

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARI SÜTÜNÜN DIŞI VE ERKEK RATLARDA BÜYÜME
VE CİNSİYET HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Zeynep TİTİZ**

**Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Haziran 2023
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARI SÜTÜNÜN DİŞİ VE ERKEK RATLARDA BÜYÜME
VE CİNSİYET HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Zeynep TİTİZ**

**Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
FLY-2022-11844 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Haziran 2023
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Zeynep TİTİZ

İmza

“Arı Sütünün Dişi Ve Erkek Ratlarda Büyüme Ve Cinsiyet Hormonları Üzerine Etkisi ” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Zeynep TITİZ

Danışman

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Tarımsal Biyoteknoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Semih YILMAZ

TEŞEKKÜR

Bana çalıŐmalarım sűresince her tűrlű yardımı ve fedakârlığı saęlayan baŐta danıŐman hocam Prof. Dr. Sibel SİLİCİ'ye ,doktora űęrencisi Olgay Kaan Tekin'e, hertűrlű yardımı esirgemeyen aileme ve finansal destek veren Erciyes Ŭniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri BaŐkanlıęı ve çalıŐanlarına teŐekkűrlerimi sunarım.

Zeynep TİTİZ

Haziran 2023, KAYSERİ

ARı SÜTÜNÜN DİŞİ VE ERKEK RATLARDA BÜYÜME VE CİNSİYET HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Zeynep TİTİZ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Haziran, 2023
Danışman: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ÖZET

Apiterapi, insanlığın arı ürünlerini kullanarak çok eskilerden beri tercih ettiği tedavi yöntemlerinden biridir. Arı sütü çok kıymetli bir arı ürünlerinden biridir. Yapılan bilimsel çalışmalarda arı sütünün antibakteriyel, antiinflamatuvar, vazodilatatör, hipotansif, antioksidan, antidiyabetik, antihiperkolesterolemik ve antitümoral aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Arı sütünün içeriğinde amino asitler, fenolik bileşikler, vitaminler, yağ asitleri, mineral ve karbonhidratlar bulunur. Bu çalışmada arı sütünün deney hayvanlarında büyüme ve cinsiyet hormonları üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 128 adet dişi ve erkek Wistar albino rat 16 gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda 5, 6, 7 ve 8 haftalık dişi ve erkek ratlar ayrı gruplara alınırken, her hafta için dişi ve erkek cinsiyet kontrol grupları oluşturulmuştur. Kontrol grupları dışında deneme gruplarındaki ratlara gavajla 400 mg/kg bw gavajla arı sütü verilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen kan örneklerinde folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) ve testosteron (Ts) seviyeleri radyoimmünoassay ile tespit edilmiştir. Doku örneklerinde histopatolojik analiz yapılmıştır. Çalışma sonunda sonunda büyüme hormonu somatomedin c ile cinsiyet hormonları FSH ve LH seviyeleri önemli oranda etkilenmezken, testosteron ve östradiol hormonlarının önemli ölçüde etkilendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle gelişme döneminde (özellikle puberte) arı sütünün hormonal etki gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Arı sütü, büyüme hormonları, cinsiyet hormonları

GROWTH AND MALE RATS OF ROYAL JELLY AND EFFECT ON GENDER HORMONES

Zeynep TİTİZ

**Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Master Thesis, June 2023
Advisor: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ**

ABSTRACT

Apitherapy is one of the treatment methods that humanity has preferred since ancient times by using bee products. Royal jelly is one of the most valuable bee products. In scientific studies, it has been determined that royal jelly has antibacterial, anti-inflammatory, vasodilator, hypotensive, antioxidant, antidiabetic, antihypercholesterolemic and antitumoral activities. Royal jelly contains amino acids, phenolic compounds, vitamins, fatty acids, minerals and carbohydrates. In this study, it was aimed to determine the effect of royal jelly on growth and sex hormones in experimental animals. A total of 128 female and male Wistar albino rats were divided into 16 groups in the study. In these groups, male and female rats at 5, 6, 7 and 8 weeks of age were taken into separate groups, and female and male sex control groups were formed for each week. Except for the control groups, the rats in the experimental groups were given royal jelly with 400 mg/kg bw gavage. At the end of the study, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and testosterone (Ts) levels were determined by radioimmunoassay. Histopathological analysis was performed on tissue samples. At the end of the study, it was determined that while growth hormone somatomedin c and sex hormones FSH and LH levels were not significantly affected, testosterone and estradiol hormones were significantly affected. Therefore, it should be kept in mind that royal jelly may have a hormonal effect during the development period (especially at puberty).

Keywords: Royal jelly, growth hormones, sex hormones

İÇİNDEKİLER

ARI SÜTÜNÜN DIŞI VE ERKEK RATLARDA BÜYÜME VE CİNSİYET

HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
KABUL ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1.Problem Durumu.....	4
1.2. Araştırmanın Amacı.....	4
1.3. Arı Sütü	4
1.3.1.1.Su.....	7
1.3.1.2. Karbonhidratlar.....	7
1.3.1.3.Proteinler, peptitler ve amino asitler	8
1.3.1.4. Lipitler, 10-hidroksi-2-desenoik asit (10-HDA) ve organik asitler ...	9
1.3.1.5. Mineraller Ve Vitaminler.....	10
1.3.1.6. Arı Sütünün Hormon İçeriği	11
1.3.2 Arı Sütünün Farmakolojik Özelliği	11
1.4.Hormonlar.....	13
1.4.1.Cinsiyet Hormonları.....	13
1.4.2. Büyüme hormonu (Growth Hormon, Somatotropin)	17
1.4.3. IGF-1 Büyüme Benzeri Hormon	19

2. BÖLÜM YÖNTEM VE MATERYAL

2.1.Kullanılan Gereçler	20
2.1.1. Arı sütü	20
2.1.2. Deney hayvanları	20
2.2. Kullanılan Yöntemler	21
2.2.1.Deneme Düzeni.....	21
2.2.2.Rutin Parafin Takibi	22
2.2.3. İstatistiksel analiz.....	23

3. BÖLÜM BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular	26
--------------------------------	----

4. BÖLÜM TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ.....	48
KİŞİSEL BİLGİLER.....	48

KISALTMALAR

LDL	: Kötü kolesterol
MRJP	: Majör Arı Sütü Proteinleri
FSH	: FolikülStimulan Hormon
LH	: Lutein Hormon
T2DM	: Tip 2 Diyabet
BH	: Büyüme Hormonu
AS	: Arı Sütü
BHR	: Büyüme Hormonu Reseptörü
E2	: Östradiol
TS	: Testosteron

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Arı sütü bileŒenleri	7
Tablo 2.	Arı sütünde bulunan karbonhidrat içeriği (%).....	8
Tablo 3.	Arı sütünde bulunan amino asit içeriği (mg/100 g)	9
Tablo 4.	Arı sütünde bulunan mineral içeriği (mg/100g).....	10
Tablo 5.	Arı sütünde bulunan vitamin içeriği (mg/g).....	11
Tablo 6.	Arı sütü verilen 5,6,7 ve 8 haftalık ratların cinsiyet ve büyüme hormonları üzerine etkisi	25



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Arı Sütü	5
Şekil 2.	ERÜ Dekam'dan Temin edilen ve gruplara ayrılan ratlar	20
Şekil 3.	Ratlara gavaj ile arı sütü uygulaması	24
Şekil 4.	Dişi ve erkek ratların testosteron grafiği	26
Şekil 5.	Deney gruplarına ait ovaryum ve testis H&E boyama görüntüleri	26



GİRİŞ

Türkiye, uygun ekolojik ve coğrafi yapısı, zengin florası ve altı milyondan fazla arı kolonisinin varlığı nedeniyle dünya arıcılık sektöründe önemli bir konuma sahiptir. Arıcılık ürünleri denilince akla ilk gelen bal olmakla birlikte hem arılar hem de insanlar için çok önemli olan polen, propolis, arı sütü, arı zehri ve bal mumunda üretir (Öztürk vd., 1998; Akyol, 2007). Arıcılık; arı ekmeği, arı zehri, arı poleni, propolis, arı sütü gibi arı ürünlerini kullanarak sağlığı koruma ve uzatma bilim ve sanatıdır. Son yıllar da arı ürünlerinin geleneksel ve modern tıpta hızla uygulandığı görülmektedir. Şu anda, arı ürünü özelliklerinin etkinliği, sağlık yararları ve farmakolojik araştırmalar nedeniyle bu ürünlerden nutrasötiklerin ve fonksiyonel gıdaların artan gelişimine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Fonksiyonel gıda kavramı; fizyolojik veya psikolojik sağlığı iyileştirme etkisine sahip ve besleyici gıdaları geleneksel gıdalardan daha iyi tanıma kabiliyetine sahip gıdaları ifade eder. Bu etkiler, mükemmel sağlık hizmetine, esenliğe ve kronik hastalıkların azaltılmasına olumlu katkıda bulunur (Molan, 1999).

Tarihsel kayıtlara bakıldığında, insanların arı sütünü çok eski yıllardan beri kullandığını göstermektedir. Antik Yunanlılar tarafından ilk kez kullanılmış olup, Olimpos Tanrılarına ölümsüzlük yiyeceği olarak sunulmuştur. Aristoteles'in arı sütünün arı topluluğuna ve kraliçe arıya olan işlevlerini tespit eden kişi olduğu, düşünme kapasitesini ve fiziksel gücü arttırması için kahvaltısında bal ve arı sütü karışımını tükettiği bildirilmiştir. Eski Mısır'da Cheopatra güzelliği için kozmetik ürünleri olarak arı sütü kullandığı, Firavun'un da o dönemde gücün sembolü olarak arı sütü tükettiği bildirilmiştir.

Antik çağda; Çin'de arı sütünün geleneksel tıpta kullanıldığı, Çin prenslerinin uzun ömürlü olması ve ilerleyen yaşlarına rağmen cinsel güçlerini aktif olarak devam ettirebilmeleri ve bunu koruyabilmeleri için imparatorluk bahçelerinde ürettikleri arı sütünü tükettikleri bildirilmiştir. 1793 yılında İsviçreli bilim adamı Huber; arı sütüne kraliyet yiyeceği anlamına gelen "Royal Jelly" ismini vermiş olan kişidir. Arı sütünün ilk kimyasal analizleri 1852'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Langstroth'un tarafından yapılmış olup, etkin analizleri 1940'lara kadar mümkün değildi. Apiterapinin gelişimiyle 1960'lı yıllarda fonksiyonel gıda olarak arı sütünün kullanımı başlamıştır (Fratini et al., 2016; Crane, 1997).

Başta arı sütü olmak üzere bal arıları tarafından salgılanan ve toplanan birçok bal arısı ürünü, aynı genetik yapıya sahip dişi bireylerde anatomik ve fizyolojik değişikliklere neden olmakta ve koloni aktivitesinin düzenlenmesinde önemi gün geçtikçe artmaktadır (Şahinler vd., 2005; Akyol, 2013). Arı sütü, besin değeri ile eski çağlardan (1600) beri bilinen bir arı ürünüdür. Sadece gıda olarak değil, çeşitli rahatsızlıkların iyileştirilmesinde tedavi amaçlı kullanıldığı için yüksek fiyata alıcı bulabilmektedir. Bu durum arı sütü üretimini karlı ve ekonomik hale getirir (Korkmaz vd., 2015).

Hormon kelimesi uyarmak, harekete geçirmek anlamına gelir. Hormonlar fizyolojik fonksiyonların düzenleyicileri ve metabolik süreçlerin belirleyicileri olarak hücrelerin birlikte düzgün, düzenli ve en önemlisi mükemmel bir şekilde çalışmalarını için gerekli maddelerdir (Günay vd., 2016). Hormonlar vücuttaki bezler tarafından salgılanır ve etkilerini göstermek için kan yoluyla diğer dokulara taşınır. Vücudumuzdaki çeşitli endojen gonadlar tarafından üretilirler. Beyindeki hipofiz bezi diğer hormon üreten bezlerin patronu gibidir (Harbili, 1999; Kavun, 1994; Molvalılar, 2001; Yönm vd., 2011). Hormonlar, vücut metabolizmasında üreme, büyüme ve gelişme gibi metabolik olayları kontrol eden enerjinin üretimi ve depolanmasını sağlayan düzenleyici moleküler maddelerdir (Çelenk, 2011; Güncü vd., 2004).

Hormonların salgılanma miktarı az olmasına rağmen güçlü bir etkiye sahiptir. Bu nedenle bir çeşit haberci olarak hareket ederler. Taşındıkları hücrelere nasıl davranmaları gerektiğini söylerler. Hormonlar çok küçük miktarlarda salgılanır, ancak vücutta büyük işler yaparlar. İnsan vücudu için önemli bir yere sahip olan hormonların çoğu hayatın devamlılığı açısından gereklidirler ve hormonların çalışma düzenleri

bozulduğunda vücut dengesi değişir, eksikleri durumunda yaşam sona erebilmektedir (Aras vd., 1974). Vücuttaki hormonların çoğu polipeptit ve protein yapısında olmasından dolayı arı sütünün de immunomodülatör ve antioksidan özelliklere sahip yüksek esansiyel aminoasit ve peptit içeriğine sahip majör proteinler içermesinden dolayı büyüme ve cinsiyet hormonları üzerine olumlu etkisinin olacağı düşünülmektedir (Erem et al., 2006; Jamnik et al., 2007).



1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Problem Durumu

Arı sütünün deney hayvanlarında cinsiyet ve büyüme hormonları üzerine nasıl etki edeceği bilinmemektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bünyedeki hormonların çoğu polipeptit ve protein yapısında olmasından dolayı arı sütünün de immunomodülatör ve antioksidan özelliklere sahip yüksek esansiyel aminoasit ve peptit içeriğine sahip majör proteinler içermesinden dolayı büyüme ve cinsiyet hormonları üzerine olumlu etkisinin olacağı düşünülmektedir. Bu tez çalışmasının amacı arı sütünün biyolojik aktivitesine dayanarak ratlarda büyüme ve cinsiyet hormonları üzerine etkisinin neler olabileceğini yapılan benzer çalışmalardan da yararlanılarak ortaya çıkarmaktır.

1.3. Arı Sütü

Arı sütü apiterapide kullanılan bir arı ürünüdür. Günümüzde bal, polen, propolis kadar yaygın olmasada insanlar tarafından tercih edilmesi gittikçe artmaktadır. Arı sütü, polen ve nektarı kullanan 6-17 günlük işçi arılar tarafından sindirim sisteminde sindirildiğinde baştaki mandibular ve hipofaringeal bezlerden ürettikleri besin maddesidir. Arı sütü, fazla sıvı olmayan, yoğurt benzeri bir yapıya sahip homojen bir maddedir. Keskin bir fenolik kokuya ve ekşi tat ile hafif bej ila soluk sarı renktedir(Uçar,2018).



Şekil 1. Arı Sütü

Arı sütünün yoğunluğu $1,1 \text{ g/cm}^3$ olup suda çözünür özelliindedir (Lercker, 1992). Arı sütü aspartik asit ve glutamik asit gibi 29 çeşit amino asit içerir ve bu amino asitler insanlar için esansiyel amino asitlerdir (vücutta yapılamayan ve dışarıdan alınması gereken amino asitler) (Howe, 1985). Arı sütü, serbest amino asitler olarak prolin ve lizin içermektedir (Takenaka, 1987).

Arı sütü insan sağlığına faydalı etkileri olan bir arı ürünü ve fonksiyonel gıdadır. Arı sütü sağlığı iyileştiren gıdaların, ilaçların ve kozmetiklerin üretiminde kullanılır. Arı sütünün antibakteriyel, antienflamatuar, damar genişletici, antihipertansif, antioksidan, antidiyabetik, antihiperkolesterolemik ve antitümör aktiviteleri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Tseng et al., 2011; Kohno et al., 2004 ; Tokunaga et al., 2004; Nakajima et al., 2009; Okamoto et al., 2003; Park et al., 2012; Kanbur et al., 2009; Townsend et al., 1960). Arı sütü esansiyel amino asitler açısından zengindir ve çeşitli fenolik bileşikler, yağ asitleri, proteinler, peptidler, karbonhidratlar, vitaminler ve mineralleri bünyesinde bulundurur (Alu'datt et al., 2018).

Laboratuvar çalışmaları arı sütünün yapısının 10 HDA (hidroksi dekonik asit) içerdiği ve onun arı sütüne biyolojik özellik kazandıran doymamış bir yağ asiti olduğu tespit edilmiştir (Bogdanov, 2011b; Aydın vd., 2017). Bu yağ asitinin antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve bu özelliği ile *Escherichiacoli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Bacillussubtilis*, *Staphylococcus aureus* gelişimini engellediği belirlenmiştir (Yatsunami et al., 1985). Arı sütü kalite parametrelerinden birisi olan ve bir yağ asidi olan 10 hidroksi dekonik asitin arı sütünde %1,4'ün altına düşmemesi gerekmektedir (Bogdanov, 2011b; Aydın vd., 2017).

Bir arı kolonisindeki arılar, görünüş ve görev bakımından birbirinden farklı üç ayrı bireyden oluşur: kraliçe arılar, işçi arılar ve erkek arılar. Her arının, olgunluğu, ömrü, görevleri, davranışları, morfolojisi diğer bireylerden tamamen farklıdır. Döllenen bir yumurtadan işçi arı veya kraliçe arı oluşması, söz konusu yumurtadan çıkan larvaların arı sütü ile ne kadar süreyle beslendiğine bağlıdır. Yoğun arı sütü ile beslenen larvalar kraliçe arıdır. Larva evresinin ilk üç günü arı sütü ile beslenen larvalar daha sonra bal-polen karışımı ile beslenmeye devam eder ve işçi arı olarak yaşamlarına devam ederler (Genç, 1993; Akyol, 2007).

Kraliçe arı ömrü boyunca sadece arı sütü ile beslenir ve arı sütü ile beslenmesi onun gelişimi için önemlidir (Takenaka et al., 1980; Bogdanov, 2011b; Ramadan et al., 2012; Aydın vd., 2017). İşçi arıların ömrü 1 ile 4 ay olup infertil (verimsiz, kısır) iken, kraliçe arının ömrü 5-7 yıldır ve fertildir (Takenaka et al., 1980; Bogdanov, 2011b; Ramadan et al., 2012). Arı sütü kraliçe arının tüm hayatı boyunca bu besin ile beslenmesinden dolayı önemlidir ve bu beslenmeye bağlı olarak her gün kendi ağırlıkları kadar yumurta bırakmaktadırlar. Kraliçe arıdaki etkisinden dolayı aynı etkiyi insanlarda da görmek için arı sütü tüketimine yönelmeleri arı sütünün ticari olmasının temelini oluşturmuştur (Korkmaz, 2013).

1.3.1. Arı Sütünün Fiziksel ve Kimyasal Yapısı

Arı sütü zengin bir protein, peptit, şeker, yağ asitleri ve diğer biyoaktif maddeler kaynağıdır. Değişkenliği genellikle floranın biyolojik çeşitliliğine, her coğrafi bölgenin özelliklerine ve mevsimsel beslenme koşullarına bağlıdır (Aludatt et al., 2018). Arı sütü homojen bir madde olmasına rağmen fazla sıvı değildir ve yoğurdumsu bir yapıya sahiptir. Keskin bir fenolik kokusu ve kendine özgü ekşi bir tadı ile bej ve soluk sarı renktedir (Uçar, 2018).

Arı sütünün yapısında; %66 su, %12-34 protein, %5-46 yağ, %12-49 şeker, %0,82 mineraller, %2,84 diğer bileşenler bulunmaktadır (Takenaka et al., 1980; Otani et al., 1985). Arı sütünün yapısı çok karmaşıktır. Çeşitli proteinler, amino asitler, organik asitler, steroidler ve esterler fenoller, şekerler, mineraller, eser elementler ve diğer bileşenleri içerir. Ayrıca yağ asiti %80-85, fenoller %4-10, vakslar %5- 6, steroller %3-4 ve fosfolipitler %0,4-0,8 arı sütünde bulunan lipitlerdir (Onbaşı vd., 2019; Silici, 2019; Yeşilada, 2015).

Arı sütünde en az 17 amino asit içerir ve bunun 8 tanesi esansiyel aminoasittir (Alvarez et al., 2017). Temel yağ asitleri, amino asitler, mineraller, kollajen, lesitin, A, B5, B6, C (eser miktarda), D, E, K vitaminleri içerdiği gösterilmiştir. Arı sütünde esas olarak K, P, S, Na, Ca, Al, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn, eser miktarda (0,01-1 mg/100 g) ise Ni, Cr, Sn, W, Sb, Ti ve Bi bulunur (Silici, 2019; Sorucu, 2019).

Tablo 1. Arı sütü bileşenleri (Bogdanov, 2011b; Ramadan et al., 2012)

Su	%57-70
Karbonhidratlar	%11-23
Protein	%9-18
Yağ	%3-8
Mineraller	%2-3

1.3.1.1. Su

Arı sütünün su içeriği çok fazla değişkenlik göstermez genellikle %60'ın üzerindedir ve 0.92'nin üzerinde bir su aktivitesi olmasına rağmen önemli ölçüde mikrobiyal stabilite gösterir. Nem içeriğinin sabitliği, temel olarak, kovan içinde, bu maddenin bakıcı arılar tarafından sürekli olarak taze tedarik edilmesiyle, arı sütünün doğal higroskopikliğiyle ve tüm koloninin bir ortam nem seviyesini koruma çabalarıyla sağlanır; daha fazlası bazı bileşiklerin çözünmezliği su içeriğindeki değişimleri açıklayabilir (Sabatini et al., 2009).

1.3.1.2. Karbonhidratlar

Arı sütünün kuru maddesindeki karbonhidrat oranı %30 civarındadır. Bununla birlikte, bileşenler nitelik olarak neredeyse sabit olmasına rağmen, nicelik olarak değişkenlik göstermektedir. Balda da bulunan monosakkaritler fruktoz ve glikoz arı sütünde de ana şekerlerdir. Glikoz yaşa ve arıcılık besinlerine bağlı olarak toplam şekerin %50-%70'ini oluşturmaktadır (Chen et al., 1995). Toplam şekerin %90'ını fruktoz ve glikoz oluşturmaktadır ve oldukça değişkenlik gösteren sükroz her zaman mevcuttur (Lercker

et al., 1986). Çok düşük konsantrasyonlarda bulunan trehaloz, maltoz, gentiyobiyoz, izomaltoz, rafinoz, erloz ve melezitoz gibi oligosakkaritler balınki ile karşılaştırılabilir ve bazı durumlarda ürünün orijinalliğini gösteren karakteristik bir modelin tanımlanmasında faydalıdırlar (Sabatini et al., 2009).

Tablo 2. Arı sütünde bulunan karbonhidrat içeriği (%) (Korkmaz vd., 2010; Lercker et al., 1986)

Fruktoz	%3-13
Glukoz	%4-8
Sükroz	%0,5-2

1.3.1.3. Proteinler, peptitler ve amino asitler

Arı sütü kuru maddesinin en önemli kısmını temsil eden proteinler içeriğinin %27-41'ini oluşturur. Arı sütü proteinlerinin %80'den fazlası çözünür proteinlerdir (MRJP'ler) (Simuth, 2001). Sekiz ana RJ proteini (MRJP1, MRJP2, MRJP3, MRJP4, MRJP5, MRJP6, MRJP7 ve MRJP8), ilgili cDNA'larının klonlanması ve dizilenmesi ile karakterize edilmiştir (Albert et al., 2004). MRJP'lerin, ovalbumin ve kazeine benzer çok sayıda esansiyel amino asidi içerdiğinden, MRJP'lerin ana arı gelişiminde arı sütünün spesifik fizyolojik rolünden sorumlu ana faktörler olduğu düşünülmektedir (Schmitzova et al., 1998). Çözünür proteinlerin çoğunu (%31) oluşturan MRJP ailesinin dokuz üyesi vardır; MRJP'ler 1-9 (Albert et al., 2004; Drapeau et al., 2006; Schonleben et al., 2007). MRJP 1 zayıf asidik bir glikoproteindir (pI 4.9-6.3, 55 kDa) ve 350 veya 420 kDa olduğu tahmin edilen bir oligomer oluşturur (Bilikova et al., 2002; Kimura et al., 2003; Simuth, 2001). MRJP2, MRJP3, MRJP4 ve MRJP5'in sırasıyla 49, 60-70, 60 ve 80 kDa'lık glikoproteinler olduğu tahmin edilmektedir (Schmitzova et al., 1998). MRJP 2-5 temel olarak aralığındadır (pI 8.3) (Li et al., 2007; Sano et al., 2004; Santos et al., 2005; Scarselli et al., 2005; Schonleben et al., 2007; Tamura et al., 2009).

Tablo 3. Arı sütünde bulunan amino asit içeriği (mg/100 g) (Boselli et al., 2003; Guo et al., 2009)

Amino asit içeriği	mg/100 g
Glutamik asit	3851
Aspartik asit	3851
Serin	980
Lösin	962
Fenilalanin	905
Tirozin	828
Treonin	807
Lizin	643
Valin	573
Glisin	421
Metiyonin	403
İzolösin	312
Prolin	(-)
Sistin	(-)

1.3.1.4. Lipitler, 10-hidroksi-2-desenoik asit (10-HDA) ve organik asitler

Arı sütünün lipit bileşimi, %80-85 yağ asitleri, %4-10 fenoller, %5-6 mumlar, %3-4 steroidler ve %0.4-0.8 fosfolipitler olarak bildirilmiştir. Yağ asiti fraksiyonu, %32 trans-10-hidroksi-2-desenoik asit (10-HDA), %24 glukonik asit, %22 10-hidroksidekanoik asit (HDAA), %5 dikarboksilik asitler ve birkaç başka asitten oluşur. 10-HDA ve HDAA, arı sütünün spesifik bileşenleridir (Terada et al., 2011). Çoğu hayvan ve bitki materyalinde bulunan organik asitlerin aksine, arı sütünün içerdiği yağ asitleri 8 ila 10 karbon atomuna sahiptir. Bunlar tipik olarak ya hidroksi-yağ asidi ya da dikarboksilik asitlerdir. Bunlar arasında önemli bir yağ asidi, 10-HDA olarak karakterize edilmiştir. Dietilelerde çözünür fraksiyonun yaklaşık %70'in oluşturur (Noda et al., 2005). Arı sütü

benzersiz özellikleri çeşitli farmakolojik etkileri olduğuna inanılan bir dizi 10-HDA bilinmektedir (Isidorova et al., 2009). Lercker et al., (1981)'de arı sütündeki başlıca yağ asitlerinin 10-HDA ve HDAA asitlerden oluştuğunu bulmuştur. Bu nedenle 10-HDA içeriği, arı sütü için bir belirleyici olarak kabul edilmiş ve arı sütü kalite analizi için kullanılmıştır.

1.3.1.5. Mineraller ve Vitaminler

Kül içeriği arı sütü taze maddesinin %0,8-3'ünü temsil eder (Garcia et al., 2007; Messia et al., 2003). Ana elementler azalan sırayla şunlardır: K /Na ve Ca/Mg gibi belirli oranlarda bulunan K, Ca, Na, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn (Benfenati et al., 1986).

Tablo 4. Arı sütünde bulunan mineral içeriği (mg/100g) (Korkmaz vd., 2010; Stocker et al., 2005)

Potasyum	200-1000
Kalsiyum	25-85
Magnezyum	20-100
Çinko	0,7-8
Demir	1-11
Bakır	0,33-1,6
Sodyum	11-14
Selenyum	0,006

Arı sütünün vitamin içeriği çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Yapılan araştırmalarda arı sütünün vitamin açısından oldukça zengin olduğunu göstermiştir ve eser miktarda C vitamini tespit edilmiştir. Başlangıçta E vitaminli arı sütü kraliçe arının üreme verimi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında bu etkinin yağda eriyen vitaminler ile olduğu düşünülmüş ancak araştırmalar bunun aksini göstermiştir. (Wolinsky et al., 2008). Arı sütü içinde A, D ve K vitaminleride vardır (Sabatini et al., 2009).

Tablo 5. Arı sütünde bulunan vitamin içeriği (mg/g) (Akyol, 2007)

	Minimum (mg/g)	Maksimum (mg/g)
Tiamin	1,44	6,7
Riboflavin	5	25
Pantotenik asit	159	265
Pridoksin	1	48
Niasin	48	88
Folik asit	0,13	0,53
İnositol	80	350
Biotin	1,1	19,8

1.3.1.6. Arı Sütünün Hormon İçeriği

Arı sütünün yapısında bulunan proteinler, peptitler, lipitler fenoller ve flavonoid bileşiklerde dahil biyoaktif bileşenler arı sütünün farmasötik özelliğini ortaya koyar (Uçar, 2018; Ahmad et al., 2020).

Arı sütü fenol, guaiakol ve metil salisilat gibi uçucu bileşikler ve potasyum, sodyum, magnezyum, fosfor, kükürt, kalsiyum, çinko, demir ve bakır gibi eser elementler içerir. Tiamin, riboflavin, piridoksin, pantotenik asit, nikotinik asit, biotin gibi B vitaminleri ile ferulik asit, kersetin, kaemferol, galangin ve fisetin, pinocembrin, naringin ve hesperidin, apigenin, akasetin ve fenolik bileşikler açısından zengindir (Kurek et al., 2020). Hormonlar, gonadotropinler, pantotenik asit, testosteron, östradiol, progesteron ve prolaktin de arı sütünde belirtilen diğer biyolojik bileşenlerdir (Carvalho et al., 2011).

1.3.2 Arı Sütünün Farmakolojik Özellikleri

Arı sütünün farmakolojik aktiviteleri; büyüme hızı artışı, antiseptik, antitümör, antibakteriyel, antioksidan, immünomodülatör, antihiperkolesterolemik ve

antiinflamatuvar gibi aktiviteleri incelenmiştir (Viuda et al., 2008; Pavel et al., 2011). Ayrıca arı sütü yaşlanma karşıtı, yara iyileştirici, hipoglisemik(anti-diyabetik) ve anti-tümör özelliklere sahiptir (Ramadan et al., 2012; Fratini et al., 2016; Cornara et al., 2017; Khoshpey et al., 2016; Gawish et al., 2016).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda kemoterapi ve radyoterapi tedavisi gören ve arı sütü verilen lösemili çocuklarda kilo alımı ile beyaz kan hücreleri nötrofil ve lenfosit artışına neden olduğu saptanmıştır (Kaftanoğlu vd., 1997).

Menopoz döneminde osteoporoz gelişimi kadınlarda çok yaygındır. Bunun en önemli nedeni düşük östrojen seviyeleridir. Hidaka ve arkadaşları 2006 yılında yaptığı çalışmada arı sütünün osteoporoz üzerindeki etkisi araştırılmış ve arı sütünün kemiklerin kalsiyum kazanması ve osteoporozu önlemesi için önemli bir besin maddesi olduğunu bulmuşlardır (Hidaka et al., 2006).

Başka bir çalışmada, arı sütünün sağlıklı insanlarda kan şekerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Çalışmada arı sütünün serum glikoz düzeylerini etkileyen maddeler içerdiği bulunmuştur. Araştırmacılar arı sütü tüketildikten sonra glikoz seviyelerinin önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca diyabet hastaları için kullanılabilir bir gıda olduğunu öne sürmüşlerdir (Münstedt et al., 2009).

2004 yılında Nagai ve Inoue isimli araştırmacılar yürüttükleri bir çalışmada arı sütünün antioksidan özelliklerini ispat etmişlerdir. Hastalıkları önleme amaçlı arı sütü kullanılabilirliği önerisiyle yola çıkan araştırmacılar arı sütünün yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Sağlık için ilaç olarak kullanılabilir bir gıda maddesi olabileceğini önermişlerdir. Ayrıca süperoksit ve hidroksil radikallerini süpürme kabiliyetinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. *İn vitro* çalışmalar, 10-hidroksi-delta-2-dekanoik asidin, antibiyotik etkisinin olabileceğini desteklemiştir. Bu antibakteriyel etki *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilere karşı olduğu kanıtlanmıştır (Carpes et al., 2007).

Arı sütünün kan hücrelerine çeşitli etkileri olduğu bildirilmiş olup trigliserit seviyeleri ve kolesterol seviyelerinde düşüş yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinde yükselme plazma fibrinojen seviyelerinde ve tromboz da azalma

görülmüştür. Bu etkinin arı sütünün fareler üzerinde fizyolojik etkilere sahip olduğunu ve biyokimyasal kardiyoprotektif etkiler sergilemiştir (Krylov et al., 2000).

Çalışmalar ayrıca arı sütünün anti-tümör etkileri olabileceğini göstermiştir. Tamura et al. (1987) arı sütünü, farklı kanser hücreleri uygulanmadan önce bir grup deney faresine vermişlerdir. Arı sütü, sarkom hücreleri üzerinde belirgin bir etki göstermiştir. Arı sütü ile beslenen deney hayvanlarında tümör büyüklüğünün beslenmeyen gruba göre önemli boyutta küçük olduğu ve yaşam süresinin beşte bir oranında arttığı belirlenmiştir.

1.4. Hormonlar

İnsan vücudunu meydana getiren hücrelerin canlılığını korumak ve devam ettirebilmek için buldukları ortamın yani ekstraselüler (hücre dışı) şartlarını değiştirmeden sabit tutmakla mümkündür. Canlıdaki tüm vücut sistemleri bu amaçlar için özel olarak tasarlanmıştır (Pedersen et al., 2000). Hormonlar; vücudumuzun büyümesini, gelişmesini, çoğalmasını belirli metabolik olayları iletmesini ve sağlıklı bir şekilde çalışmasını sağlayan kimyasal habercilerdir (Çelenk, 2011; Güncü vd., 2004). Canlı vücudunda pek çok değişik hormon türü olmasına rağmen kimyasal yapılarına göre üç kategoriye ayrılabilirler; lipid türevleri, aminoasit türevleri ve peptid hormonları. Lipid türevi hormonların en belirgin özelliklerinden biri aminoasit ve peptitlerin aksine, plazma zarı boyunca yayılabilmeleridir. Steroid hormonları ağızdan alındığında midede varlıkları yok olmayan kolesterolden yapılan hormonlardır. Hormonlar hedef organların metabolizmasını etkilemektedir. Vücuttaki kimyasal reaksiyonların hızını kontrol eder ve maddelerin hücre zarından taşınmasını sağlarlar. Kan basıncının düzenlenmesi vücudun su ve elektrolit dengesini sağlaması gibi metabolik faaliyetleri düzenler. Üreme, gelişme ve büyüme işlevlerinin düzenlenmesine yardımcı olurlar (Derman, 1968).

1.4.1. Cinsiyet Hormonları

Vücutta üremeden sorumlu seks hormonları vardır. Erkeklerdeki temel seks hormonu testosteron iken, kadınlarda östrojen, progesteron ve relaxin olarak bulunan hormonlara üreme hormonları denir. Kadınlarda ki gonadlar yumurtalıklar, erkeklerde ki gonadlar testislerdir ve üreme işlevinden sorumludurlar. Üreme faaliyetlerini kontrol

eden hormonları salgılar. Seks hormonları olan östrojen, progesteron, testosteron steroid yapıdaki hormonlardır (Bezci vd., 2010).

Testosteron, testislerinin terstisyel hücrelerinden salgılanan bir hormon olup yanı sıra sperm üretimi (spermatogenez) ve ikincil cinsiyet gelişimini uyarmaktadır. Yumurtalıklardan salgılanan östrojen kadın cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkmasına ek olarak meme bezlerinin gelişimi ve adet döngüsünün oluşmasında görev alır (Hoffman et al., 2002).

Diğer kadın seks hormonu olan progesteron, adet döngüsünü düzenler ve meme bezlerinin gelişimini sağlar. Hamilelik sırasında plasenta oluşmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (Braun et al., 2001).

1.4.1.1. Östrojen Hormonu

Üreme ve normal fizyoloji için östrojen reseptörleri önemli bir yere sahiptir. Östrojen hormonu dişilerde yumurtalıktan salgılanan ve adet döngüsünü kontrol eden 18 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. Kadınların üremesi için zorunlu bir hormondur. Östrojen hormonu sadece kadınların üreme sisteminde bulunmayıp aynı zamanda erkek üreme sisteminde de bulunan ve birçok sistemde nöroendokrin etkisi yaratır. Kadın ve erkeklerin iskelet sistemi ve bağışıklık sistemi için önemlidirler (Komatsu, 2007). Hipotalamusta GnRH aracılığıyla ve ön hipofizde FSH ve LH tarafından düzenlenir (Karakuş, 2010; Ası, 2015). Ayrıca esas olarak kolesterolden asetil-CoA'dan sentezlenirler. Önce progesteron ve testosteron sentezlenir. Tüm testosteron ve çoğu progesteron daha sonra granüloza hücrelerinde östrojene dönüştürülür. Östrojen normalde albümine ve belirli östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinlere zayıf bir şekilde bağlı olarak kana taşınır ve 30 dakika içinde dokulara ulaşır. Karaciğer östrojeni glukuronid ve sülfata bağlayarak safraya salar geri kalanı idrarla atılır (Ganong, 2002). Kadın vücudunda üç farklı östrojenik hormon vardır; 17 β -estradiol, estron ve estriol (Bulca, 2010). Bunlardan 17 β -estradiol en konsantre hormondur, estron'dan 12 kat ve estriolden 80 kat daha aktiftir. 17 β -estradiol hedef hücreler üzerindeki östrojen reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Karaciğer güçlü östrojen östradiol ve östronu daha az güçlü östriole dönüştürür. Çoğu memeli dokusunda bulunan östrojen; hücre büyümesinde, embriyogenezde ve yaşamın devamlılığı için önemli rol oynar (Parborell et al., 2005; Kumar et al., 2008; Fadini et al., 2009; Tomikawa et al., 2009).

Östrojenin birçok fizyolojik süreç üzerindeki etkilerine ek olarak obezite, metabolik bozukluklar, kanser, osteoporoz, endometriozis, fibroidler dahil olmak üzere birçok farklı hastalıkta da rol oynadığı belirtilmektedir (Burns et al., 2012). Ek olarak östrojen normalde periferik kan damarlarını etkileyerek vazodilatasyona ve ısı kaybına neden olur. Kısaca östrojen insan vücudundaki hemen hemen her sistemin işleyişinde rol oynar (Sever, 2014).

Kadın cinsiyet hormonu olarak bilinen östrojen erkeklerin vücudunda az miktarda üretilir. Erkeklerde östrojen yağ dokusu tarafından salgılanır, sperm üretimi ve kolesterol metabolizmasında yer alır (Komatsu, 200).

Östrojen; vajinal gelişimi ve vajinal duvarların kalınlaşmasını sağlar. Vajinal asit dengesini düzenleyip vajinayı bakteriyel enfeksiyonlardan korur. Yumurtanın sperme ulaşabilmesi için fallop tüplerinin kasılmasını düzenler. Doğumu desteklemek için rahimdeki kasları kasıp gevşetir. Adet döneminde ölü dokuların rahimden uzaklaşmasını sağlar. Pubertal meme gelişiminde çok etkilidir. Meme ucunun rengini, meme dokusunun büyümesini ve en önemlisi hamilelik sırasında memede süt üretiminde rol oynayan bir hormon olan prolaktin salınımını artırır. Östrojen hormonuna göre erkek ve kadınların fiziksel görünümünde farklılıklar vardır. Kalçaların içinde ve çevresinde yağ birikmesi, bir kadının hatlarını daha yuvarlak hale getirir. Adet döngüsünü başlatır ve düzenler. Kalsiyum, D vitamini ve diğer hormonlarla birlikte güçlü kemiklerin yapımında olumlu rol oynar. HDL düzeylerini (iyi kolesterol) yükseltir ve LDL düzeylerini (kötü kolesterol) düşürür. Cildin kolajen yapısını artırır. Kadınların sesleri inceler. Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar üzerinde de olumlu etkisi vardır. Kadınlarda depresyonun menopoz döneminde östrojen seviyelerindeki düşüş nedeniyle arttığı bilinmektedir (Vardar vd., 1993; Lundholm et al., 2008).

Bir kadının östrojen seviyeleri menopoz sırasında düşer. Östrojen düşüklüğü veya yoksunluğu sonucu vücudun ödem toplaması, karın şişkinliği, yoğun baş ağrısı, depresyona yatkınlık, konsantrasyon bozukluğu, kronik yorgunluk, sırt ve eklem ağrıları, cinsel ilişki sırasında ağrı, adet düzensizliği gibi sıkıntılı süreçler oluşabilir. Östrojen eksikliği oluştuğunda epidermal tabakada incelme meydana gelir ve kolajen

miktarı azalır. Sonuç olarak cilt gevşer, incelir ve damarlar görünür hale gelir. Yaralar geç iyileşir ve morluklar oluşabilir (Shea, 2006; Woods et al., 2005; Öge, 2004).

1.4.1.2. Progesteron

Progesteron, korpusluteum ve plasenta az miktarda folikül tarafından salınan 21 karbonlu bir hormondur. Ayrıca az miktarda progesteron testisler ve adrenal korteks yoluyla dolaşım sistemine girer. Progesteronun dolaşımında yaklaşık %2'si serbest ve %80'i albümin %18'i kortikosteroid bağlayıcı globülini bağlar. Kısa yarı ömürlü progesteron karaciğerde pregnandiole dönüştürüldükten sonra glukuronik asit ile bağlanır ve idrarla atılır (Ganong, 2002).

1.4.1.3. Testosteron Hormonu

Başlıca erkek seks hormonları ve anabolik steroidleri testislerde üretilen erkek cinsiyet hormonudur. Testislerde bulunan Leydig hücreleri adındaki yapılar testosteron üretir. Hipofiz bezinden salgılanan FSH (Folikül Stimülasyon Hormonu) ve LH (Lutein Hormonu) testosteron salınımı ve testislerde sperm üretiminin kontrolünü sağlar. Sağlıklı yetişkin bir erkeğin her bir testisinin ağırlığı 20 gram, boyutu 4,5 x 3 x 2,5 cm ve 15-30 ml hacindedir. Ergenlik öncesi testislerin uzunluğu 2 cm olup hacmi 2 ml'dir ve ergenlik dönemine girince hacmi artar, 16-19 yaşlarında yetişkin hacmine ulaşır. Testis boyutu yaşın ilerlemesiyle değişmez. İçinde spermlerin olduğu tüp şeklindeki seminifer tübüller, testislerdeki yapının %90'ını oluşturur (Wilson, 1996). İnsan hayatında 3 kez maksimum derecesine yükselen testosteronun ilki, testislerin yerleştiği fetal dönemdir ve gonadlar iyi gelişmiştir. İkinci aşama doğumdan sonraki ilk 2 aylık dönemde ve fetüs süre zarfında gelişen gonadlar olgunlaşır. Ergenliğe kadar testosteron dinlenme döneminde. Son aşama ergenliktir ve bu noktada tekrar zirveye ulaşır ve ömür boyu testosteron salınımı devam eder (Barrett et al., 2019). Testosteronun erkeklerdeki etkisi saç büyümesi, ses kalınlaşması, kemik-kas kütlelerinde ve metabolizma hızındaki artış gibi değişimler oluşur (Ağar, 2020; Barrett et al., 2019). Kadınların yumurtalıklarından az da olsa salgılanır. Normal sağlıklı gençlerde sabah saatlerinde testosteron salgılanması yüksek iken öğleden sonraki konsantrasyonu daha düşük seviyelere iner (Barrett et al., 2019).

Testosteron seviyesi; yaş, kronik rahatsızlık, vücut yağ oranının değişimi ve kullanılan ilaçlardan etkilenebilir. Epidemiyolojik çalışmalar testosteronun düşük seviyesi vücut kompozisyonu için fiziksel fonksiyon ve egzersiz performans değişikliği Tip 2 Diyabet, metabolik sendrom, koroner arter rahatsızlığı ve kırık gelişim riskini oluşturduğunu gösterir (Hall et al., 2013; Bhasin et al., 2018).

Testosteron hedef dokularda doğrudan etki yapabileceği gibi, dihidrotestosteron ve östradiole dönüşerek de etkisini gösterebilir. Dihidrotestosteron dönüşümünü sağlayan 5-alfa-reduktaz (5-AR) enzimi prostat, deri ve üreme organlarında yoğun iken östradiol dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi yağ dokusu, karaciğer ve beyinde daha yoğundur (Zarrouf et al., 2009).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık yarısı albümine bağlı protein veya seks hormonu bağlayıcı globulindir. Dokulara giren ve androjen reseptörlerine bağlanan kısım proteine bağlı olmayan serbest testosterondur. Beyin, korteks, hipofiz bezi, hipotalamus, talamus, amigdala ve beyin sapında androjen reseptörlerinin bulunduğu raporlar vardır (Rohr et al., 2002). Androjenik ve anabolik testosteron hayatın farklı evrelerinde farklı işlevler yerine getirir (Özdemir vd., 2008). Embriyonik dönemde 8 haftalıktan sonra ürogenital organların ve dış genital organların farklı oluşumunda (Wilson, 1996; Bökesoy vd., 2000; Özdemir vd., 2008), ergenlik döneminde ikincil cinsiyet özelliklerinin kazanılması, erişkin erkeklerde kas kütesinin artması, cinsel işlev, eritropoez, kemik metabolizması düzenlenmesi, plazma lipidleri gibi birçok fizyolojik olayda önemli rol oynar (Bardin, 1996; Sacred, 1998; Kayaalp, 2005; Özdemir vd., 2008). Testosteron hormonu erkeklerde kas gücünün artması ve cinsel fonksiyon için önemlidir.

1.4.2. Büyüme hormonu (Growth Hormon, Somatotropin)

Doğum sonrası büyümeyi düzenleyen en önemli hormonlar büyüme hormonudur. Büyüme hormonu (BH) veya somatotropindir. İnsan ve hayvanlarda büyümeyi, hücre üretimini ve yenilenmesini tetikleyen ön hipofiz bezi tarafından salgılanan bir peptid hormonudur. Ön hipofiz bezinin somatotropik (asidofilik) hücreleri tarafından 191 amino asitlik tek bir polipeptit zinciri olarak üretilir. Büyüme hormonu sentezi ve salınımı hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH) tarafından kontrol edilir. Büyüme hormonunun en önemli rolü büyümeyi sağlamak için hedef

organlarda hareket eden aracı hormon IGF-I'in üretimini uyarmaktır. Büyüme hormonu başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda büyüme hormonu reseptörüne (BHR) bağlanması, IGF-I gen transkripsiyonunun ve ardından IGF-I salgılanmasının başlatılmasıyla sonuçlanır (Ho et al., 2002). Büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve seks steroidlerinin seviyeleri ergenlik döneminde artar. Seks steroidleri ile BH/IGF-Iekseni arasındaki bağlantı net olarak kurulmamıştır. Araştırma ve klinik kanıtlar, steroid sekresyonunun büyüme plakları üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olduğunu ve bunu büyüme hormonu düzeylerini artırarak yaptığını göstermektedir (Ho et al., 2002; Jones, 1995).

Çocukluk ve ergenlikte endokondral kemik oluşumu yoluyla kemik kütlesi hızla artış gösterir. Daha sonra kemik kütlesi maksimum olana kadar 20-30 yaşına dek kademeli olarak kemik oluşumu artar. Menopozdan sonra kadınlarda gözlenen hızlanmış kemik kaybı ile kemik kütlesinde azalmalar meydana gelir (Bouillon, 1991; Eriksen et al., 1996).

Östrojen, hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını artırır ve büyüme hormonu ayrıca IGF-I düzeylerini artırır (Frantz et al., 1965). Jansson et al., (1983) ve Gebers et al., (1995) yılında yaptığı çalışmada, seks steroidlerinin hipofizektomize ve büyüme hormonu eksikliği olan sıçanların büyümesi üzerinde büyüme hormonundan bağımsız etkilere sahip olduğu görülmüştür (Jansson et al., 1983; Gebers et al., 1995).

Büyüme hormonu, protein metabolizması üzerinde anabolik bir etkiye sahiptir. Bu etki kas kütlesini ve gücünü artırır (Bonewald et al., 1990). Büyüme hormonu, kıkırdak üretimini artırır ve uzun kemik büyümesini sağlar. Bu nedenle çocukluk döneminde çok önemlidir. Eksikliği büyüme geriliğine neden olur ve çeşitli cücelik türleri görülür. Büyüme hormonunun aşırı salgılanması (genellikle bir hipofiz tümörünün neden olduğu) uzun kemiklerin uçlarında epifiz plakaları kapanmadan önce orantılı aşırı büyümeye (giantism) ve epifiz plakaları kapandıktan sonra akromegali rahatsızlığına sebep olur. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak büyüme hormonu üretilmekte ve terapötik olarak kullanılmaktadır (Daniels, 1992).

Büyüme hormonu eksikliğinde düşük enerji, halsizlik, yorgunluk, kas zayıflığı, uyku bozukluğu, obezite, karın bölgesinde yağ birikmesi (abdominal obezite), osteoporoz (kemik erimesi), kas kütlesi kaybı, yağ kütlesi artışı, zayıflamış sosyal ilişkiler, evlilik

veya iş problemlerini çözmede güçlük, içe kapanma, kaygı ve çaresizlik, depresyon, hipoglisemi oluşmakta ve sonuçları; titreme , terleme, kalp çarpıntısı, kalp kası zayıflığı, yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol seviyeleri, artmış kan yağ trigliseritleri ve kötü kolesterol (LDL), artmış damar sertliği kalp krizi ve inme riski gibi rahatsızlıklar meydana gelebilir (Colao et al., 2002).

Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği yalnızca hipofiz bezindeki büyüme hormonu üreten hücreler başarısız olduğunda ortaya çıkar. Ya büyüme hormonu üreten hipofiz hücrelerini (somatotrof hücreler) fiziksel olarak yok eden bir neden (tümör ya da radyasyon gibi) ya da hücrelerin çalışmasını engelleyen bir sorun vardır. Bu sorunlar beyin ameliyatları, beyne radyasyon, hipofiz tümörleri, hipofiz bezinde veya beynin alt kısmında mikrobiyal veya mikrobiyal olmayan iltihaplanma, kafa travması veya vücudun hipofiz bezine karşı antikor üretmesinden kaynaklanır. Diğer bir neden ise hipofiz bezinin genç kadınlarda doğum sonrası şiddetli kan kaybından etkilenmesidir, bu da enfarktüs yapabilir ve tamamen başarısız olabilir. Büyüme hormonu eksikliğinin fiziksel, metabolik ve psikolojik belirtileri vardır. Bu semptomlar büyüme hormonu tedavisi ile düzelir (Rosen et al., 1990; Wüster et al., 1991; Beshyah et al., 1995; Rosen et al., 1994; Rosilio et al., 2004; Molitch et al., 2011).

1.4.3. IGF-1 Büyüme Benzeri Hormon

IGF-I veya somatomedin C, memeli büyümesi için önemlidir ve büyüme hormonunun büyümeyi destekleyici etkilerinde aracılık yapan peptid ailesindedir (Rosenfeld, 2003; Rotwein, 1986). IGF-I, IGF-II hem embriyonik dönemde doğumdan sonra bütün doku ve organların büyümesini düzenlemede görev alır (Parks, 1983). IGF-I uzun kemik formasyonunu uyarır ve kemik döngüsünü başlatır. Dikey büyüme durduktan sonra ve yetişkin kemik dokusunun sürekli olarak yeniden şekillenmesinin devam etmesini sağlar. *İn vitro* çalışmalar, IGF-I'in iskelet ve osteoblastik hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğunu göstermiştir. Osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde güçlü bir uyarıcı olduğu görülmüştür (Langford, 1993).

Sonuç olarak hormonlar insanların vücut dengesi, kaliteli yaşamı, mutluluğu ve metabolizması için çok önemli bir yere sahiptir.

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1.Kullanılan Gereçler

2.1.1. Arı sütü

Araştırmada kullanılan arı sütü Erciyes Üniversitesi Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yer alan arılıktan Doolitte yöntemiyle elde edilmiştir.

2.1.2. Deney hayvanları

Toplam 128 adet Wistar albino dişi ve erkek rat ERÜ Dekam'dan temin edilmiştir. Sıçanlar kontrollü sıcaklık, nem ve ışık altında ad libitum su ve yiyeceğe erişmiştir.



Şekil 2. ERÜ Dekam'dan Temin edilen ve gruplara ayrılan ratlar

2.2. Kullanılan Yöntemler

2.2.1. Deneme Düzeni

Araştırmada 128 adet sağlıklı Wistar albino rat kullanılmıştır (5 ile 8 haftalık yaş aralığında 250-300 g ağırlığında). Ratlar standart laboratuvar koşullarında (12 saat ışık, 12 saat karanlık ve 25 ± 3 °C) tutularak standart ticari pelet yem ile beslenmiştir. Arı sütü çeşme suyu içerisinde çözdürülerek oral yolla verilmiştir. Yem ve su ad libitum verilmiştir. Ratlara her gün 400 mg/kg bw dozda (Yang et al., 2012) arı sütü suda çözülerek gavajla 1 ml verilmiştir. Uygulama yapılan ratların ağırlıkları kaydedilmiştir. Bir hafta boyunca arı sütü verilen ve her gruptaki ratlar bu sürenin sonunda sakrifiye edilmiştir. Ratlar anestezi altında iken ketamine hydrochloride 60 mg/kg ile %2 xylazinehydrochloride 10 mg/kg enjeksiyon ile verilmiştir. Sıçanların ovaryum ve testis dokuları çıkarılarak ağırlıkları alınmıştır.

1. Grup: 5 haftalık kontrol grubu erkek rat, içme suyu

2. Grup: 5 haftalık kontrol grubu dişi rat, içme suyu

3. Grup: 5 haftalık erkek rat, arı sütü

4. Grup: 5 haftalık dişi rat, arı sütü

5. Grup: 6 haftalık kontrol grubu erkek rat, içme suyu

6. Grup: 6 haftalık kontrol grubu dişi rat, içme suyu

7. Grup: 6 haftalık erkek rat, arı sütü

8. Grup: 6 haftalık dişi rat, arı sütü

9. Grup: 7 haftalık kontrol grubu erkek rat, içme suyu

10. Grup: 7 haftalık kontrol grubu dişi rat, içme suyu

11. Grup: 7 haftalık erkek rat, arı sütü

12. Grup: 7 haftalık dişi rat, arı sütü

13.Grup: 8 haftalık kontrol grubu erkek rat, içme suyu

14. Grup: 8 haftalık kontrol grubu dişi rat, içme suyu

15.Grup: 8 haftalık erkek rat, arı sütü

16. Grup: 8 haftalık dişi rat, arı sütü

Arı sütü verilen tüm gruplara uygulanan doz 400 mg/kg dır (Yang et al., 2012). Her gruba uygulama oral gavaj ile (1 ml) yapılmış ve bir hafta sürmüş, bir hafta sonunda uygulama yapılan grup sakrifiye edilmiş kan ve doku örnekleri alınmıştır. Kontrol gruplarına içme suyu (1 ml) verilmiştir.

2.2.1.1. Ratların Kan Örneklerinde Hormon Analizi

Ratlardan alınan kan örneklerinde serum hormonları büyüme hormonu (somatomedin c) ile eşey hormonları folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) ve testosteron (Ts) üretici firmanın talimatlarında belirtilen prosedürlere göre radyoimmünoassay ile tespit edilmiştir.

2.2.1.2. Dokularda Histopatolojik Analizler

Çalışmada, 20 dakika süreyle ksilene daldırılarak deparafinizasyondan sonra dokular, 5 dakika süreyle azalan konsantrasyonlarda (%100, %95, %90 ve %80) etanol solüsyonlarına damlatılarak, kesitler daha sonra hematoksilin ve eozin ile boyanmıştır. Testiste histopatoloji mikroskopta incelenmiş, herhangi bir lezyonun morfolojisini gözlemlmek için mikrograflar alınmıştır (x400).

2.2.2. Rutin Parafin Takibi

Deney gruplarındaki ovaryum ve testis dokularındaki histolojik değişiklikleri incelemek için rutin parafin doku takibi yapıldı. Alınan ovaryum ve testis dokuları %10'luk formaldehit fiksatifi içinde 12 saat tespit edildi. Çeşme suyunda yıkamayı takiben (4 saat), sudan kurtarma işlemini gerçekleştirmek için dokular %70, %80, %90'luk artan alkol serilerinin her birinde 24 saat ve %100'lük alkolde 3 saat tutuldu. Ksilol içerisinde ovaryumlar 3 dakika, testisler ise 15 dakika bekletilerek şeffaflaştırıldı. Daha sonra dokular 58°C'lik etüvde, üç kez 1'er saat parafinize edildi. Üçüncü saatin sonunda

dokular temiz parafin içinde uygun oryantasyonda gömüldü. Doku örneklerinden, rotarimikrotom kullanılarak 5 m kalınlığında alınan seri kesitler hematoxilen ve eozin (H&E) boyamalar için rodajlı normal lamlara alındı. Deney gruplarında yer alan her bir hayvandan alınan dokulardan 10 seri kesit Olympus BX51 ışık mikroskobunda değerlendirildi ve DP71 model dijital fotoğraf makinesi ile görüntüledi.

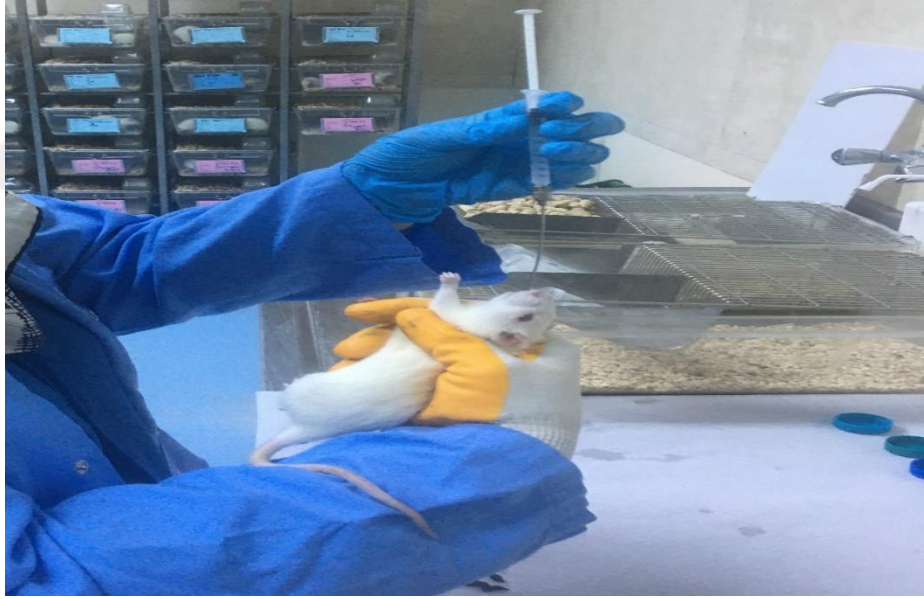
2.2.3. İstatistiksel analiz

Araştırma sonucunda elde edilen tüm veriler için SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences) Software paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için Aritmetik Ortalama (\bar{x}) verileri birbiri ile karşılaştırarak, gruplar arasında fark olup olmadığı öğrenilmek istendiği için; standart hata ($S\bar{x}$) kullanılmış; değişkenlere ait veriler Shapiro-Wilk normallik testi ile belirlenip parametrik ve bağımsız değişkenlere ait veriler tek yönlü ANOVA ve bağımsız örneklem t testi ile; nonparametrik ve bağımsız değişkenler mannwhitney u testi ve kruskal Wallis ile analiz edilmiştir. Tek yönlü ANOVA testinde varyans homojenitesi gösteren veriler için Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3. BÖLÜM

BULGULAR

Farklı gelişme dönemlerinde ratlara arı sütü (400 mg/kgbw) verilerek (Şekil 3) cinsiyet ve büyüme hormonlarının seviyelerinin ölçüldüğü bu araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.



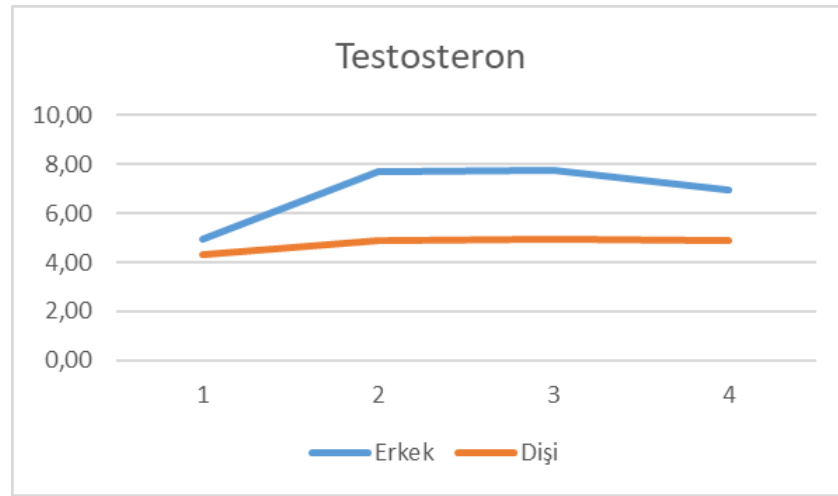
Şekil 3. Ratlara gavaj ile arı sütü uygulaması

Tablo 6. Arı sütü verilen 5,6,7 ve 8 haftalık ratların cinsiyet ve büyüme hormonları üzerine etkisi

	Kontrol erkek	Arı sütü Erkek	Kontrol dişi	Arı sütü dişi
5. Hafta				
FSH (mIU/ml)	3.98±0.2	3.97±0.3	3.52±0.2	3.64±0.2
LH (mIU/ml)	5.54±0.8	5.28±0.2	5.32±0.2	5.23±0.2
Testosteron ng/ml	4.92±0.01	4.96±0.33	4.26±0.3	4.32±0.2
Estradiolpg/ml	128.35±16.90	166.31±17.35*	117.9±4.55	203.4±7.71*
Somatomedin c /ng/ml)	7.45±0.11	7.63±0.14	7.35±0.11	7.43±0.10
6. Hafta				
FSH	4.06±0.2	4.96±0.2	3.98±0.3	4.02±0.2
LH	5.52±0.3	5.28±0.4	6.27±0.2	5.38±0.3
Testosteron	5.56±0.64	7.69±1.76*	4.48±0.2	4.86±0.2
Estradiolpg/mL	79.37±12.41	164.93±10.1*	108.4±5.91	150.0±7.3*
Somatomedin c	6.96±0.03	7.01±0.08	6.92±0.2	7.84±0.9
7. Hafta				
FSH	4.16±0.2	4.18±0.2	4.22±0.2	4.52±0.3
LH	5.15±0.3	5.02±0.2	5.23±0.2	5.12±0.4
Testosteron	4.92±0.03	7.74±1.91*	4.17±0.3	4.94±0.2
Estradiol	164.23±23.3	176.71±67.9*	91.9±2.63	188.1±3.89*
Somatomedin c	6.98±0.31	7.10±0.09	7.00±0.05	7.02±0.10
8. Hafta				
FSH	4.12±0.2	4.58±0.3	4.95±0.2	4.98±0.3
LH	5.45±0.3	5.18±0.2	5.52±0.2	5.38±0.3
Testosteron	4.92±0.03	6.96±0.01	4.77±0.3	4.86±0.4
Estradiol	101.96±36.21	175.48±29.61*	98.8±3.67	207.7±8.0*
Somatomedin c	6.92±0.03	6.96±0.01	6.92±0.03	6.93±0.02

*p<0.05

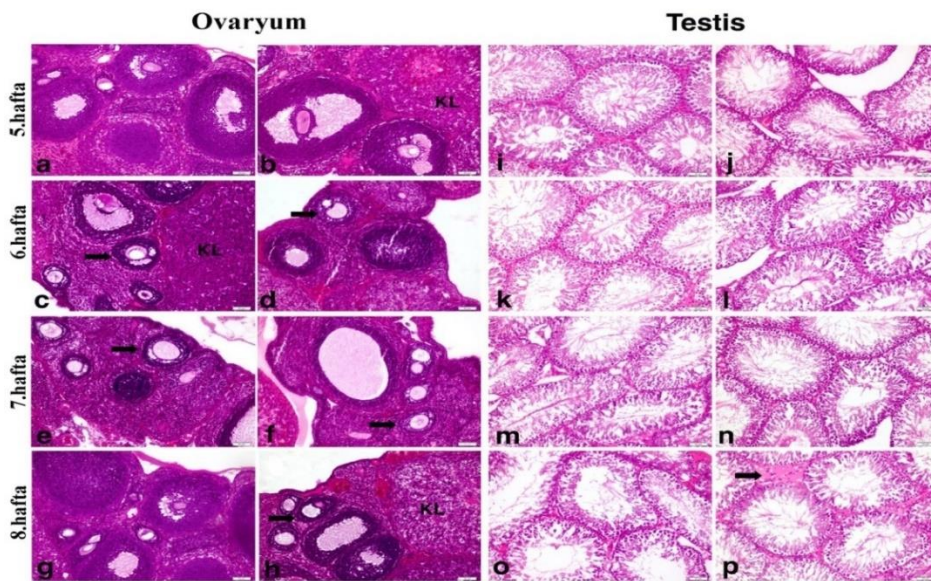
5 haftalık deney hayvanlarına bir hafta boyunca arı sütü verildiğinde deneme sonunda FSH, LH, testosteron ve somatomedin c hormonları üzerine önemli etkisi olmamıştır. Ancak estradiol bakımından hem erkek hem de dişi ratlarda bu hormonun seviyesini yükseltmiştir (p<0.05). 6 haftalık ratlara 400 mg/kgbw arı sütü verildiğinde ise erkek ratlarda testosteron ve estradiol seviyelerinde yükselme dişi hayvanlarda estradiol seviyesinde önemli seviyede yükselme tespit edilmiştir (p<0.05). Benzer şekilde 7 haftalık ratlardan erkek ratlarda testosteron ve estradiol seviyesi kontrol (erkek) grubuna göre artış göstermiştir. Dişi ratlarda ise estradiol seviyesi yaklaşık iki kat yükselmiştir. Araştırmamızda 8 haftalık ratların hem erkek hem dişilerde estradiol seviyesi kontrol erkek ve kontrol dişilere göre yükselme gözlenmiştir ve dişilerde yine yaklaşık 2 kat yükselme tespit edilmiştir.



Şekil 4. Dişi ve erkek ratların testosteron grafiği

3.1. Histolojik Bulgular

Histolojik olarak tüm gruplarda ovaryum dokuları normal morfolojik özelliklere sahipti. İncelenen kesitlerde çok sayıda büyüyen foliküllere (sekonder folikül) ve antral foliküllere rastlandı. Kontrol gruplarıyla benzer oranda korpus luteum vardı. Her bir hayvana ait testis dokularından alınan kesitlerde rastgele seçilen 15-20 seminifer tübül histolojik olarak değerlendirildi. Genellikle tüm gruplarda seminifer tübül içindeki hücreler düzenliydi. Yapılan incelemelerde 8 haftalık erkek deney gruplarına ait seminifer tübüllerin arasında ödem olduğu gözlemlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Deney gruplarına ait ovaryum ve testis H&E boyama görüntüleri.

5 haftalık dişi rat kontrol grubu (a), 5 haftalık dişi rat deney grubu (b), 6 haftalık dişi rat kontrol grubu (c), 6 haftalık dişi rat deney grubu (d), 7 haftalık dişi rat kontrol grubu (e), 7 haftalık dişi rat deney grubu (f), 8 haftalık dişi rat kontrol grubu (g), 8 haftalık dişi rat deney grubu (h), 5 haftalık erkek rat kontrol grubu (i), 5 haftalık erkek deney grubu (j), 6 haftalık erkek rat kontrol grubu (k), 6 haftalık erkek rat deney grubu (l), 7 haftalık erkek rat kontrol grubu (m), 7 haftalık erkekrat deney grubu (n), 8 haftalık erkek rat kontrol grubu (o) ve 8 haftalık erkek rat deney grubu (p). Ovaryum fotomikrograflardaki siyah ok büyüyen folikülleri, testis fotomikrografındaki siyah ok ise ödem alanını göstermektedir. KL: Korpus Luteum. Büyütme 20X ve skala bar 50 m'dir.



4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

Oksidatif stres, yaşlanmanın önemli bir nedenidir. Artan oksidatif stres ve uzamış ovulasyon, SOD, katalaz ve glutatyon-S-transferaz (GST) gibi antioksidanların kaybına neden olur. Ayrıca folikül havuz boyutunu ve oosit kalitesini en aza indirir. Oksidatif stres, glutatyon (GSH), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon S-transferaz teta 1 (GSTT1), Bax ve Bcl-2 tarafından düzenlenir. GSH, GST ve GSTT1, hücrelerden oksidatif stresin giderilmesinde önemli bir rol oynayan doğrudan ROS temizleyicileridir. Yüksek Bax ifadesi ve düşük Bcl-2 ifadesi de yaşlanmayı destekler ve oosit kalitesini düşürür. Yumurta kalitesi yaşla birlikte düşer ve tükenen folikül havuzu hormonal dengesizliği hızlandırır (Agarwal et al., 2012). Bu hormonal disfonksiyon folikül boyutunun ve oosit kalitesinin azalmasından sorumludur. FSH ve luteinize edici hormon (LH), yaşlanma sürecinde yer alan hormonlardır. FSH ve LH miktarı östrojen (E2) ve yumurtalık hücrelerinden gelen inhibin ile kontrol edilir. Folikül havuzu küçüldükçe yetersiz östrojen ve inhibin salgılayarak FSH düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bu işlem folikül havuzunu küçültmeye yardımcı olur ve yumurta kalitesini etkiler. Bu durum yumurtalıkların yaşlanmasını hızlandırır. Genç yumurtalık hücreleri, FSH ve LH seviyelerini düşürmek için daha yüksek seviyelerde östrojen (E2) ve inhibine ihtiyaç duyar. Bu durumun düzelmesi için ek arı sütü tüketimi gibi antiaging tedaviler ile olabilir (Vardar vd., 1993). Arı sütünün ana aktif maddesi 10-hidroksi-2-desenoik asittir. Bu bileşik, yumurtlama hormonlarının salgılanmasını artırır ve genç yumurtalık hücrelerinde düşük FSH ve LH ekspresyonunu sürdürür. Böylece folikül havuzunun tükenmesini önler ve hormonal dengenin düzenlenmesini artırır. Arı sütü yaşlanma sürecini önlemeye yardım eden etkili bir yaşlanma karşıtı üründür (Imai et al., 2012).

IGF-1 (insülin like growth factor), somatomedinc büyüme hormonunun hücrede etki göstermesini sağlayan reseptör maddedir (Rosenfeld, 2003; Rotwein, 1986). Somatomedinler büyüme hormonunca uyarılan hücrelerin büyümesini ve bölünmesini uyaran hormonlardır. Somatotropinler ile benzer etki gösterirler (Ho et al., 2002).

Son yıllarda sağlıklı yaşlanma ve uzun ömür için arı sütünün değerli bir tıbbi ajan olduğu bildirilmiştir (Pasupuleti et al., 2017; Bogdanov, 2016). Fonksiyonel bir gıda olan arı sütünün tüketildiğinde büyümeyi teşvik ettiği bağışıklık sistemine katıldığı hormonal dengeyi düzenlediği hafızayı güçlendirdiği afrodisyak etkisi sperm yumurta üretimini uyararak kısırlık tedavisinde etkili olabileceği yaşlanmayı geciktirebileceği gibi birçok faydaları yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Uçar, 2018). Arı sütünü alerjik olmayan bireylerin sağlık yararları için tüketilmesi tavsiye edilir.

Ahmed et al., (2018) ratlarda kadmiyum (Cd) indüklü testiküler hasar üzerine arı sütünün etkisini inceledikleri çalışmada hayvanlara 100 mg/kg bw dozda arı sütü vermişlerdir. Testosterone, LH ve FSH hormonlarının seviyesi kadmiyum uygulaması ile düşerken, arı sütü bu değerleri normalleştirmiştir. Benzer şekilde kadmiyum uygulaması spermatogenesis ve fertilitenin en önemli parametrelerinden olan sperm sayısı, motilitesi ve canlı sperm sayısını azaltırken arı sütü bu iyileştirme yönünde etki göstermiştir. Çalışmada arı sütünün kadmiyum sebep olduğu testiküler toksisiteden koruduğunu gösterilmiştir.

Al-Eisa et al., (2017) alüminyum klorür ($AlCl_3$) toksisitesine karşı arı sütünün testis histolojisi ile hipofiz, tiroid ve cinsiyet hormonları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, deney hayvanlarına 8 hafta boyunca 400 mg/kg dozda arı sütü verilmiştir. Çalışma sonunda folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), trioidetironin (T3), tiroksin (T4) ve testosteron seviyesi ölçülmüştür. Alüminyum klorür testislerde oligospermi, hipoplazi, tıkanmış kan damarı ve hasar görmüş tübül gelişimi ile hormon seviyelerinde azalmaya neden olurken arı sütü görülen bu olumsuz etkileri hafifletmiştir. Arı sütü verilen gruplarda FSH, LH ve testosteron seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Silici vd., (2009) arı sütünün, epididimal sperm konsantrasyonu ve hareketliliği ile birlikte testis, epididimis, seminal vezikül ve prostat ağırlıklarında cisplatin kaynaklı azalmaları iyileştirdiğini bulmuşlardır. Yüz iki infertil hastanın yer aldığı klinik bir çalışmada 25, 50 ve 100g arı sütü+10 g bal içeren

bir karışım verildiğinde spermatozit oranında artışla birlikte testosteron hormon seviyesinde artış olduğunu ancak FSH seviyesinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Al-Sanafi et al., 2007).

Arı sütünün polikistik over sendromu (PCOS) hayvan modelinde üreme parametreleri üzerine antiandrojenik etkisinin belirlendiği bir çalışmada testosteron ile birlikte 100, 200 ve 400 mg/kg/gün dozda arı sütü verilmiştir. Testosteron seviyesi testosteronla birlikte arı sütü verilen gruplarda 2.07-2.96 ng/ml arasında Estradiol (E2) seviyesi 57.43-60.96 pg/ml, LH seviyesi 3.45-3.56 ng/ml ve FSH seviyesi 62.95-85.39 ng/ml aralığında tespit edilmiştir (Hamid et al., 2020).

Çalışma sonunda arı sütünün PCOS oluşturulmuş sıçanlarda üreme ile ilgili parametreleri iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Hidrojen peroksit eklenmiş içme suyu verilen ratlara bir ay boyunca arı sütü (1 g/kgbw) verildiğinde testosteron seviyesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Sadece arı sütü verilen grupta ise testis ve epididimis ağırlıklarında, canlı sperm yüzdesinde artış gözlenmiştir (Hassan, 2009).

Ghanbari et al., (2018) 30-35 g ağırlığında olgunlaşmamış dişi sıçanlara 14 gün boyunca 3 farklı dozda arı sütü (100, 200 ve 400 mg/kg/bw) vermişlerdir. Sıçanların vücut ağırlığının artmasıyla birlikte uterus ve over ağırlıklarıyla birlikte serum progesteron ve estradiol düzeyleri kontrol grubuna göre önemli artış göstermiştir. Ayrıca kontrol grubuyla kıyaslandığında, arı sütü verilen gruplarda folikül vecorporalutea sayısında önemli artış gözlenirken arı sütünün folikülojenezi teşvik ettiği ve dişi hayvanlarda doğal bir büyüme uyarıcısı olabileceği belirtilmiştir. Serum estradiol seviyesi 100, 200 ve 400 mg/kg arı sütü verilen gruplarda 198.7, 273 ve 252.7 pg/ml iken kontrol grubunda 150 pg/ml tespit edilmiştir. Aynı gruplarda progesteron seviyesi de 12.73, 17.62 ve 41.0 pg/ml ile kontrol grubuna 21.45 pg/ml olarak ölçülmüştür. Rat ovaryumlarının mikroskopik gözlemleri sekonder, antral ve graffian foliküllerin sayısında artış gözlenmiştir. Ayrıca 100 ve 200 mg/kg dozda arı sütü verilen gruplarda corporalutea sayısında da önemli artış gözlenmiştir. Araştırma sonucunda, olgunlaşmamış dişi sıçanlara arı sütü verilmesinin, yumurtalıklarında foliküler büyüme ve gelişmeyi teşvik ettiği belirtilmiştir. Görülen etki mekanizmasının, doğurganlık

parametrelerini iyileştirmek için üreme sistemi üzerindeki antioksidan ve östrojenik etkilerine atfedilmiştir.

Taze arı sütü ile liyofilize arı sütünün testosteron içeriğininiradioimmunoassay (RIA) ile 11.63 ve 36.16 ng/g tespit edilmiştir (Vitteck et al., 1984).

Arı sütünün sıçanlarda ovariektomi ile indüklenen kemik kaybının ilerlemesini 17 β -estradiolüne benzer bir derecede inhibe ettiğın, femoral dokuların kalsiyum içeriğini arttırdığını göstermişlerdir (Hidaka et al., 2006).

Yang et al., (2012), arı sütünün ergenlik çağındaki erkek sıçanların üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, arı sütü, Sprague-Dawley farelerine 4 hafta boyunca 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarında uygulanmıştır. Serum hormonlarını saptamak için radyoimmunoassay kullanılmıştır. Diyetle arı sütüne maruz kalma vücut ağırlığını etkilememiş, ancak yüksek doz grubundaki hipofiz ve testis için organ katsayıları kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve testisin mikro yapısında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Tüm gruplar arasında sperm sayısında önemli bir fark gözlenmezken yüksek doz grubundaki sperm deformite oranı önemli ölçüde artmıştır. Yüksek doz grubundaki serum hormonları, kontrol grubundan önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Arı sütü 14 gün süreyle kesildikten sonra, olumsuz değişiklikler kısmen tersine dönmüş ve kontrol grubuna yakın seviyelere geri dönmüştür. Sonuç olarak, 4 hafta boyunca yüksek dozda oral arı sütü uygulaması erkek sıçanların üreme sistemini olumsuz etkilemiş, ancak uygulamanın kesilmesiyle bu olumsuz etkiler bir miktar azalmıştır.

Abdel-Hafez ve arkadaşı albino erkek sıçanlarda indüklenen siklofosamid prostat hasarına yanıt olarak sütün koruyucu rolünü araştırdılar. Çalışmanın sonunda cyclophosphamide'in kullanıldığı zaman prostatik malondialdehit ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun arttığı glutatyon seviyeleri peroksidaz enziminin azaldığı, prostat dokusunda histopatolojik olarak değişimin gerçekleştiği, arı sütünün dokuda oluşan oksidatif hasarın ve hücre ölümlerini azaltarak prostat hasarını engellediğini bildirdiler (Abdel-Hafez et al., 2017).

Gawish et al., (2016) erkek sıçanlarda cyclosporine A kullandıkları erkek sıçanların sperm abnormalitelerini sayı ve şekil olarak oluşturup testis ve karaciğer dokularında ki

DNA içeriğinin değişikliğini izlemişlerdir ve arı sütünün iyileştirici özelliğine araştırmışlardır. Araştırmanın sonunda arı sütü ile cyclosporinA beraber kullanıldığı taktirde cyclosporinA'nın zamana ve doza bağlı olarak neden olduğu toksik etkilerin azaldığı görülmüştür ve bu durumda arı sütünün koruyucu olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Gawish et al., 2016).

Eshtiyaghi ve arkadaşlarının arı sütünün laboratuvar koşullarında koyun yumurta hücrelerinde şeker metabolizması redoks durumu ve *invitro* dölleme sonrası oluşan embriyon gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada 10mg/ml'lik arı sütünün ortaya eklenmesi sonucunda yumurtaların olgunlaştığı hücre içi GSH miktarında artış, dölleme ve ortama tutunma oranının arttığı 6-fosfo furuktokinaz kas ve karaciğer izoenzimleri (PFKM, PFKL) ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PDH), glutatyon peroksidaz ekspresyonlarında artış yani yumurta hücresinin redoks durumun iyileştiği glukoz metabolik yolun etkin olduğu ortaya konulmuştur (Estiyaghi et al., 2016).

Husein ve Kridli'nin yaptıkları çalışmada dışarıdan ilave edilen progesteronla beraber arı sütünün koyunlarda kızgınlık tepkisi ve gebe kalma oranının arttığı tespit edilmiştir (Husein et al., 2002).

Randomize bir klinik çalışma, arı sütünün adet öncesi sendromu azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir (Taavoni et al., 2014). Randomize edilmiş kadınlarda üriner problemlerin tedavisinde arı sütünün etkinliğini takiben yaşam kalitesinde iyileşme ve gelişmesi üzerine bir klinik araştırma çalışması rapor edilmiştir (Seyyedi et al., 2016). Arı sütü geleneksel olarak kandaki hormon seviyelerini yeniden ayarlayarak, folikül uyarıcı hormonu (FSH) azaltarak ve yaşlı farelerde östrojen seviyelerini artırarak menopoz semptomlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Arı sütünün neden olduğu hormon seviyelerindeki olumlu değişikliklerin olduğunu ve yaşlı ratlarda yumurtlanan yumurtaların miktarının ve kalitesinin arttığı görülmüştür (Ghanbari et al., 2018).

Arı sütü, oksimetolon bağımlı üreme toksini (OXM) bir savunma mekanizması olarak testosterondan elde edilen aktif steroidtir. Son araştırmalar arı sütünün rat testislerinde proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleyen, spermatogenez uyarıcı bileşikler içerdiğini ve oksidatif hasara karşı koruduğu bildirildi (Najafi et al., 2014). Erkek tavşanlarda yapılan bir başka çalışma, kandaki fertilité sperm kalitesi ve üretiminin yanı sıra testosteron, toplam protein ve glikoz seviyeleri üzerinde olumlu etkiler göstermiştir.

Oksidatif stres biyobelirteçlerinin ölü ve sağlıklı olmayan sperm sayılarında azalma olduğu görülmüştür (El-Hanoun et al., 2014).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada 5,6,7,8 haftalık dişi ve erkek ratlara bir hafta boyunca arı sütü verildiğinde deneme sonunda FSH, LH, somatomedin c hormonları üzerine önemli etkisinin olmadığı tespit edildi. 5 ve 8 haftalık arı sütü verilen erkek ratların ve 5,6,7,8 haftalık dişi ratların testosteron seviyelerinde değişkenlik olmamıştır. 6 haftalık kontrol grubu erkek ratların testosteron seviyeleri 5.56 ± 0.64 iken arı sütü alan erkek ratların testosteron seviyeleri 7.69 ± 1.76 çıktığı ve yine 7 haftalık kontrol grubu erkek ratların testosteron seviyeleri 4.92 ± 0.03 iken arı sütü alan erkek ratların testosteron seviyeleri 7.74 ± 1.91 çıkmıştır. Arı sütünün bu iki grupta testosteron seviyelerini yükseltmiştir fakat testosteron hormonu üzerine etkilidir denilebilmesi için yeterli değildir. Ayrıca 5,6,7,8 haftalık hem dişi hem erkek ratların estradiol seviyelerine bakıldığında tüm gruplarda kontrol gruplarına göre yüksek çıkmıştır hatta 7 ve 8 haftalık dişilerde kontrol gruplarına göre yaklaşık estradiol seviyeleri iki kat yükselme tespit edilmiştir.

Arı sütünün östrojenik etkisi olduğuna dair kanıta dayalı birçok çalışmanın olduğu açıktır. Bu östrojenik etkinin arı sütünde bulunan yağ asiti bileşiklerinden kaynaklandığını tespit eden çalışmalar yapılmıştır. Mousatsou et al., (2010) yılında yaptıkları çalışmada arı sütünde bulunan yağ asitleri, özellikle 10-hidroksi-2-desenoikasit(10H2DA), 3,10-dihidroksidekanoikasit (3,10DDA), sebasik Asit (SA), östrojen reseptörleri α ve β 'ya tutunma gücü göstererek hedefteki hücrelerde östrojenik etki oluşturduğu tespit edilmiştir (Moutsatsou et al., 2010). Suzuki et al., (2008) yılında yapmış oldukları çalışmada arı sütündeki yağ asitlerinden olan 10H2DA, 10HDA, 2DEA ve 24MET'in ER β 'ya tutunma gücü göstererek hedefteki hücrede östrojenik etki göstermesinde önemli rol oynadığını benzer çalışmayla tespit etmişlerdir (Suzuki et al., 2008).

Yapmış olduğumuz bu çalışmamızda arı sütünün östrojenik etkileri olduğuna dair önemli bulgular elde ettik ve bu bulguların yapılacak olan diğer çalışmalara yol göstererek önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- A. El-Hanoun, A., Elkomy, W., Fares, E., Shahien, 2014. Effect of royal jelly to improve reproductive performance of male rabbits in hot summer conditions. **World Rabbit Science**, 3(22): 241–248.
- Abdel-Hafez, S.M.N., Rifaai, R.A., Abdelzaher, W.H., 2017. Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immuno-histo-chemical study. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 90: 15-23.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J., Shaman, A., Gupta, S., 2012. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. **Reprod Biol Endocrinol**, 10: 49.
- Ağar, E., 2020. İnsan Fizyolojisi Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 1144 s.
- Ahmed, M., El-Shazly, S. A., Alkafafy, M. E., Mohamed, A. A., Mousa, A. A., 2018. Protective potential of royal jelly against cadmium-induced infertility in male rats. **Andrologia**, 50(5): 1-12.
- Ahmad, S., Graça Campos, M., Fratini, F., Zewdu Altaye, S., Li, J., 2020. New Insights into the Biological and Pharmaceutical compounds of crude royal jelly. **Journal of Chromatogr B**, 21(2): 109-116.
- Akyol, E., 2007. Bal Arılarında (*Apis mellifera* L.) Yumurthanın Yapısı ve Post Embriyonik Gelişme. **Uludağ Arıcılık Dergisi**, 7(4): 135- 144.
- Akyol, E., Baran, Y., 2015. Structure of Royal Jelly, Importance for Humans and Bees. **Uludağ Arıcılık Dergisi**, 15(1): 10-15.
- Albert, S., Kludiny, J., 2004. The MRJP/YELLOW protein family of *Apis mellifera*: Identification of new members in the EST library. **Journal of Insect Physiology**, 50(1): 51–59.
- Al-Eisa, R. A., Al-Nahari, H. A., 2017. The attenuating effect of royal jelly on hormonal parameters in aluminum chloride (AlCl₃) intoxicated rats. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**, 6(2): 70-85.
- Aludatt, M., Rababa, T., Şakandar, H., Imran, M., Mustafa, N., Alhamad, M., Mhaidat, N., Kubow, S., Trachant, C., Al Tawaha, AR., 2018. Fermented food-derived

bioactive compounds with anticarcinogenic properties: Fermented roya l jelly as a new source of compounds with health benefits. **Anticancer Plants: Properties and Application**, 141–165.

Alvarez, Suarez, JM., 2017. Bee Products-Chemical and Biological Properties. Springer Pine, Springer International Publishing AG, 306 p.

Aras, K., Erşen, G., 1974. Hormonlar, Tıbbi Biyokimya. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 130 s.

Atasü, T., 2001. Menapoz Tedavisi ve Kanser. Nobel Kitapevi, Tayf Matbaacılık, İstanbul, 892 s.

Aydın, L., Doğanay, A., Oruç, HH., Yeşilbağ, K., Bakırcı, S., Girişkin, O., 2017. Bal Arısı Yetiştiriciliği Ürünleri Hastalıkları. Dora Basım Yayım Dağıtım, Bursa, 470 s.

Barrett, KE., Barman, SM., Brooks, HL., Yuan, JXJ., 2019. Ganong's Review of Medical Physiology. Mc Graw-Hill Education in the United States, 752 p.

Benfenati, L., Sabatini, A. G., Nanetti, A., 1986. Composizione in sali minerali dellagelatinareale. **Apicoltura**, 2: 129–143.

Beshyah, SA., Freemantle, C., Thomas, E., Rutherford, O., Page, B., Murphy, M., Johnston, DG., 1995. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 42(2): 179-89.

Bezci, Ş., Kaya, Y., 2010. The Analyze of Hemetological Parameters of Elite Women Taek wondoers Before and After Training. **Pamukkale Journal of Sport Science**, 1(2): 1-16.

Bhasin, S., Gagliano-Jucá, T., Huang, G., Basaria, S., 2018. Age-related changes in the male reproductive system. *Endocrinology of Male Reproduction*, South Dartmouth, 230 p.

Bilikova, K., Hanes, J., Nordhoff, E., Saenger, W., Klaudiny, J., Simuth, J., 2002. Apisimin. A new serine-valine-rich peptide from honeybee (*Apis mellifera* L.) royaljelly: Purification and molecular characterization. **FEBS Letters**, 528(1-3): 125–129.

- Bogdanov, S., 2011b. Royal jelly, beebrood: composition, health, medicine. **Lipids**, **3(8)**: 8-19.
- Bogdanov, S., 2016. Royal Jelly, Bee Hatcher Composition: Nutrition Health. In the Encyclopedia, Netherlands, 188 p.
- Boselli, E., Sabatini, F., Gloria, A., Marcazzan, GL., Lercker, G., 2003. Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage. **Apidologie**, **34(2)**: 129-37.
- Bouillon, R., 1991. Growth hormone and bone. **HormRes**, **36**: 49–55.
- Braun, B., Horton, T., 2001. Endocrineregulation of exercise substrate utilization in women compared to men. **Exercise and sport science sreviews**, **29(4)**: 149-154.
- Bulca, S., 2010. Östrojen reseptör alfa geni xba 1 ve pvu11 polimorfizmlerinin postmenopozal osteoporozlu hastalarda incelenmesi. Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 74 s.
- Burns, KA., Korach, KS., 2012. Estrogen receptors and human disease: an update. **ArchToxicol**, **86(10)**: 1491–504.
- Carpes, S., Begnini, R., De Alencar, SM., Masson, ML., 2007. Study of preparations of bee pollen extracts, antioxidant and antibacterial activity. **Ciencia e Agrotecnologia**, **31(6)**: 1818-1825.
- Carvalho, VDC., Silveira, V.Á.S., Prado, RF., Carvalho, YR., 2011. Effect of estrogentherapy, soy iso flavones and the Properties of Royal Jelly. **International Journal Molecular Sciences**, **207(5)**: 382.
- Chen, C., Chen, S., 1995. Changes in protein components and storage stability of Royal Jelly under various conditions. **Food Chemistry**, **54(2)**: 195–200.
- Crane, E., 1997. The Past and Present Importance of Bee Products to Man, Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy, **American Entomologist** **45(2)**: 1-13.
- Colao, A., Di Somma, C., Salerno, M., Spinelli, L., Orio, F., Lombardi, G., 2002. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, **87(8)**: 3650-5.

- Çelenk, Ç., 2011. Farklı Branşlardaki Elit Bayan Sporcuların 2. ve 4. (2d:4d) Parmaklarının Oranının Sportif Performansa Etki Eden Bazı Biyokimyasal ve Endokrinolojik Parametrelerle İlişkisi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 75 s.
- Daniels, ME., 1992. Lilly's Humatrope Experience. **Nature Biotechnology**, **10**(7): 812.
- Derman, H., Emiroğlu, F., 1968. Fizyoloji İ.Ü Yayınları No:1347, Baha Matbaası İstanbul, 102 s.
- Drapeau, M. D., Albert, S., Kucharski, R., Prusko, C., Maleszka, R., 2006. Evolution of the yellow/major royal jelly protein family and the emergence of social behavior in honeybees. **Genome Research**, **16**(11): 1385–1394.
- Erem, C., Deger, O., Ovalı, E., Barlak, Y., 2006. The effects of royaljelly on autoimmunity in Graves' disease. **Endocrine**, **30**(2): 175-83.
- Eriksen, EF., Kassem, M., Langdahl, B., 1996. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone modelling. **Eur J Clin Invest**, **26**(7): 525–534.
- Estiyaghi, M., Deldar, H., Pirsaraei, Z.A., Shohreh, B., 2016. Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redoxstate of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. **Theriogenology**, **86**(9): 2210-2221.
- Fadini, G.P., Albiero, M., Cignarella, A., Bolego, C., Pinna, C., Boscaro, E., Pagnin, E., De Toni, R., de Kreutzenberg, S., Agostini, C., Avogaro, A., 2009. Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. **Clinical Science**, **117**(10): 355-364.
- Frantz, AG., Rabkin, M., 1965. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, **25**(11): 1470-80.
- Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., Felicioli, A., 2016. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. **Microbiological Research**, **192**: 130-141.
- Gawish, A.M., El Fiky, S., Therase, M., Abdelraoof, A., Khalil, W., Mohamed, K.A., 2016. Sperm abnormality toxicity due to cyclosporine A and the ameliorative effect of royal jelly in male rats. **The Journal of Basic & Applied Zoology**, **76**: 60- 73.

- Ganong, WF., 2002. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri: Türk Fizyoloji Bilimler Derneği. 20.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 846 s.
- Garcia-Amoedo, L., H., Almeida-Muradian, L., B., 2007. Physico chemical composition of pure and adulterated royal jelly. **Química Nova**, **30(2)**: 257–259.
- Genç, F., 1993. Arıcılığın Temel Esasları. A.Ü. Ziraat Fak. Yayınları, No:149. A.Ü. Ziraat Faültesi Ofset Tesisi, Erzurum, 286 s.
- Ghanbari, E., Khazaei, MR., Khazaei, M., Nejati, V., 2018. Royal Jelly Promotes Ovarian Follicles Growth and Increases Steroid Hormones in Immature Rats. **Int J Fertil Steril**, **11(4)**: 263–9.
- Guo, H., Yonekura, M., 2009. Structures and properties of antioxidative peptid esderived from royal jelly protein. **Food Chemistry**, **113(1)**: 238-45.
- Günay, M., Kara, E., Cicioğlu, İ., 2006. Endokrinolojiye Giriş Egzersiz ve Antrenmana Endokrinolojik Uyumlar. 2. Baskı. Gazi Kitabevi, Ankara p.1-21.
- Güncü, G., Tözüm, T. F., 2005. Östrojen, Projesteron ve Testosteronun Periodontal Dokular Üzerine Etkileri. **Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi**, **22(2)**: 121- 124.
- Hall, JE., Guyton, AC., 2013. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 1088 s.
- Harbili, S., 1999. Kuvvet Antrenmanlarının Vücut Kompozisyonu ve Bazı Hormonlar Üzerine Etkisi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Konya, 49 s.
- Ho, Y., Elefant, F., Cooke, N., Liebhaber, S., 2002. A defined locus control region determinant links chromatin domain acetylation withlong-range gene activation. **Mol Cel**, **9(2)**: 291-302.
- Hidaka, S., Okamoto, Y., Uchiyama, S., Nakatsuma, A., Hashimoto, K., Ohnishi, S.T., Yamaguchi, M., 2006. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissueculture model. **Ecam**, **3(3)**: 339-348.
- Hoffman, J. R., Maresh, C. M., Newton, R. U., Rubin, M. R., French, D. N., Volek, J. S., Kraemer, W. J., 2002. Performance, biochemical, and endocrin exchanges

- during a competitive football game. **Medicine and science in sports and exercise**, **34**(11): 1845-1853.
- Howe, S.R., Dimick, P.S., Benton, A.W., 1985. Composition of freshly harvested and commercial royal jelly. **Journal of Apicultural Research**, **24**(1): 52-61.
- Husein, M.Q., Kridli, R.T., 2002. Reproductive responses following royal jelly treatment administered orally or intramuscularly into progesterone-treated Awassiewes. **Animal Reproduction Science**, **74**(1-2): 45–53.
- Imai, M., Umezawa, A., Qin, J., Miyado, K., Yamakawa, N., Takahashi, Y., 2012. Molecular Changes During Female Reproductive Aging: Can Aged Oocytes Remind Youth? Intech Open Access Publisher, Croatia, 224 p.
- Isidorova, V. A., Czyzewskaa, U., Isidorovab, A. G., Bakier, S., 2009. Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of the organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly. **Journal of Chromatography B Analyt technol Biomed Life Science**, **877**(29): 3776–3780.
- Jamnik, P., Goranovic, D., Raspor, P., 2007. Antioxidative action of royaljelly in theyeastcell. **Exp Gerontol**, **42**(7): 594-600.
- Jansson, JO., Eden, S., Isaksson, O., 1983. Sites of action of testosteroneandestradiol on longitudinal bone growth. **Am J Physiol**, **244**(2): 35-40.
- Jones, JI., Clemmons, DR., 1985. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biologicalactions. **Endocreviews**, **16**(1): 3-34.
- Kaftanoglu, O., Tanyeli, A., 1997. The Use of Royal Jelly Durig Treatment of Childhood Malignancies. International Coference on: Bee Product: Properties, Applications and Apitherapy, Israel, 51 p.
- Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S., Karabacak, M., 2009. Effects of sodium fluoride exposure on some biochemical parameters in mice: Evaluation of the ameliorativeeffect of royal jelly applications on these parameters. **Food and Chemical Toxicology**, **47**(6): 1184-1189.
- Kavun, Ç., 1994. Kısa Süreli Egzersizde Laktik Asit Metabolizması ve Testosteron Seviyeleri ile İlişkisi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya, 52 s.

- Kimura, M., Kimura, Y., Tsumura, K., Okihara, K., Sugimoto, H., Yamada, H., 2003. 350-kDa royal jelly glycoprotein (apisin), which stimulates proliferation of human monocytes, bears the beta1–3galactosylated N-glycan: Analysis of the N-glycosylation site. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, **67**(9): 2055–2058.
- Kohno, K., Okamoto, I., Sano, O., 2004. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, **68**(1): 138-145.
- Korkmaz, A., 2013. Anlaşılabilir Arıcılık. Samsun Gıda ve Hayvancılık İl Müdürlüğü, Samsun, 331 s.
- Korkmaz, A., Akyol, E., 2015. Arı Sütü Üretimi. Ceylan Ofset 1. Baskı, ISBN: 978-605-65564-0-1, Samsun.
- Komatsu, Y., Scott, G., Nagy, A., Kaartinen, V., Mishina, Y., 2007. The BMP type I receptor ALK2 is required for proper modeling in late gastrulation during mouse embryogenesis. **Developmental dynamics: official publication American Society of Anatomists**, **236**(2): 512-517.
- Krylov, V., Sokolskii, C., 2000. Royal jelly. Agroprompoligrafi st Krasnodor, Russian, 214 p.
- Kumar, D.M., Simpkins, J.W., Agarwal, N., 2008. Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. **Molecular Vision**, **14**: 1480-1486.
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., Stojko, J., 2020. Bee Products in Dermatology and Skin Care. **Molecules**, **25**(3):556.
- Langford, K., Miell, J., 1993. The insulin-like growth factor-I/binding protein axis: physiology, Pathophysiology and therapeutic manipulation. **Eur J Clin Invest**, **23**(9): 503-16.
- Lercker, G., Caboni, M. F., Conti, L. S., Ruini, F., Giordani, G., 1981. Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids. **Lipids**, **16**(12): 912–919.
- Lercker, G., Savioli, S., Vecchi, M. A., Sabtini, A. G., Nanetti, A., Piana, L., 1986. Carbohydrate determination of royal jelly by high resolution gas chromatography (HRGC). **Food Chemistry**, **19**(4): 255–264.

- Lercker, G., Caboni, M.F., Vecchi, M.A., Sabatini, A.G., Nanetti, A., 1992. Caratterizzazione dei principali costituenti della gelatina reale. **Apicoltura**, **8**: 11-21.
- Li, J., Wang, T., Zhang, Z., Pan, Y., 2007. Proteomic analysis of royal jelly from three strains of western honeybees (*Apis mellifera*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **55**(21): 8411–8422.
- Lundholm, L., Zang, H., Hirschberg, A. L., Gustafsson, J. A., Arner, P., Dahlman Wright, K., 2008. Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. **Fertility and Sterility**, **90**(1): 44–48.
- Messia, M. C., Caboni, M. F., Marconi, E., 2003. Valutazione della freschezza della gelatina reale. In Atti del Convegno “Strategie per la valorizzazione dei prodotti dell’alveare. **Universita` delgi Studi del Molise**, **4**: 83–92.
- Molitch, ME., Clemmons, DR., Malozowski, S., Merriam, GR., Vance, ML., 2011. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, **96**(6): 1587-609.
- Molvalılar, Ş., 2001. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Editör: E. Sencer, Nöroendokrin Düzenleme, Ön Hipofiz ve Hipotalamusun Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 22-40.
- Molan, P.C., 1999. The role of honey in the management of wounds. **Journal of Wound Care**, **8**(8): 415–418.
- Moutsatsou, P., Papoutsis, Z., Kassi, E., Halding, N., Zhao, C., Tsiapara, A., 2010. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions. **PLoS One**, **5**(12): 15594.
- Münstedt, K., Bargello, M., Hauenschild, A., 2009. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. **Journal of Medicinal Food**, **12**(5): 1170-1172.
- Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima, S., Hara, H., 2009. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, **9**: 4- 68.

- Nagai, T., Inoue, R., 2004. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. **Journal of Food Chemistry**, **84**: 181-186.
- Najafi, G., Nejati, V., ShalizarJalali, A., Zahmatkesh, E., 2014. Protective role of royal jelly in oxy metholone-induced oxidative damage in mouse testis. **Iran Journal of Toxicology**, **8(25)**: 1073–1080.
- Noda, N., Umebayashi, K., Nakatani, T., Miyahara, K., Ishiyama, K., 2005. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honey bees (*Apis mellifera*). **Lipids**, **40(8)**: 833–838.
- Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., 2003. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. **Life Science**, **73(16)**: 2029–2045.
- Onbaşı, D., Çelik, GY., Kahraman, S., Kanbur, M., 2019. Apiterapi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. **Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, **16(1)**: 49-56.
- Otani, H., Oyama, J., Tokita, F., 1985. Polyacrylamide gel electrophoretic and immunochemical properties of proteins in royal jelly. **Jap J Dairy Food Science**, **34**: 21-25.
- Öge, A., 2004. Yaşlanmayla Oluşan Endokrin Değişiklikler Tedavi Yaklaşımları. **Türk Geriatri Dergisi**, **7(2)**: 117-121.
- Öztürk, C., Kumova, U., 1998. Çukurova Koşullarında Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Kolonilerine Uygulanacak Farklı Besleme ve Yetiştirme Yöntemlerinin Arı Sütü Verimine Olan Etkilerinin Araştırılması. **Teknik Arıcılık Dergisi**, **5**: 24-32
- Parborell, F., Irusta, G., Vitale, A., Gonzalez, O., Pecci, A., Tesone, M., 2005. Gonadotropin-releasing hormone antagonist antide inhibits apoptosis of preovulatory follicle cells in rat ovary. **Biol Reprod**, **72(3)**: 659-666.
- Park, HM., Cho, MH., Cho, Y., Kim, SY., 2012. Royal jelly increases collagen production in rat skin after ovariectomy. **J Med Food**, **15(6)**: 568–575.
- Parks, JS., 1989. Molecular biology of growth hormone. **Acta Paediatr Scand**, **349**: 127-35.

- Pasupuleti, VR., Sammuğam, L., Ramesh, N., Gan, SH., 2017. Honey propolis and royal jelly: A comprehensive review of their biological actions and health benefits. **Oxid Med Cell Longev**, 1259510.
- Pedersen, BK., Hoffman, GL., 2000. Exercise and Immune System Regulation. Integration and Adaptation. **Physiol Rev**, **80**(3): 1055-81.
- Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A., 2012. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. **Journal of function alfoods**, **4**(1): 39-52.
- Rohr, UD., 2002. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. **Maturitas**, **41**: 25-46.
- Rosén T, Bengtsson BA,(1990). Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, **336**(8710): 285-8.
- Rosén, T., Wirén, L., Wilhelmsen, L., Wiklund, I., Bengtsson, BA., 1994. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)**, **40**(1): 111-6.
- Rosenfeld, RG., 2003. Insulin-like growth factors and the basis of growth. **N Eng J Med.**, **349**: 2184-6.
- Rosilio, M., Blum, WF., Edwards, DJ., Shavrikova, EP., Valle, D., Lamberts, SW., Erfurth, EM., Webb, SM., Ross, RJ., Chihara, K., Henrich, G., Herschbach, P., Attanasio, AF., 2004. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). **J Clin Endocrinol Metab**, **89**: 1684-93.
- Rotwein, P., 1986. Two insulin-like growth factor I Messenger RNA sareexpressed in human liver. **Proc Natl Acad Sci USA**, **83**(1): 77-81.
- Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., Caboni, M. F., Bogdanov, S., de Almeida-Muradian, L. B., 2009. Quality and standardisation of royal jelly. **Journal of Api Production Api Medical Science**, **1**(1): 1–6.
- Sano, O., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M., 2004. Characterization of royal jelly proteins in both Africanized and European honeybees (Apismellifera) by two dimensional gel electrophoresis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **52**(1): 15–20.

- Santos, K. S., dos Santos, L. D., Mendes, M. A., de Souza, B. M., Malaspina, O., Palma, M. S., 2005. Profiling the proteome complement of the secretion from hypopharyngeal gland of Africanized nurse-honeybees (*Apis mellifera* L.). **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, **35**(1): 85–91.
- Seven İ., Şimşek, Ü.G., Gökçe Z., Tatlı Seven P., Arslan A., Yılmaz, Ö., 2014. The effects of royal jelly on performance and fatty acid profiles of different tissues in quail (*Coturnixcoturnixjaponica*) reared under high stocking density. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, **38**(3): 271-277.
- Sever, A., 2014. Arı Sütünün (Royal Jelly) Yenidoğan Rat Bütüme Plağına Histomorfomrtrik ve İmmünohistokimyasal Etkileri. Süleyman Demirel Üniverstesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 46 s.
- Seyyedi F., Rafiean-Kopaeiand M., Miraj, S., 2016. Comparison of the Effects of Vajinal Royal Jelly and Vaginal Estrogen on Quality of Life Sexual and Urinary Function in Postmenopausal Women. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, **10**(5): 1-5.
- Scarselli, R., Donadio, E., Giuffrida, M. G., Fortunato, D., Conti, A., Balestreri, E., 2005. Towards royal jelly proteome. **Proteomics**, **5**(3): 769–776.
- Schonleben, S., Sickmann, A., Mueller, M. J., Reinders, J., 2007. Proteome analysis of *Apis mellifera* royal jelly. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, **389**(4): 1087–1093.
- Schmitzova, J., Klaudiny, J., Albert, S., Schroder, W., Schreckengost, W., Hanes, J. 1998. A family of major royal jelly proteins of the honeybee *Apis mellifera* L. **Cellular and Molecular Life Sciences**, **54**(9): 1020–1030.
- Shea, J.L., 2006. Chinese Women’s Symptoms: Relation to Menopause, Age and Related Attitudes. **Climacteric**, **9**(1): 30-39.
- Silici, S., Ekmekcioglu, O., Eraslan, G., Demirtas, A., 2009. Antioxidative Effect of Royal Jelly in Cisplatin-induced Testes Damage. **Urology**, **74**(3): 545-551.
- Silici, S., 2019. Bal arısı ürünleri ve apiterapi. **Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology**, **7**(9): 1249-62.
- Simuth, J., 2001. Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. **Apidologie**, **32**(1): 69–80.

- Sorucu, A., 2019. Arı ürünleri ve apiterapi. **Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni**, **10**(1): 1-15.
- Suzuki, KM., Isohama, Y., Maruyama, H., Yamada, Y., Narita, Y., Ohta, S., 2008. Estrogenic activities of Fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. **Evid Based Complement Alternat Med.**, **5**(3): 295-302.
- Şahinler, N., Kaftanoğlu, O., 2005. The Effects of Season and Honeybee (*Apis mellifera* L.) Genotype on Acceptance Rates and Royal Jelly Production. **Turk Journal of Veterinary Animal Science**, **29**(2): 499- 503.
- Takenaka, T., Takashi, E., 1980. General chemical composition of the royal jelly. **Bulletin of the Faculty of Agriculture**, **20**: 71-79.
- Takenaka, T., 1987. Nitrogen components and carboxylicacids of royal jelly. In **Chemistry and biology of socialinsects (editedby Eder, J., Rembold, H.)**,**12**: 162-163.
- Tamura, T., Fujii, A., Kumoyama, N., 1987. Antitumor effect of royal jelly. **Folia Pharmacol**, **89**(2): 73-80.
- Tamura, S., Kono, T., Harada, C., Yamaguchi, K., Moriyama, T., 2009. Estimation and characterisation of major royal jelly proteins obtained from the honey bee *Apis merifera*. **Food Chemistry**, **114**(4): 1491–1497.
- Taavoni, S., Barkhordari, F., Goushegir, A., Haghani, H., 2014. Effects of royal jelly on premenstrual syndrome Iranian medical science students: randomized, triple-blind, placebo-controlledstudy. **Complementary Therapies in Medicine**, **22**(4): 601-60.
- Terada, Y., Narukawa, M., Watanabe, T., 2011. Specific Hydroxy Fatty Acids in Royal Jelly Activate TRPA1. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **59**(6): 2627–2635.
- Tokunaga, KH., Yoshida, C., Suzuki, KM., 2004. Antihypertensive effect of peptides from royal jelly in spontaneously hypertensive rats. **Biol Pharm Bull**, **27**(2): 189–192.
- Tomikawa, J., Homma, T., Tajima, S., Shibata, T., Inamoto, Y., Takase, K., Inoue, N., Ohkura, S., Uenoyama, Y., Maeda, KI., Tsukamura, H., 2009. Molecular

Characterization and Estrogen Regulation of Hypothalamic KISS1 Gene in the Fig. **Biology of Reproduction**, **82**(2): 313-319.

- Townsend, GF., Morgan, JF., Tolnai, S., 1960. Studies on the in vitro antitumor activity of fatty acids. I. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly. **Cancer Res**, **20**: 503–510.
- Tseng, JM., Huang, JR., Huang, HC., 2011. Facilitative production of an antimicrobial peptide royalisin and its antibody via an artificial oil-body system. **Biotechnol Prog**, **27**(1): 153–161.
- Uçar, M., 2018. Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi. **Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi**, **7**(1): 193-202.
- Vardar, MA., Çetin, T., Burgut, R., Demir, C., 1993. Klomifen sitrat veya HMG/HCG ile indüklenen sikluslarda luteal fazın değerlendirilmesi: Kısa luteal faz, luteal faz yetmezliği. **Kadın Doğum Dergisi**, **9**(2): 127-131.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández- López, J., Pérez-Álvarez, J. A. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. **Journal of food science**, **73**(9): R117-R124.
- Vitteck, J., Slomiany, J., 1984. Testosterone in royal jelly. **Cellular and Molecular Life Sciences**, **40**:104-106.
- Wolinsky, I., Driskell, JA., 2008. (Eds.). Sports Nutrition: energy metabolism and exercise . **CRC Press**, **79**: 64-109.
- Woods, NF., Mitchell, ES., 2005. Symptoms During the Perimenopause: Prevalence, Severity, Trajectory, and Significance in Women's Lives. **The American Journal of Medicine**, **118**(12): 14-24.
- Wüster, C., Slenczka, E., Ziegler, R., 1991. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution? **Klin Wochenschr**, **69**(16): 769-73.
- Yang, A., Zhou, M., Zhang, L., Xie, G., Chen, H., Zhiyong Liu, Z., Ma, W., 1840. **Food and Chemical Toxicology**, **50**: 1834.
- Yatsunami, K., Echigo, T., 1985. Antibacterial activity of royal jelly. **Bulletin of the Faculty of Agriculture, Tamagawa University**, **25**: 13-22.

- Yeşilada, E., 2015. Apiterapi, Arıyla gelen şifa. 1. Baskı. Hayy Kitap, İstanbul, 152 s.
- Yönem, A., Yılmaz, M., 2011. Endokrinolojiye Giriş, Hormonlara Giriş, Editör: M. Özata, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 624 s.
- Zarrouf, FA., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C., Kommor, M., 2009. Testosterone and depression:systematic review and meta-analysis. **J Psychiatr Pract**, **15**(4): 289-305.



ÖZGEÇMİŞ**KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı Soyadı: Zeynep Titiz
Uyruğu: Türkiye (T.C)

EĞİTİM DURUMU

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans		
Lisans	K. Maraş Sütçülmam Üniversitesi, Ziraat Mühendisliği	2011
Lise	Özel Yıldırım Bayezit Lisesi, Mersin	2006

İŞ DURUMU

Yıl	Kurum	Görev

YABANCI DİL**YAYINLAR**