis mellifera*). (Online) Erişim: <https://citeqbiologics.com/product/bee-venom-extract/>
- Constantin, D. (1989). Rezultate obținute în tratamentul cu apilarnil potent a tulburărilor de dinamică sexuală. *Romanian Apicultura*, 10: 21
- Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2021). Bal arısı zehrinin kompozisyonunu ve üretim miktarını etkileyen faktörler. *U. Arı D./U. Bee J.* 21: 132-145.
- Dadar M., Shahali Y., Chakraborty S., Prasad M., Tahoori F., Tiwari R. & Dhama K. (2019). Antiinflammatory peptides: Current knowledge and promising prospects. *Inflamm. Res.* 68:125–145.
- Dade, H. A. (1962). *Anatomy and dissection of the honeybee*. IBRA.
- Damianoglou, A., Rodger, A., Pridmore, C., Dafforn, T. R., Mosely, J. A., Sanderson, J. M. & Hicks, M. R. (2010). The synergistic action of melittin and phospholipase A2 with lipid membranes: development of linear dichroism for membrane-insertion kinetics. *Protein and Peptide Letters*, 17(11), 1351–1362.
- Daniluk, K., Kutwin, M., Grodzik, M., Wierzbicki, M., Strojny, B., Szczepaniak, J., Bałaban, J., Sosnowska, M., Chwalibog, A., Sawosz, E. & Jaworski, S. (2019). Use of Selected Carbon Nanoparticles as Melittin Carriers for MCF-7 and MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. *Materials*. 13(1), 90.

- DeGrandi-Hoffman, G., Y. Chen, E. Huang, and M. H. Huang. (2010). The effect of diet on protein concentration, hypopharyngeal gland development and virus load in worker honey bees (*Apis mellifera* L.). *J. Insect Physiol.* 56: 1184–1191.
- DeLorenzi C. (2014). Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatologic Surgery.* 40(8), 832–841.
- DIN10758 Bestimmung des Gehaltes an den Sacchariden Fructose, Glucose, Saccharose, Turanose und Maltose HPLC-Verfahren (Untersuchung von Honig).
- Doğan, H., Silici, S. & Özçimen, A. A. (2020). Biological Effects of Propolis on Cancer. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 8(3), 573–579.
- Drici, M. D., Diochot, S., Terrenoire, C., Romey, G. & Lazdunski, M. (2000). The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(KACh) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. *British Journal of Pharmacology*, 131(3), 569–577. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703611>
- Edström, A., Briggman, M. & Ekström, P. A. (1996). Phospholipase A2 activity is required for regeneration of sensory axons in cultured adult sciatic nerves. *Journal of Neuroscience Research*, 43(2), 183–189.
- El-Hanoun, A., El-Komy, A., El-Sabrou, K. & Abdella, M. (2020). Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. *Physiology & Behavior*, 223, 112987.
- El-Seedi, Hesham, Aida Abd El-Wahed, Nermeen Yosri, Syed Ghulam Musharraf, Lei Chen, Moustafa Moustafa, Xiaobo Zou, Saleh Al-Mousawi, Zhiming Guo, Alfi Khatib & vd. (2020). Antimicrobial Properties of *Apis mellifera*'s Bee Venom. *Toxins* .12 (7): 451.
- El-Shaarawy, K.O., Zakaria, M.E., Taufik, A.A & El-Shemy, A.A.M. (2007). Effect of different bee venom collection periods using electrical shock device on some venom characteristics and honeybee colonies activities. *Journal of Plant Protection and Pathology*. 32(6): 4769-4775.
- El-Wahed, A. A. A., Khalifa, S. A. M., Elashal, M. H., Musharraf, S. G., Saeed, A., Khatib, A., Tahir, H. E., Zou, X., Naggar, Y. A., Mehmood, A., Wang, K. & El-Seedi, H. R. (2021). Cosmetic Applications of Bee Venom. *Toxins*, 13(11), 810.
- FAO Food and Nutrition Paper 77 Food Energy, (2003). Report of a technical workshop Rome, 3–6 December 2002.

- Fattahi, H., Esmacil, N. & Aliomrani, M. (2021). Apamin as a BBB Shuttle and Its Effects on T Cell Population During the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis-Induced Model of Multiple Sclerosis. *Neurotoxicity Research*, 39(6), 1880–1891.
- Fenard, D., Lambeau, G., Valentin, E., Lefebvre, J. C., Lazdunski, M. & Doglio, A. (1999). Secreted phospholipases A(2), a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 104(5), 611–618.
- Fernard, D., Lambeau, G., Maurin, T., Lefebvre, J. C. & Doglio, A. (2001). A peptide derived from bee venom-secreted phospholipase A2 inhibits replication of T-cell tropic HIV-1 strains via interaction with the CXCR4 chemokine receptor. *Molecular Pharmacology*, 60(2), 341–347.
- Ferreira Junior, RS., Sciani, JM., Marques-Porto, R., Lourenço, AJ., Orsi, RDO., Barraviera, B. & Pimenta, DC. (2010). Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of melittin and phospholipase A2 levels. *Toxicon*, 142 56(3): 355–362.
- Fisher, R.L. (2012). *Bee*. Princeton Architectural Press, English, ISBN: 1616890762.
- Forma, E. & Bryś, M. (2021). Anticancer Activity of Propolis and Its Compounds. *Nutrients*, 13(8), 2594. <https://doi.org/10.3390/nu13082594>
- Frizzera, D., Del Fabbro, S., Ortis, G., Zanni, V., Bortolomeazzi, R., Nazzi, F., & Annoscia, D. (2020). Possible side effects of sugar supplementary nutrition on honey bee health. *Apidologie*, 51, 594-608.
- Fry, B. G., Roelants, K., Champagne, D. E., Scheib, H., Tyndall, J. D., King, G. F., Nevalainen, T. J., Norman, J. A., Lewis, R. J., Norton, R. S., Renjifo, C. & de la Vega, R. C. (2009). The toxicogenomic multiverse: convergent recruitment of proteins into animal venoms. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 483–511.
- Gajski, G., Leonova, E. & Sjakste, N. (2024). Bee Venom: Composition and Anticancer Properties. *Toxins*, 16(3), 117.
- Galuszka, H. (1972). The research on a most effective method of the collection of bee venom by means of electric current. *Zoologica Pol.* 22(12): 53–69.
- Gauldie, J., Hanson, J. M., Rumjanek, F. D., Shipolini, R. A. & Vernon, C. A. (1976). The peptide components of bee venom. *European Journal of Biochemistry*, 61(2), 369–376.

Genç, F. & Cengiz, M.M. 2019. *Bal Arısı Anatomisi Genetik ve Islahı ile Ana Arı Yetiştiriciliği*. Editör: Ferat Genç, Gece Akademi.

Gerhardt App. (2003). Nitrogen determination manual. <https://www.gerhardt.de/en/analysis-methods/nitrogen-determination/> (Son erişim tarihi: 03.06.2024).

GETAT. (2014) Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Apiterapi-Ek-3. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3-1.pdf>

Gilcescu Florescu, C.A., Stanciulescu, E.C., Berbecaru-Iovan, A., Balasoiu, R. M. & Pisoschi, C. G. (2024). In vitro Assessment of Free Radical Scavenging Effect and Thermal Protein Denaturation Inhibition of Bee Venom for an Anti-Inflammatory Use. *Current Health Sciences Journal*, 50(1), 81–86.

Gitler, A. D., Dhillon, P. & Shorter, J. (2017). Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease Models & Mechanisms*, 10(5), 499–502.

Goodman, L. (2003). Form and function in the honey bee., ISBN 13: 9780860982432. IBRA, 2003. Reprinted 2012.

Gösterit, A., Kekeçoğlu, M. & Çıkılı, Y. (2012). Yığılca Yerel Bal Arısının Bazı Performans Özellikleri Bakımından Kafkas ve Anadolu Bal Arısı Irkı Melezleri ile Karşılaştırılması. *Ziraat Fakültesi Dergisi*, 7(1), 107-114.

Graaf, D., Regina Brochetto Braga, M., Maria Magalhaes de Abreu, R., Blank, S., Bridts, C. H., De Clerck, L. S., ... Van Vaerenbergh, M. (2021). Standard methods for *Apis mellifera* venom research. *Journal of Apicultural Research*, 60(4), 1–31. <https://doi.org/10.1080/00218839.2020.1801073>

Gu, H., Han, S. M. & Park, K. K. (2020). Therapeutic Effects of Apamin as a Bee Venom Component for Non-Neoplastic Disease. *Toxins*, 12(3), 195. <https://doi.org/10.3390/toxins12030195>

Gulzar, N., Tajamul, S. & Khalid, M., Sajad, W., Amir, G., Ishrat, M. & Farhan, B. (2014). Honey: Its history and religious significance: A review. *Universal Journal of Pharmacy*. 03, 5-8.

Guo, J., Wang, Z., Chen, Y., Cao, J., Tian, W., Ma, B., Dong, Y. (2021). Active components and biological functions of royal jelly. *J. Funct. Foods* . 82, 104514.

- Güneş Özkan, N., Aksoy, N. & Değermenci, A. S. (2016). Hasanlar Barajı (Düzce-Yığılca) ve Çevresinin Ballı Bitkileri. *Düzce Üniversitesi Orman Fakültesi Ormancılık Dergisi*, 12(2), 44-65.
- Güneş, M.E. (2001). Balın Sağlığımız için Önemi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2: 19–20.
- Habermann, E. (1984). Apamin. *Pharmacology & Therapeutics*. 25(2):255–70.
- Ham, H. J., Han, J. H., Lee, Y. S., Kim, K. C., Yun, J., Kang, S. K., Park, Y., Kim, S. H. & Hong, J. T. (2019). Bee Venom Soluble Phospholipase A2 Exerts Neuroprotective Effects in a Lipopolysaccharide-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease via Inhibition of Nuclear Factor-Kappa B. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 287. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00287>
- Han, S. M., Hong, I. P., Woo, S. O., Chun, S. N., Park, K. K., Nicholls, Y. M. & Pak, S. C. (2015). The beneficial effects of honeybee-venom serum on facial wrinkles in humans. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1587–1592.
- Han, S. M., Kim, J. M., Hong, I. P., Woo, S. O., Kim, S. G., Jang, H. R. & Pak, S. C. (2016). Antibacterial Activity and Antibiotic-Enhancing Effects of Honeybee Venom against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 21(1), 79. <https://doi.org/10.3390/molecules21010079>
- Hanson, J. M., Morley, J. & Soria-Herrera, C. (1974). Anti-inflammatory property of 401 (MCD-peptide), a peptide from the venom of the bee *Apis mellifera* (L.). *British Journal of Pharmacology*, 50(3), 383–392.
- Hasan, A., Javed, I.Q., Tabssum, F. & Hussain, F. (2023). Increased Bee Venom Production in *Apis mellifera* Workers on the Provision of Probiotics and Organic Acids. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 48, 102616, [doi:10.1016/j.bcab.2023.102616](https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102616).
- Hasan, A., Qazi, J. I., Tabssum, F. & Hussain, A. (2023) Increased bee venom production in *Apis mellifera* workers on the provision of probiotics and organic acids. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 48, 102616, <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102616>.
- Hegazi, A., Abdou, A.M., Moez, S.I. & Allah, F.A. (2014). Evaluation of the Antibacterial Activity of Bee Venom from Different Sources, *World Applied Sciences Journal*, 30(3)266–270.

- Hejníková, M., Tomčala, A., Černý, J. & Kodrík, D. (2024). Melittin-The principal toxin of honeybee venom-Is also produced in the honeybee fat body. Comparative biochemistry and physiology. *Toxicology & Pharmacology*. 281, 109928.
- Hider, R. C. & Ragnarsson, U. (1980). A proposal for the structure of apamin. *FEBS Letters*, 111(1), 189–193.
- Hider, R.C. (1988). Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour* 12:60–65.
- Hood, J. L., Jallouk, A. P., Campbell, N., Ratner, L. & Wickline, S. A. (2013). Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antiviral Therapy*, 18(1), 95-103.
- Huang, C., Jin, H., Qian, Y., Qi, S., Luo, H., Luo, Q. & Zhang, Z. (2013). Hybrid melittin cytolytic Peptide-driven ultrasmall lipid nanoparticles block melanoma growth in vivo. *ACS Nano*, 7(7), 5791–5800.
- Hudz, N., Yezerska, O., Grygorieva, O., Felsciova, S., Brindza, J.Ľ., Wieczorek, P.P. & Kacaniová, M. (2019). Analytical procedure elaboration of total favonoid content determination and antimicrobial activity of bee bread extracts. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 76, 439–452.
- Hunt, K. J., Valentine, M. D., Sobotka, A. K., Benton, A. W., Amodio, F. J. & Lichtenstein, L. M. (1978). A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *The New England Journal of Medicine*, 299(4), 157–161.
- Hussein, A., El-Ansari, M. & Zahra, A. (2019). Effect of the Honeybee Hybrid and Geographic Region on the Honey Bee Venom Production. *Journal of Plant Protection and Pathology*, 10(3): 171–176.
- Hwang, Y. N., Kwon, I. S., Na, H. H., Park, J. S. & Kim, K. C. (2022). Dual Cytotoxic Responses Induced by Treatment of A549 Human Lung Cancer Cells with Sweet Bee Venom in a Dose-Dependent Manner. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(4), 390–395.
- Iliescu, V.N. (1993). Preparation based on medicinal plants, bee product, apilarnil and pollen. *Romanian Apicola*, 1: 8
- Iliesiu, N.V. (1991). *Apilarnil*, Editura Apimondia, Bucuresti, Romania.
- Jeong, Y. J., Choi, Y., Shin, J. M., Cho, H. J., Kang, J. H., Park, K. K., Choe, J. Y., Bae, Y. S., Han, S. M., Kim, C. H., Chang, H. W. & Chang, Y. C. (2014). Melittin

- suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 68, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.022>
- Jeong, Y. J., Shin, J. M., Bae, Y. S., Cho, H. J., Park, K. K., Choe, J. Y., Han, S. M., Moon, S. K., Kim, W. J., Choi, Y. H., Kim, C. H., Chang, H. W. & Chang, Y. C. (2015). Melittin has a chondroprotective effect by inhibiting MMP-1 and MMP-8 expressions via blocking NF- κ B and AP-1 signaling pathway in chondrocytes. *International Immunopharmacology*, 25(2), 400–405.
- Jernigan. C.M. (2017) Honey and the Hive. ASU - Ask A Biologist., Web. 2 May 2024. <https://askabiologist.asu.edu/bee-honey>
- 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(1), 72–81.
- Jodidio, M. & Schwartz, R.A. (2024). Honey therapies for dermatological disorders: More than just a sweet elixir. *International Journal of Dermatology*, 63(4)22–30
- Jung H. (2020). Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Archives of Plastic Surgery*, 47(4), 297–300.
- Jung, S., Lee, C., Yeo, I., Sung, H., Roh, J., Jo, N. & Lee, E. (2014). A case study of 20 patients with lateral epicondylitis of the elbow by using hwachim (burning acupuncture therapy) and sweet bee venom pharmacopuncture. *Journal of Pharmacopuncture*, 17(4), 22–26.
- Karalliedde, L. (1995). Animal toxins. *Br J Anaesth*. 74:319–327.
- Karpozilos, A. & Pavlidis, N. (2004). The Treatment of Cancer in Greek Antiquity. *Eur. J. Cancer*. 40, 2033–2040.
- Kekeçoğlu, M., Çaprazlı, T., Samancı, T., Tanuğur Samancı, AE. & Yorulmaz Önder, E. (2022). Quality affecting factors on honeybee venom. *Journal of Apicultural Science*, 66(1): 5–14.
- Khalfan, S.A.A.F., El-Keblawy, A., Lamghari Ridouane, F. & Bano Mirza, S. (2024). Factors influencing the quality of Royal jelly and its components: a review. *Cogent Food & Agriculture*, 10(1). <https://doi.org/10.1080/23311932.2024.2348253>

- Kim, D. H., Lee, H. W., Park, H. W., Lee, H. W. & Chun, K. H. (2020). Bee venom inhibits the proliferation and migration of cervical-cancer cells in an HPV E6/E7-dependent manner. *BMB Reports*, 53(8), 419–424.
- Kim, H. J., Kwon, S. B., Whang, K. U., Lee, J. S., Park, Y. L. & Lee, S. Y. (2018). The duration of hyaluronidase and optimal timing of hyaluronic acid (HA) filler reinjection after hyaluronidase injection. *Journal Of Cosmetic And Laser Therapy*. 20(1), 52–57.
- Kim, H., Keum, D. J., Kwak, J.w, Chung, H. S. & Bae, H. (2014a). Bee venom phospholipase A2 protects against acetaminophen-induced acute liver injury by modulating regulatory T cells and IL-10 in mice. *PloS one*, 9(12), e114726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114726>
- Kim, H., Lee, H., Lee, G., Jang, H., Kim, S. S., Yoon, H., Kang, G. H., Hwang, D. S., Kim, S. K., Chung, H. S. & Bae, H. (2015a). Phospholipase A2 inhibits cisplatin-induced acute kidney injury by modulating regulatory T cells by the CD206 mannose receptor. *Kidney International*, 88(3), 550–559.
- Kim, J. M., Jeon, H. J., Kim, H. J., Cho, C. K. & Yoo, H. S. (2014b). Bee venom pharmacopuncture: an effective treatment for complex regional pain syndrome. *Journal of Pharmacopuncture*, 17(4), 66–69.
- Kim, J. Y., Lee, W. R., Kim, K. H., An, H. J., Chang, Y. C., Han, S. M., Park, Y. Y., Pak, S. C. & Park, K. K. (2015b). Effects of bee venom against *Propionibacterium acnes*-induced inflammation in human keratinocytes and monocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(6), 1651–1656.
- Kim, J.-I., Yang, E.J., Lee, M.S., Kim, Y.-S., Huh, Y., Cho, I.-H., Kang, S., Koh, H.-K. (2011). Bee venom reduces neuroinflammation in the MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 121, 209–217.
- Kim, K. H., Lee, S. Y., Shin, J., Hwang, J. T., Jeon, H. N. & Bae, H. (2019). Dose-Dependent Neuroprotective Effect of Standardized Bee Venom Phospholipase A2 Against MPTP-Induced Parkinson's Disease in Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 80. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00080>
- Kim, W. H., An, H. J., Kim, J. Y., Gwon, M. G., Gu, H., Lee, S. J., Park, J. Y., Park, K. D., Han, S. M., Kim, M. K. & Park, K. K. (2017). Apamin inhibits TNF- α - and IFN- γ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- κ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes. *Pharmacological Reports*, 69(5), 1030–1035.

- Kim, Y. W., Chaturvedi, P. K., Chun, S. N., Lee, Y. G. & Ahn, W. S. (2015c). Honeybee venom possesses anticancer and antiviral effects by differential inhibition of HPV E6 and E7 expression on cervical cancer cell line. *Oncology Reports*, 33(4), 1675–1682.
- Kitamura, H., Yokoyama, M., Akita, H., Matsushita, K., Kurachi, Y. & Yamada, M. (2000). Tertiapin potently and selectively blocks muscarinic K(+) channels in rabbit cardiac myocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(1), 196–205.
- Koburova, K. L., Michailova, S. G. & Shkenderov, S. V. (1985). Further investigation on the anti-inflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 11(2), 50–55.
- Kocyigit, A., Guler, E. M. & Kaleli, S. (2019). Anti-inflammatory and antioxidative properties of honey bee venom on Freund's Complete Adjuvant-induced arthritis model in rats. *Toxicon* :161, 4–11.
- Kokot, Z.J. & Matysiak, J. (2009). Simultaneous determination of major constituents of honeybee venom by LCDAD. *Chromatographia*, 69 (11-12), 1401- 1405.
- Kokuludağ, A. (2015). *Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi)*. Bölüm 21- Arı Zehiri İçeriği ve Tıbbi Özellikleri. Banu Yücel ve Eren Akçiçek (Editor). syf. 147–172. Sidas Medya Ltd. Şti- İzmir. ISBN: 978-605-5267-26-1.
- Kong, G. M., Tao, W. H., Diao, Y. L., Fang, P. H., Wang, J. J., Bo, P. & Qian, F. (2016). Melittin induces human gastric cancer cell apoptosis via activation of mitochondrial pathway. *World Journal of Gastroenterology*, 22(11), 3186–3195.
- Kosedag, M. & Gulaboglu, M. (2023). Pollen and bee bread expressed highest anti-inflammatory activities among bee products in chronic inflammation: an experimental study with cotton pellet granuloma in rats. *Inflammopharmacology*, 31(4), 1967–1975.
- Köhler, G. A., Brenot, A., Haas-Stapleton, E., Agabian, N., Deva, R. & Nigam, S. (2006). Phospholipase A2 and phospholipase B activities in fungi. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1761(11), 1391–1399.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping. Chapter 2: Honey. 5-55. <http://www.fao.org/docrep/w0076E/w0076E00.htm>.

- Kurek-Górecka, A., Komosinska-Vassev, K., Rzepecka-Stojko, A. & Olczyk, P. (2020). Bee Venom in Wound Healing. *Molecules*, 26(1), 148. <https://doi.org/10.3390/molecules26010148>
- Kuropatnicki, A. K., Kłosek, M. & Kucharzewski, M. (2018). Honey as medicine: Historical perspectives. *Journal of Apicultural Research*, 57(1), 113–118.
- Lee, G. & Bae, H. (2016). Bee Venom Phospholipase A2: Yesterday's Enemy Becomes Today's Friend. *Toxins*, 8(2), 48. <https://doi.org/10.3390/toxins8020048>
- Lee, K. S., Kim, B. Y., Yoon, H. J., Choi, Y. S. & Jin, B. R. (2016). Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities. *Developmental and Comparative Immunology*, 63, 27–35.
- Lee, M., Sun, T., Hung, W. & Huang, H. (2013). Process of inducing pores in membranes by melittin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(35):14243–14248.
- Lee, P. & Yu, J. (2014). Sweet Bee Venom Pharmacopuncture May be Effective for Treating Sexual Dysfunction. *Journal of Pharmacopuncture*, 17(3), 70–73.
- Lee, S. B. (2016). Antifungal Activity of Bee Venom and Sweet Bee Venom against Clinically Isolated *Candida albicans*. *Journal of Pharmacopuncture*, 19(1), 45–50.
- Lee, W. R., Kim, K. H., An, H. J., Kim, J. Y., Chang, Y. C., Chung, H., Park, Y. Y., Lee, M. L. & Park, K. K. (2014). The protective effects of melittin on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. *The Journal of Investigative Dermatology*, 134(7), 1922–1930.
- Lee, Y. J., Oh, M. J., Lee, D. H., Lee, Y. S., Lee, J., Kim, D. H., Choi, C. H., Song, M. J., Song, H. S. & Hong, J. T. (2020). Anti-inflammatory effect of bee venom in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Inflammopharmacology*, 28(1), 253–263.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H. & Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3), 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Liu, S., Yu, M., He, Y., Xiao, L., Wang, F., Song, C., Sun, S., Ling, C. & Xu, Z. (2008). Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology*, 47(6), 1964–1973.

- Lowy, P. H., Sarmiento, L. & Mitchell, H. K. Polypeptides minimine and melittin from bee venom: Effects on *Drosophila*. *Arch. Biochem. Biophys.* 145, 338–343 (1971).
- Lusby, P. E., Coombes, A. & Wilkinson, J. M. (2002). Honey: a potent agent for wound healing?. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing*, 29(6), 295–300. 3
- Mahmoodzadeh, A., Zarrinnahad, H., Bagheri, K. P., Moradia, A. & Shahbazzadeh, D. (2015). First report on the isolation of melittin from Iranian honey bee venom and evaluation of its toxicity on gastric cancer AGS cells. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 78(10), 574–583.
- Markovic, O. & Molnar, L. (1954). Isolation and determination of honey bee poison. *Chemicke Zvesti*, 8: 80–98.
- Masuda, S., Yamamoto, K., Hirabayashi, T., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kudo, I. & Murakami, M. (2008). Human group III secreted phospholipase A2 promotes neuronal outgrowth and survival. *The Biochemical journal*, 409(2), 429–438.
- Maulana, E., Nurussa'Adah, Wardana, A.K., Khuzain, M., Prasetyo, G. & Anwarudin, M.E. (2018). Bee venom harvesters device integrated with solar cell. Electrical Power, Electronics, Communications, Controls and Informatics Seminar, *EECCIS* 2018, 123126. <https://doi.org/10.1109/EECCIS.2018.8692802>.
- Mayda, N., Özkök, A., Bayram, E.N., Gerçek, Y.C. & Sorkun, K. (2020). Bee bread and bee pollen of different plant sources: Determination of phenolic content, antioxidant activity, fatty acid and element profiles. *J. Food Meas. Charact.* 14, 1795–1809.
- Meda, A., Lamien, C. E., Millogo, J., Romito, M. & Nacoulma, O. G. (2004). Therapeutic uses of honey and honeybee larvae in central *Burkina Faso*. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(1), 103–107.
- Metod, S. (2021). Origins and development of apitherapy and apitourism. *Journal of Apicultural Research*. 60, 1-6. 10.
- Mısır Müzesi. (08.06.2024). Relief of a Honeybee (Online). Erişim: <https://egypt-museum.com/relief-of-a-honeybee/>
- Miao, X.Q. (1983). Investigation on the collection of honeybee venom using an electrical shock apparatus. *Journal of Fujian Agricultural College*, 12(4): 323–236.

- Mingarro, I., Pérez-Payá, E., Pinilla, C., Appel, J.R., Houghten, R.A. & Blondelle, S.E. (1995) Activation of bee venom phospholipase A2 through a peptide-enzyme complex. *FEBS Lett* 372:131–134.
- Misra, S. K., Ye, M., Kim, S. & Pan, D. (2015). Defined nanoscale chemistry influences delivery of peptido-toxins for cancer therapy. *PloS one*, 10(6), e0125908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125908>
- Moghaddam, F. D., Mortazavi, P., Hamed, S., Nabiyuni, M. & Roodbari, N. H. (2020). Apoptotic Effects of Melittin on 4T1 Breast Cancer Cell Line is associated with Up Regulation of Mfn1 and Drp1 mRNA Expression. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 20(7), 790–799.
- Mohammadi-Rad, M., Ghasemi, N. & Aliomrani, M. (2019). Evaluation of apamin effects on myelination process in C57BL/6 mice model of multiple sclerosis. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 14(5), 424–431.
- Mohanny, K.M. (2005). “Investigations on propolis and bee venom produced by two Hybrids of honey bee with reference to a new device for bee venom collection”. Doktora Tezi, Faculty of Agriculture EL- Fayoum , Cairo Univ. Mısır.
- Mohanny, KM. (2015). Different colors of glass plates and their position in the hive for production of bee venom. (Unpublished data) (Son erişim tarihi: 11.06.2024) https://www.researchgate.net/publication/315628564_Different_colors_of_glass_plates_and_their_position_in_the_hive_for_production_of_bee_venom.
- Molan, P.C. (2000). Balın modern tıpta kullanımı, Çeviren: Mustafa Civan, Teknik Arıcılık, 67: 25–31.
- Mufson, R., Laskin, J., Fisher, P. & Weinstein, I.B. (1979). Melittin shares certain cellular effects with phorbol ester tumour promoters. *Nature*. 280,72–74. <https://doi.org/10.1038/280072a0>
- Mure, C.I., Dezmirean, D.S., Marc, B.D., Suharoschi, R., Pop, O.L. & Buttstedt, A. (2022). Biological properties and activities of major royal jelly proteins and their derived peptides. *J. Funct. Foods*. 98, 105286.
- Müller, U., Akdis, C. A., Fricker, M., Akdis, M., Blesken, T., Bettens, F. & Blaser, K. (1998). Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(6:1), 747–754.

- Münstedt, K. & Männle, H. (2020). Bee products and their role in cancer prevention and treatment. *Complementary Therapies in Medicine*, 51, 102390. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102390>
- Negri, G., Teixeira, E. W., Alves, M. L., Moreti, A. C., Otsuk, I. P., Borguini, R. G. & Salatino, A. (2011). Hydroxycinnamic acid amide derivatives, phenolic compounds and antioxidant activities of extracts of pollen samples from Southeast Brazil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(10), 5516–5522. <https://doi.org/10.1021/jf200602k>
- Nicolson, S.W. & Thornburg, R.W. (2007). Nectar chemistry. In nectar and nectaries. ed. SW Nicolson, M Nepi, E Pacini. Dordrecht, Neth. Springer, 265-288.
- Nobre, A.A.B. (1990). A device to provoke venom release from honeybees. *Bee World*, 71(4): 151–152.
- Nowar, E.E. (2016). Venom glands parameters, venom production and composition of honeybee *Apis mellifera* L. Affected by Substitute Feeding. *Middle East Journal of Agriculture Research*, 5: 596–603.
- Osnicewa, L.A., Efanowa, N.W. & Kabyszewa, W.W. (2009). Homogenate of drone in the diet of dogs. *Beekeeping*, 10: 50-51.
- Owen, M.D. (1978) Venom replenishment, as indicated by histamine, in honey bee (*Apis mellifera*) venom, *Journal of Insect Physiology*, 24,(5):433-437.
- Owen, M.D., Braidwood, J.L. & Bridges, A.R. (1977). Age dependent changes in histamine content of venom of queen and worker bees. *J. Insect Physiol.* 23(8): 1031–1035.
- Owen, MD. & Braidwood, J. L. (1974). A quantitative and temporal study of histamine and histidine in honey bee (*Apis mellifera* L.) venom. *Can. J. Zool.*, 52: 387.
- Owen, MD. & Praff, AL. (1995). Melittin synthesis in the venom system of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Toxicon*. 33(9): 1181–1188.
- Owen, MD. & Sloley, BD. (1988). 5-Hydroxytryptamine in the venom of the honey bee (*Apis mellifera* L.): Variation with season and with insect age. *Toxicon*, 26(6): 577–581.

- Ozdemir, C., Kucuksezer, U. C., Akdis, M. & Akdis, C. A. (2011). Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 41(9), 1226–1234.
- Özmen Özbakır, G. & Alişiroğlu, D.G. (2019). Bal arılarında beslenme fizyolojisi ve metabolizması. *Hayvansal Üretim*, 60 (1): 67–74.
- Pak, S.C. (2017). *Bee products-chemical and biological properties: Chemical Composition of Bee Venom*, 279-285. Alvarez-Suarez, J.M. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1_13.
- Palma, M.S.(2013). *Handbook of biologically active peptides: Chapter 58: Hymenoptera venom peptides*. Editor: Kastin A., 2nd ed. San Diego, USA: Academic Press,. 416–22.
- Park, H. G., Lee, K. S., Kim, B. Y., Yoon, H. J., Choi, Y. S., Lee, K. Y., Wan, H., Li, J. & Jin, B. R. (2018). Honeybee (*Apis cerana*) vitellogenin acts as an antimicrobial and antioxidant agent in the body and venom. *Developmental and Comparative Immunology*, 85, 51–60.
- Park, J., Jang, K. M. & Park, K. K. (2022). Effects of Apamin on MPP⁺-Induced Calcium Overload and Neurotoxicity by Targeting CaMKII/ERK/p65/STAT3 Signaling Pathways in Dopaminergic Neuronal Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15255.
- Park, J., Jeon, J., Yoon, J., Jung, T., Kwon, K., Cho, C., Lee, Y., Sagar, S., Wong, R. & Yoo, H. (2012a). Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A case series. *Integrative Cancer Therapies* 11(2): 66-171.
- Park, S. J., Lee, H. Y., Yoon, T. H. & Joo, J. C. (2012b). Effect of Scolopendrid Calculus Bovis-Fel Uris- Moschus Bee Venom and Sweet Bee Venom on Regional Cerebral Blood Flow after Pharmacopuncture to GV16 Pungbu and GB20 Pungji in Rat. *Journal of Pharmacopuncture*, 15(4), 25–31.
- Park, S., Baek, H., Jung, K. H., Lee, G., Lee, H., Kang, G. H., Lee, G. & Bae, H. (2015). Bee venom phospholipase A2 suppresses allergic airway inflammation in an ovalbumin-induced asthma model through the induction of regulatory T cells. *Immunity, Inflammation and Disease*, 3(4), 386–397.
- Pasupuleti, V.R., Sammugam, L., Ramesh, N. & Gan, S. H. (2017). Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1259510. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>

- Peck, M. L. & O'Connor, R. (1974). Procaine and other basic peptides in the venom of the honeybee (*Apis mellifera*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 22(1), 51–53.
- Pereira-Santos, M. C., Baptista, A. P., Melo, A., Alves, R. R., Soares, R. S., Pedro, E., Pereira-Barbosa, M., Victorino, R. M. & Sousa, A. E. (2008). Expansion of circulating Foxp3⁺ D25bright CD4⁺ T cells during specific venom immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy*, 38(2), 291–297.
- Pickett, J. A., Williams, I. H. & Martin, A. P. (1982). (Z)-11-eicosen-1-ol, an important new pheromonal component from the sting of the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae.). *Journal of Chemical Ecology*, 8(1), 163–175.
- Prieto-Pinto, L., Garzón-Orjuela, N., Lasalvia, P., Castañeda-Cardona, C. & Rosselli, D. (2020). International Experience in Therapeutic Value and Value-Based Pricing: A Rapid Review of the Literature. *Value in Health Regional Issues*, 23, 37–48.
- PubChem- Apamin. (2024).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44134548#section=2D-Structure>.
 Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- PubChem- Fosfolipaz A2. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phospholipase-A2-activating-peptide#section=2D-Structure>. Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- PubChem- Secapine. (2024).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132134#section=2D-Structure>.
 Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- PubChem-Hyaluronidaz (2024).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/485462241#section=2D-Structure>.
 Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- PubChem-Mast Cell Degranulation peptide (MCD peptide). (2024).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132290#section=2D-Structure>.
 Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- PubChem-Melittin. (2024).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648#section=Structures>.
 Son Erişim tarihi: 09.06.2024
- Pusnik, V. (2016). *Apiterapija*. Kmečki glas.

- Raghuraman, H. & Chattopadhyay, A. (2007). Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience Reports*, 27(4-5), 189–223.
- Rășinar, A., Grozea, A., Boldea, M., Polen, T. & Pătruică, S. (2024). Use Supplementary Feedings on Bee Colony Development and Venom Production. *Animal Science and Biotechnologies*. 57 (1), 251–55.
- Ravesteyn, D., Q. (1540) .Museum of fine arts, Budapest. Son erişim tarihi: 11.06.2024. <https://www.mfab.hu/artworks/11863/>
- Rekka, E., Kourounakis, L. & Kourounakis, P. (1990). Antioxidant activity of and interleukin production affected by honey bee venom. *Arzneimittel-Forschung*, 40(8), 912–913.
- Rybak, M, Muszynska, J, Skubida, P., Marcinkowski, J. (1995). A technology for bee venom collection. *Pszczelinicze Zeszyty Naukowe*. 39(2): 223–231.
- Rybak-Chmielewska, H. & Szczêsna, T. (2004). Hplc Study of Chemical Composition of Honeybee (*Apis mellifera* L.) Venom. *Journal of Apicultural Science*, 48(2): 103109.
- Ryu, J. M., Na, H. H., Park, Y. J., Park, J. S., Ahn, B. S. & Kim, K. C. (2022). Sweet Bee Venom Triggers Multiple Cell Death Pathways or Spurs Acute Cell Rupture According to Its Concentration in THP-1 Monocytic Leukemia Cells. *Genes*, 13(2), 223. <https://doi.org/10.3390/genes13020223>
- Rzany, B., Becker-Wegerich, P., Bachmann, F., Erdmann, R. & Wollina, U. (2009). Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 8(4), 317–323.
- Saghi, H., Mirzavi, F., Afshari, A.R., Jalili-Nik, M., Mashkani, B. & Soukhtanloo, M. (2022) Bee venom induces anti-tumor effects in HT-29 colon cancer cells through regulation of cell proliferation and apoptosis. *Biologia*. 77, 3595–3602.
- Salcido R. S. (2008). Honey: is apitherapy an emergency?. *Advances In Skin & Wound Care*, 21(12), 552.
- Samancı, T. & Kekecoglu, M. (2019). Comparison of Commercial and Anatolian Bee Venom in Terms of Chemical Composition. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 19. 61-68. 10.31467/uluaricilik.527986.

- Sanad, R.E. & Mohanny, K.M. (2013). The efficacy of a new modified apparatus for collecting bee venom in relation to some biological aspects of honeybee colonies. *Journal of American Science*, 9(10): 177–182.
- Sawicka, D., Car, H., Borawska M.H. & Nikliński J. (2012). The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(1), pp.25-37.
- Schlichter, L. C., Kaushal, V., Moxon-Emre, I., Sivagnanam, V. & Vincent, C. (2010). The Ca²⁺ activated SK3 channel is expressed in microglia in the rat striatum and contributes to microglia-mediated neurotoxicity in vitro. *Journal of Neuroinflammation*, 7, 4. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-4>
- Schmidt, J.O. (2020). Decision Making in Honeybees: A Time to Live, a Time to Die?. *Insectes Sociaux*, 67(2)337–44.
- Seres, A. B., Ducza, E., Báthori, M., Hunyadi, A., Béni, Z., Dékány, M., Hajagos-Tóth, J., Verli, J. & Gáspár, R. (2014). Androgenic effect of honeybee drone milk in castrated rats: roles of methyl palmitate and methyl oleate. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(2), 446–453.
- Shah, S., Gupta, A., Karne, S.P., Kamble, S., Shinde, B. (2017). Anti-inflammatory activity of sting protein from *Apis mellifera*. *Int. J. Life Sci. Sci. Res.*, 3: 914–919.
- Shipolini, R. A., Callewaert, G. L., Cottrell, R. C., Doonan, S., Vernon, C. A. & Banks, B. E. (1971). Phospholipase A from bee venom. *European Journal of Biochemistry*, 20(4), 459–468.
- Shkenderov, S. & Koburova, K. (1982). Adolapin--a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon*, 20(1), 317–321.
- Shoinbayeva, K.B., Omirzak, T., Bigara, T., Abubakirova, A. & Dauylbay, A. (2017). Biologically active preparation and reproductive function of stud rams. *Asian J. Pharm.* 11: 184–191.
- Sığ, A.K., Güney, M., Öz Sığ, Ö. & Şan, H. (2019). Arı zehri: Tıbbi bakış,” *Turkish Journal Clinics and Laboratory*, 10(3) 414–421.
- Sivic, F., Arih, T. & Tomec, A. (2007). Domovina odlicnih cebelarjev: Cebelarske turisticne poti. Cebelarska zveza Slovenije.
- Snodgrass, R. E. (1956). Anatomy of the honey bee. Comstock publishing Ithaca USA. Associates pp. 154-167.

- Sobotka, A.K., Franklin, R.M., Adkinson, N F., Jr, Valentine, M., Baer, H. & Lichtenstein, L. M. (1976). Allergy to insect stings. II. Phospholipase A: the major allergen in honeybee venom. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 57(1), 29–40.
- Sobral, F., Sampaio, A., Falcão, S., Queiroz, M. J., Calhelha, R. C., Vilas-Boas, M. & Ferreira, I. C. (2016). Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 94, 172–177.
- Soltan-Alinejad, P., Alipour, H., Meharabani, D. & Azizi, K. (2022). Therapeutic Potential of Bee and Scorpion Venom Phospholipase A2 (PLA2): A Narrative Review. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 47(4), 300–313. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.88511.1927>
- Somwongin, S., Chantawannakul, P. & Chaiyana, W. (2018). Antioxidant activity and irritation property of venoms from Apis species. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 145, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.02.049>
- Son, D.J., Lee, J.W., Lee, Y.H., Song, H.S., Lee, C.K. & Hong, J.T. (2007). Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology and Therapeutics*, 115(2): 246–270.
- Strong, P.N. (1990). Potassium channel toxins. *Pharmacol Ther.*, 46:137–162.
- Šuligoj, M. (2021) Origins and development of apitherapy and apitourism, *Journal of Apicultural Research*, 60:3, 369-374.
- Światły-Błaszkiwicz, A.; Mrówczyńska, L.; Matuszewska, E.; Lubawy, J.; Urbański, A.; Kokot, Z.J.; Rosiński, G. & Matysiak, J. (2020). The Effect of Bee Venom Peptides Melittin, Tertapiin, and Apamin on the Human Erythrocytes Ghosts: A Preliminary Study. *Metabolites* .10, 191. <https://doi.org/10.3390/metabo10050191>
- Şirin, Y., Çakır, H. E., Can, Z., Yıldız, O. & Kolaylı, S. (2016). Bal arısı zehrinin karakterizasyonunda sds -page elektroforez kullanılabilirliğinin araştırılması. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 16(2), 49–56.
- Tanuğur Samancı, A.E. (2020). Bal arısı (*Apis mellifera* L.) zehri ve arı ürünleri ile zenginleştirilmiş krem formülasyonlarının geliştirilmesi. Doktora Tezi. Düzce Üniversitesi. Tez no: 700238.

- Tarım ve Orman Bakanlığı. 2020. Ana arı. Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü Ordu Arıcılık Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü. Hazırlayanlar: Ümit Karataş ve Nazlı Pınar Canverdi. Enstitü yayın no: AAEM/40.
- Taylor, J.W., Bidard, J.N. & Lazdunski, J. (1984). The Characterization of High-Affinity Binding Sites in Rat Brain for the Mast Cell-Degranulating Peptide from Bee Venom Using the Purified Monoiodinated Peptide. *Journal of Biological Chemistry*, 259(22)13957–67.
- Terwilliger, T.C., Eisenberg, D. (1982) The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem*. 257:6016–6022.
- Thorvaldsen, B. (1809). Cupid Complains to Venus about a Bee Sting. Bertel Thorvaldsen's Art and Collections The Complete Catalogue. Son erişim tarihi: <https://kataloget.thorvaldsensmuseum.dk/en/A418>
- Tohamy, A. A., Abdella, E. M., Ahmed, R. R. & Ahmed, Y. K. (2014). Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*, 66(2), 283–297.
- Topchiyeva, S. A. (2024). Comparative Analysis of Total Venom Protein (Macrovipera Lebetina Obtusa Linnaeus, 1758) With Different Shelf Life. *Clinical Reviews and Case Reports*, 3(3).
- TSE (Türk Standartları Enstitüsü). (2005). ICS 65.140 Türk Standardı, TS 13126/Ocak 2005.
- Turan, N. & Erkan, C. (2023). The effect of conductor wires of different metals on the amount of honey bee (*Apis mellifera*, Hymenoptera: Apidae) venom collected and its chemical content. *EJE*, 120, 366-371. <https://doi.org/10.14411/eje.2023.040>
- Uddin, M. B., Lee, B. H., Nikapitiya, C., Kim, J. H., Kim, T. H., Lee, H. C., Kim, C. G., Lee, J. S. & Kim, C. J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 54(12), 853–866.
- Urbanek, R., Kemeny, D. M. & Richards, D. (1986). Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clinical Allergy*, 16(4), 317–322.
- Vance, J.E. & Vance, D.E. (2008). *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier. pp. 312–313. ISBN 978-0-08-055988-9.

- Vasilenko, Y.K., Klimova, O.V. & Lazaryan, D.S. (2002). Biological effect of drone brood under chronic hyperlipidemia conditions, *Pharm. Chem. J.*, 36: 434-436.
- Vasilenko, Y.K., Klishina, I.I. & Lazaryan, D.S. (2005). A comparative study of the immunotropic and hepatotropic action of beekeeping products in rats with drug-induced hepatitis. *Pharm. Chem. J.*, 39: 319-322.
- Veiga R.S., De Mendonça S., Mendes P.B., Paulino N., Mimica M.J., Lagareiro Netto A.A., Marcucci M.C. (2017). Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J. Appl. Microbiol.* 122:911–920. doi: 10.1111/jam.13400.
- Von-Garnier, C., Astori, M., Kettner, A., Dufour, N., Heusser, C., Corradin, G. & Spertini, F. (2000). Allergen-derived long peptide immunotherapy down-regulates specific IgE response and protects from anaphylaxis. *European Journal of Immunology*, 30(6), 1638–1645.
- Wachinger, M., Kleinschmidt, A., Winder, D., von Pechmann, N., Ludvigsen, A., Neumann, M., Holle, R., Salmons, B., Erfle, V. & Brack-Werner, R. (1998). Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *The Journal of General Virology*, 79 (4), 731–740.
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J.M. & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests, *Molecules*, 24(16) 1–13.
- Weis, W.A., Ripari, N., Conte, L.F., Silva Honoria, M., Sartori, A.A., Matucci, R.H. & Sfočin, J.M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine Plus* 2,100239.
- Welker, S., Markert, Y., Köditz, J., Mansfeld, J. & Ulbrich-Hofmann, R. (2011). Disulfide bonds of phospholipase A2 from bee venom yield discrete contributions to its conformational stability. *Biochimie*, 93(2), 195–201.
- Wiesel, G. A., dos Santos, P. K., Cordeiro, F. A., Bordon, K. C., Selistre-de-Araújo, H. S., Ueberheide, B. & Arantes, E. C. (2015). Identification of hyaluronidase and phospholipase B in *Lachesis muta rhombeata* venom. *Toxicon* : official journal of the *International Society on Toxinology*, 107(B), 359–368.
- Winston, M. L. (1987). *The biology of the honey bee*. Harvard University Press.

- Wu, J., Jiang, H., Bi, Q., Luo, Q., Li, J., Zhang, Y., Chen, Z., Li, C. (2014) Apamin-mediated actively targeted drug delivery for treatment of spinal cord injury: more than just a concept. *Mol Pharm* 11:3210–3222.
- Wyszynska, M., Kabała-Dzik, A. & Szaflarska-Stojko, E. (2008). Observations on the hepatoprotective effect of DNA extract from bee brood. *Farm. Przegl. Nauk.* 4: 21-23.
- Xi, X., Li, J., Guo, S., Li, Y., Xu, F., Zheng, M., Cao, H., Cui, X., Guo, H. & Han, C. (2018). The potential of using bee pollen in cosmetics: A Review. *Journal of Oleo Science*, 67(9)1071–82. doi:10.5650/jos.ess18048.
- Yang, E. J., Jiang, J. H., Lee, S. M., Yang, S. C., Hwang, H. S., Lee, M. S. & Choi, S. M. (2010). Bee venom attenuates neuroinflammatory events and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis models. *Journal of Neuroinflammation*, 7, 69. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-69>
- Ye, M., Chung, H. S., Lee, C., Yoon, M. S., Yu, A. R., Kim, J. S., Hwang, D. S., Shim, I. & Bae, H. (2016). Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 13, 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0476-z>
- Yoon, J., Jeon, J. H., Lee, Y. W., Cho, C. K., Kwon, K. R., Shin, J. E., Sagar, S., Wong, R. & Yoo, H. S. (2012). Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 5(4), 156–165.
- Yoshimasu Y., Ikeda T., Sakai N., Yagi A., Hirayama S., Morinaga Y., Furukawa S., Nakao R. (2018). Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J. Dent. Res.* 97:928–936.
- Yu, A.R., Kim, J.J., Park, G.S., Oh, S.M., Han, C.S. & Lee, M.Y. (2012). The Antifungal Activity of Bee Venom against Dermatophytes. *Journal of Applied Biological Chemistry. Journal of Applied Biological Chemistry*, 55 (1): 7-11
- Yücel, B. & Ceylan, H. (2015). Arı (kovani) havası ve sesinin apiterapide kullanımı, *Arı arünleri ve sağlık (Apiterapi)*, Ed: Akçiçek E, Yücel B, İzmir, Sidas Yayınları, s. 177-82.
- Yücel, B., Acikgoz, Z., Bayraktar, H. & Seremet, C. (2011). Effect of apilarnil (drone bee larvae) administration on growth performance and secondary sex characteristics of male broilers. *J. Anim. Vet. Adv.*, 10: 1163-2266.

- Zalat, S., Nabil, Z., Hussein, A. & Rakha, M. (1999). Biochemical and Haematological Studies of Some Solitary and Social Bee Venoms. *Egyptian Journal of Biology*, 1(1)57–71.
- Zhang, W., Wang, X., Yang, S., Niu, Q., Wu, L., Li, Y. & Zhou, J. 2019. Simultaneous quantification of five biogenic amines based on LC–MS/MS and its application in honeybee venom from different subspecies. *Biomedical Chromatography*, 34(2): 1–8. <https://doi.org/10.1002/bmc.4740>.
- Zhou, J., Qi, Y., Diao, Q., Wu, L., Du, X., Li, Y. & Sun, L. (2013). Cytotoxicity of melittin and apamin in human hepatic L02 and HepG2 cells in vitro. *Toxin Reviews*, 32(4), 60–67.
- Zullkiflee, N., Taha, H. & Usman, A. (2022). Propolis: Its Role and Efficacy in Human Health and Diseases. *Molecules*, 27(18), 6120.

ÖZ GEÇMİŞ

Uzmanlık Alanı:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	Doğal Bitkisel Kozmetik Ürünler	Düzce Üniversitesi	2024
Y. Lisans	Biyoloji Bölümü/ Zooloji Ana Bilim Dalı	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2013
Lisans	Biyoloji Bölümü	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2010

Projelerde Aldığı Görevler:

- Arı Kolonisinin Gelişimlerinin Desteklenmesi Amacıyla Sıvı Formda Proteinli, Probiyotik Katkılı Yenilikçi Arı Yemi ve Yemlik Ürünlerinin Geliştirilmesi. (Development Of Tailored Liquid Feding And Feeder For Hives Strengthening) İspanya, İtalya ve Türkiye ortaklığında. **(Araştırmacı)** EUREKA-TÜBİTAK/TEYDEP 1509. Proje no: 9200117-
- Bal Arısı Zehrinin Apiterapötik Değerini Etkileyen Üretim Faktörlerinin Belirlenmesi ve Standardizasyonu **(Araştırmacı)** TÜBİTAK 1002-B. Proje no: 122O690. 2023 Mart-Tamamlandı
- Sobe! Çocuklar: Doğanın Saklambaç Oyunu. Zonguldak Bülent Ecevit Ü. 4004 Doğa Eğitimi ve Bilim Okulları Destekleme Programı 26 Ocak 2023. **(Eğitmen)**.
- Sürdürülebilir Bahçe Temelli Eğitim Uygulamalarının, Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylerde ve Onların Ebeveynleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi ve İçerik Oluşturulması. TÜBİTAK 4008- Özel Gereksinimli Bireylere Yönelik Kapsayıcı Bilim ve Toplum Uygulamaları Destekleme Programı-2023. **(Eğitmen)**.
- Sürdürülebilir Bahçe Temelli Eğitim Uygulamalarının, Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylerde ve Onların Ebeveynleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi ve İçerik Oluşturulması. TÜBİTAK 4008 Özel Gereksinimli Bireylere Yönelik Kapsayıcı Bilim ve Toplum Uygulamaları Destekleme Programı-2023 **(Eğitmen)**.

6. Düzce İli Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Biyolojik Çeşitliliğinin SEM Morfolojisi Yöntemi ile Araştırılması (**Araştırmacı**). DÜBAP- 2021.21.09.1164. 06.01.2021 - 06.05.2023
7. Doksorubisin ile indüklenen testis hasarında erkek arı larvasının olası koruyucu etkisinin belirlenmesi (**Araştırmacı**) DÜBAP- 2021.01.01.1201. 29.03.2021- 29.09.2022
8. Glioblastoma Tedavisinde Arı Zehrinin Antitumoral Etkisinin Moleküler Mekanizması''. (**Araştırmacı**) DÜBAP-2021.05.01.1162. 06.01.2021-06.01.2023.
9. 2 Boyutlu Nanomalzeme Siyah Fosfor ve Arı Zehri Bileşeni Melittin Kompleksinin Glioblastoma Fotodinamik Tedavisinde Terapötik Etkisi. (**Araştırmacı**) DÜBAP- 2021.05.01.1161. 06.01.2021- 06.01.2023.
10. Erkek arı larva ekstresinin kırık iyileşmesine etkisi. (**Araştırmacı**). DÜBAP- 2020.04.02.1142. 23.11.2020 / 23.11.2021
11. Erkek Arı Larva Homojenatının Yara İyileşmesindeki Sonuçları: Deneysel Çalışma (**Araştırmacı**) DÜBAP-2019.04.02.969. 28.06.2019 / 28.06.2020
12. Anadolu Arı Zehrinin Kimyasal İçeriği ve Standardizasyonu (**Araştırmacı**)DÜBAP- 2019.05.01.1044. 24.12.2019 / 24.12.2020
13. Düzce’de Üretilen Propolislerin Tıbbi Değerinin Belirlenmesi İçin Kimyasal İçeriğinin, Fenolik ve Flavonoidlerinin, Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Araştırılması. (**Araştırmacı**)DÜBAP (2019-2020).
14. Bozcaada' da (Çanakkale, Türkiye) Dağılışı Gösteren Amfibi ve Sürünge Türlerinin Morfolojileri ve Bazı Ekolojik Özellikleri. TUBITAK, 1002. 2012/112T063. (2012- 2013). (**Bursiyer**)
15. Çanakkale ilinde Amfibi ve Sürüngelele ilgili alternatif kavramlar ve yaygın inanışlar. (**Araştırmacı**) ÇOMÜ BAP 2011/112. (2011-2013).

Aldığı Sertifikalar:

1. Bal Arılarında Suni Tohumlama Eğitimi Sertifikası. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Hayvancılık Genel Müdürlüğü. Haziran 2023.
2. Ana Arı Yetiştiriciliği Eğitimi Sertifikası. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Hayvancılık Genel Müdürlüğü. Haziran 2021.
3. Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası- 2018

A. TEZDEN ÇIKAN ESERLER

A1. Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2021). Bal Arısı Zehrinin Kompozisyonunu ve Üretim Miktarını Etkileyen Faktörler (Factors Affecting the Composition and Production Amount of Honey Bee Venom). *U. Arı D./U. Bee J.* 21: 132-145.

A2. Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2024). The Importance Of The Harvesting Device In Honey Bee Venom Production And Its Effect On Quality. *II. International Apitherapy And Nature Congress IANCO24*, Trabzon. 8-10 May 2024. (Sunulu Bildiri).

A3. Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2023). The Effect of Classic and Additive Feed on Honey Bee Venom Production Amount and Quality. *I. International Apitherapy And Nature Congress IANCO23 Nakhchivan..* P:191-192. ISBN:978-625-00-1310-6. 1-3 June 2023. (Sunulu Bildiri).

A4. Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2022). Good Honey Bee Venom Production Techniques And Standardization Proposal. *7. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi.* 15-19 Kasım 2022. Marmaris Türkiye. Syf 95 (Sunulu Bildiri).

A5. Kekeçoğlu, M. & Çaprazlı, T. (2022). The Factors Effecting Therapeutic Value of Honey Bee Venom. *7. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi.* 15-19 Kasım 2022. Marmaris Türkiye. Syf 41. (Sunulu Bildiri).

A6. Çaprazlı, T. & Kekeçoğlu, M. (2022). The effect of production time and season on the harvesting amount of bee venom collected from Yığılca ecotype of *Apis mellifera anatoliaca*. *Beekeeping Technology and Quality- 47th APIMONDIA International Apicultural Congress* August 24 - 28, 2022 Istanbul, Türkiye. Poster Presentation. P: 155.

DİĞER ESERLER

B. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

B1. Kekecoglu, M.; Caprazli, T.; Tanugur Samancı A.E.; Samancı, T. & Yorulmaz Önder, E. (2022). Factors Affecting Quality of Honey Bee Venom. *Journal of Apicultural Science.* 66-2022 (1):5-14

B2. Kekecoglu, M., Sonmez, E., Yalcin, N. E., Kambur Acar, M. & Caprazli, T. (2022). Analysis of Detailed Chemical and Bioactive Components of Yığılca Honeybee Propolis and Determination of Antioxidant Potential. *Biol Bull Russ Acad Sci* 49, 381–391.

B3. Kekeçoğlu, M.; Çaprazlı, T.; Çalışkan, E. & Uğraş, S. (2022). Determination of Therapeutic Values of Düzce/Yığılca Honeys by Underlining Overlooked Parameters.

B4. Hacıoğlu N., Dülger B., **Çaprazlı T.** & Tosunoğlu M. (2012). Study on Microflora in Oral and Cloacal of Freshwater Turtles (*Emys orbicularis* Linnaeus, 1758 and *Mauremys rivulata* Valenciennes, 1833) from Kavak Delta (CANAKKALE), *Fresenius Environmental Bulletin*, 21(b): 3365-3369

B5. Gül Ç., Tosunoğlu M., Hacıoğlu N., **Çaprazlı T.**, Erduğan H. & Uysal İ. (2014). The population of *Mauremys rivulata* (VALENCIENNES, 1833) on the Island of Bozcaada, Turkey, *Herpetozoa*. 27(2):104-108.

B6. Akgül, R., Çaprazlı, T., Türker, N., Erduğan, H. & Tosunoğlu, M. (2014). Epizoic algae on *Emys orbicularis* (Linnaeus, 1758) and *Mauremys rivulata* (Valenciennes, 1833) in the Kavak River Delta (Saros Bay, Turkey) (Testudines: Emydidae, Geoemydidae). *Herpetozoa*, 27 (1/2).

C. Diğer indekslere kayıtlı/ hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

C1. Kekeçoğlu, M.; **Çaprazlı, T.** & Ağan, K. (2021). Erkek Arı Larvasının Sağlık Üzerine Etkisi. *Kadirli Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi*. 1(2):139-153.

C2. Kekeçoğlu M.; Uçak M.; Bir S.; **Çaprazlı T.** & Kambur Acar M. (2023) Relationships between hygienic and grooming behaviour in Yığılca honey bee (*Apis mellifera* L.) Ecotype. *J Entomol Zool Stud*.11(1):13-18.

C3. Kekeçoğlu, M., Bellici, A.E., Yıldırım, İ., Kınalıkaya, A., **Çaprazlı, T.** & Yüksel, B. (2023). Arı Ürünlerinin Kullanımı ve Apiterapi Uygulamalarına Bağlı İstenmeyen Etkileri: Sistematik Derleme. *J Tradit Complem Med*. 6(2):169-83.

C4. Kekeçoğlu, M.; Kambur Acar, M.; Bir, S.; **Çaprazlı, T.** & Uçak, M. (2020) Geometrik morfometrik analiz ile Türkiye'deki bal arısı (*Apis mellifera* L.) biyoçeşitliliği. *Biological Diversity and Conservation*. 13(3): 290-297.

C5. Kekeçoğlu, M.; **Çaprazlı, T.** & Bir, S. *Apiterapiye uygun arıcılık*. (2021). Atayoğlu AT, editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 251- 6.

D. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

D1. Kekeçoğlu, M. & **Çaprazlı, T.** (2022). Is the honeybee venom an effective agent against cancer? ISBN: 978-605-71368-2-4. Invited Oral Presentation. pp:127. (Sunulu Bildiri).

D2. Delen, S.; Yılmaz Şahin, E.; Altunok, V.; Kekeçoğlu, M.; Suvarıklı Alan, B.; **Çaprazlı, T.** & Sivrikaya, A. (2022) Investigation Of The Effects Of Beehive Air And Pollen Applications On Live Weight And Some Biochemical Parameters Of Rats. 6th *International New York Academic Research Congress On Health And Sports Sciences*. November 12-14, 2022. Oral Presentation. ISBN: 9 7 8 - 6 0 5 - 7 3 2 2 8 - 7 - 6 Pp:89-90 (Sunulu Bildiri).

D3. Kekeçoğlu, M.; **Çaprazlı, T.**; Samancı, T.; Tanuğur Ssamancı, A.E. & Yorulmaz Önder, E. (2019). Determination and comparison of apitherapeutic value of Turkish and Chinese bee venom through chemical content analysis. *Nutrition, Healthy Life & Sport*, 1133-1139. 02-06 October 2019, Ankara-Turkey. (Sunulu Bildiri).

D6. Çaprazlı, T., Uysal, İ., Gül, Ç. & Tosunoğlu, M. (2012). Kúpeli Su Yılanının (*Natrix natrix*, Linnaeus, 1758) Besin Tercihlerinin ve Biyolojik Mücadeledeki Yerinin Belirlenmesi. *FABA* (21-24 Kasım), Eskişehir. (PSST).

D7. Hacıoğlu N., Dölger B., **Çaprazlı T.** & Tosunoğlu M. (2011). Study On Microflora In Oral And Cloacal Of Freshwater Turtles (*Emys orbicularis* Linnaeus, 1758- *Mauremys rivulata* Valenciennes, 1833) From Kavak Delta (Canakkale). VI. *International Symposium on Ecology and Environmental Problems*, TÜRKİYE, 17-20 Kasım 2011, pp.94-0.

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

E1. Çaprazlı T. & Kekeçoğlu, M. (2022). Sosyal Sorumluluk Projelerinin Çevre ve Arı Farkındalığı Açısından Önemi. 7. *ULUSAL ÇEVRE KONGRESİ*. Sözlü Sunum. 16.Aralık.2022/ Online. E-ISBN: 978-605-72754-1-7. Sertifika no: 47606. Syf: 20.

E2. Kekeçoğlu, M. & **Çaprazlı, T.** (2022). Bal Arılarının Ekosistemdeki Yeri ve Önemi. 7. *ULUSAL ÇEVRE KONGRESİ*. Sözlü Sunum. 16.Aralık.2022/ Online. E-ISBN: 978-605-72754-1-7. Sertifika no: 47606. Syf: 15.

E3. Uysal, İ., Samsa, Ş., **Çaprazlı, T.**, Şengül, E., Deniz, F., Yeşilbudak, B., Partal, N., Türker, N., Gül, Ç. & Tosunoğlu, M. (2011). Karamenderes (Kumkale) Deltasının (Çanakkale-Türkiye) Zoolojik Zenginliği. X. *Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi*, (4-7 Ekim), Çanakkale. (Poster Bildiri) syf:363.

E4. Çaprazlı, T., Akgül, R., Uysal, I. & Tosunoğlu, M. (2012). Kavak Deltası'nda (Saroç Körfezi, Çanakkale) dağılışı gösteren *Mauremys rivulata* (Valenciennes, 1833) ve *Emys orbicularis* (Linnaeus, 1758) türlerinin besin içerikleri. *Ekoloji 2012 Sempozyumu* (3-5 Mayıs), Kilis (Poster Bildiri).

E5. Akgül, R., **Çaprazlı, T.**, Gül, Ç., Türker, N. & Erduğan, H. (2012). Kavak Deltası'nda (Saroz Körfezi, Çanakkale) Dağılışı Gösteren *Emys orbicularis* (Linnaeus, 1758) ve *Mauremys rivulata* (Valenciennes, 1833) Türleri Üzerindeki Epizoik Algler. *Ekoloji 2012 Sempozyumu* (3-5 Mayıs), Kilis (Poster Bildiri).

E6. Tosunoğlu, M., Gül, Ç., **Çaprazlı, T.** & Şengül, E. (2012). Kurbağaların ve Sürüngenlerin Yanlış Algılanması. *Ekoloji 2012 Sempozyumu* (3-5 Mayıs), Kilis (Sunulu Bildiri).

E7. Gül, Ç., Uysal, Ç., **Çaprazlı, T.** & Tosunoğlu, M. (2012). Sulak Alanların Herpetofauna Zenginliği. *Ekoloji 2012 Sempozyumu* (3-5 Mayıs), Kilis (Sunulu Bildiri).

E8. **Çaprazlı, T.** & Tosunoğlu, M. (2012). Bazı Amfibi ve Sürüngen Türlerinin Besin Tercihleri. *Biyoçeşitlilik Sempozyumu* (22-23 Mayıs), Ankara. (Poster Bildiri).

F. Diğer akademik faaliyetler

F1. Arı Zehri Çalıştayı ve Sertifikalı Üretim Kursu, 2019-Eylül. Düzce. Eğitimci ve Koordinatör.

F2. Bal Arısı Zehri Üretim Kursu-2. 23-24 Eylül 2021. Düzce. Eğitimci ve Koordinatör

F3. I. Geleneksel 20 Mayıs Dünya Arı Günü Ödüllü Resim Yarışması. 20 Mayıs 2021. Organizasyon Komitesi

F4. II. Geleneksel 20 Mayıs Dünya Arı Günü Ödüllü Resim Yarışması. 30 Mayıs 2022. Organizasyon Komitesi

F5. Bal Arısı Zehri Üretim Kursu-3. 19-20 Eylül 2022. Düzce. Eğitimci ve Koordinatör.

F6. III. Geleneksel 20 Mayıs Dünya Arı Günü Ödüllü Resim Yarışması. 29 Mayıs 2023. Organizasyon Komitesi.

F9. Bal Arısı Zehri Üretim Kursu-4. Eylül 2023. Düzce. Eğitimci ve Koordinatör.

F10. IV. Geleneksel 20 Mayıs Dünya Arı Günü Ödüllü Resim Yarışması. 21 Mayıs 2024. Organizasyon Komitesi.