



**COTTON PELLET YÖNTEMİ İLE  
KRONİK İNFLAMASYON OLUŞTURULAN RATLARDA  
ARI ÜRÜNLERİNİN  
ANTI-İNFLAMATUAR ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Murat KÖSEDAĞ**

**Prof. Dr. Mine GÜLABOĞLU  
Biyokimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Yüksek Lisans Tezi-2021**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ

**COTTON PELLET YÖNTEMİ İLE  
KRONİK İNFLAMASYON OLUŞTURULAN RATLARDA  
ARI ÜRÜNLERİNİN ANTI-İNFLAMATUAR  
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Murat KÖSEDAĞ**

**Biyokimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mine GÜLABOĞLU**

**ERZURUM  
2021**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>11</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1. Arı Ürünleri</b> .....	<b>12</b>
2.1.1. Bal.....	12
2.1.1.1. Balın Yapısı ve Özellikleri .....	12
2.1.1.2. Balın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	14
2.1.2. Propolis .....	16
2.1.2.1. Propolisin Kısa Tarihi.....	17
2.1.2.2. Propolisin Yapı ve Özellikleri .....	18
2.1.2.3. Propolisin Başlıca Kullanım Alanları .....	22
2.1.2.3.1. Tıp ve Eczacılık Alanında Kullanımı .....	22
2.1.2.3.2. Propolisin Gıda Sanayinde Kullanımı .....	24
2.1.2.3.3. Propolisin Diğer Kullanım Alanları.....	25
2.1.2.4. Propolis Ekstraksiyonu (Özütleme).....	25
2.1.3. Polen .....	27
2.1.3.1. Polenin Tarihi .....	27
2.1.3.2. Polenin Yapısı ve Özellikleri.....	27

2.1.4. Arı Ekmeği (Perga).....	30
2.1.4.1. Arı Ekmeği ile Polenin farkları.....	31
2.1.5. Arı Sütü.....	32
2.1.5.1. Arı Sütünün Tarihi .....	32
2.1.5.2. Arı Sütünün Yapısı ve Özellikleri .....	33
2.1.5.3. Arı Sütünün İnsan Sağlığı Üstündeki Etkilerini Gösteren Çalışmalar .....	35
<b>2.2. Kronik İnflamasyon ve Sitokinler .....</b>	<b>37</b>
2.2.1. Kronik İnflamasyon .....	37
2.2.2. Sitokinler.....	38
2.2.2.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması.....	39
2.2.2.2. Sitokinlerin Görev ve Özellikleri.....	44
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>47</b>
3.1. Çalışmanın Tasarımı .....	47
3.2. Etik Kurul Onayı.....	47
3.3. Çalışma Materyallerinin Temini .....	47
3.3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı .....	47
3.3.2. Arı Ürünlerinin Temini .....	47
3.3.3. Biyokimyasal Kitlerin Temini .....	48
3.3.4. Anestezi Maddelerinin Temini .....	48
3.4. Deney Öncesi Yapılan İşlemler .....	48
3.4.1. Cotton- Pelletlerin Hazırlanması .....	48
3.4.2. Arı Ürünlerinin Doz Ayarlaması .....	49
3.5. Deney Gruplarının Belirlenmesi .....	49
3.6. Hayvan Deney Prosedürü .....	50
3.6.1. Cotton Pelletlerin Yerleştirilmesi .....	50

3.6.2. Arı Ürünlerinin Uygulanması .....	51
3.6.3. Deneyin Sonlandırılması.....	52
3.6.4. Deney Numunelerinin Saklanması .....	52
3.7. Biyokimyasal Analizler .....	52
3.7.1 ELISA Testleri .....	53
3.7.1.1 Kitlerin Prensibi.....	53
3.7.1.2 Test Prosedürü .....	54
3.8. Deneylede Kullanılan Kimyasallar.....	55
3.9. Deneylede Kullanılan Cihazlar.....	56
3.9. İstatistiksel Analiz.....	56
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>57</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>74</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>79</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>91</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>91</b>
<b>EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....</b>	<b>92</b>
<b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>93</b>

## TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimim süresince yanımda olan ve tez olarak sunmuş olduğum bu çalışmamı değerli bilgi ve katkıları ile yöneten tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mine GÜLABOĞLU hocama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmasından mutluluk duyduğum; tez çalışmamda içten özveriyle bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Elif ÇADIRCI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım boyunca vermiş olduğu tüm destekleri için Sayın Arş. Gör. Halil İbrahim ÖZKAN'a çok teşekkür ederim. Yine bana eğitimim süresince her zaman her konuda yardımcı olmaktan mutluluk duyan üniversitemizdeki tüm öğretim üyelerine ve üniversite çalışanlarımıza saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Beni her daim hayatım boyunca her konuda destekleyen ve her zaman yanımda olan çok kıymetli anneme, babama ve ablalarımaya sonsuz teşekkürler...

**Teşekkürler;** Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğünce TYL-2020-8459 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

**Murat KÖSEDAĞ**

## ÖZET

### **Cotton Pellet Yöntemi ile Kronik İnflamasyon Oluşturulan Ratlarda Arı Ürünlerinin Anti-İnflamatuvar Etkinliklerinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Arı ürünlerinin kronik inflamasyon üzerindeki etkinliğine yönelik literatürde henüz sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, literatürde ilk defa olmak üzere, kronik inflamasyon oluşturulmuş ratlarda, oral gavaj yöntemi ile uygulanacak arı ürünlerinden bal, propolis, arı sütü, polen ve arı ekmeğinin anti inflamatuvar etkinliği araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda 48 adet *Sprague Dawley* cinsi, 200±20 gr dişi albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlardan sağlıklı grup, kontrol grubu, bal, propolis, polen, arı sütü ve arı ekmeği grupları oluşturulup her gruba yedi, sağlıklı gruba altı adet sıçan konulmuştur. Sağlıklı grup hariç diğer gruplarda cotton-pellet yöntemi ile kronik inflamasyon oluşturulmuş ve sadece tedavi gruplarına, grubuna özgü şekilde günde 1 gr/kg bal, 300mg/kg polen, 100 mg/kg propolis, 500 mg/kg arı ekmeği ve 100 mg/kg arı sütü oral gavaj ile verilmiştir. Bir hafta sonra cotton pelletler çıkarılıp, oluşan granülom ile birlikte çıkarılmış ve alınan kan örnekleri pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Elde edilen verilere göre, araştırılan arı ürünleri olan bal, propolis, polen, arı ekmeği ve arı sütünün istatistiksel olarak anlamlı anti-inflamatuvar etkinliklerinin olduğu saptanmış ve yine pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini de anlamlı düzeyde düşürdükleri saptanmıştır. ( $p<0.001$ ) Anti inflamatuvar sitokinlerden IL-4, IL-10 ve IL-1RA düzeylerini en çok yükselten arı ürünleri sırasıyla polen, arı ekmeği ve propolis olduğu görülmüştür. Pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini en çok düşürenlerin sırayla polen, arı ekmeği ve propolis olmuşken; IL-1 $\beta$ 'yi en fazla düşürenler ise polen, arı ekmeği ve bal olarak bulunmuştur. ( $p<0.001$ )

**Sonuç:** Bu çalışma ile tüm arı ürünlerinin anlamlı anti-inflamatuvar etkinliklerinin olduğu bulunmuştur. Anti-inflamatuvar etkinliği en yüksek arı ürününün polen olduğu, daha sonra ise sırayla arı ekmeği ve propolisin ikinci ve üçüncü sırada yer aldıkları belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Arı ekmeği, arı sütü, bal, cotton-pellet, kronik inflamasyon, polen, propolis

## ABSTRACT

### Comparison of Anti-Inflammatory Activities of Bee Products in Rats with Chronic Inflammation Induced by Cotton Pellet Method

**Objective:** There are limited studies in the literature on the effectiveness of bee products on chronic inflammation. In this study, it was aimed to investigate the anti-inflammatory activity of honey, propolis, royal jelly, pollen and bee bread, which are bee products to be applied by oral gavage method, for the first time in the literature, in rats with chronic inflammation.

**Materials and Methods:** In our study, 48 Sprague Dawley female albino rats, 200±20 g, were used. Healthy group, control group, honey, propolis, pollen, royal jelly and bee bread groups were randomized and seven rats were placed in each group and six rats in the healthy group. Chronic inflammation was created by cotton-pellet method in other groups except the healthy group; and only for the treatment groups, 1 g/kg of honey, 300 mg/kg of pollen, 100 mg/kg of propolis, 500 mg/kg of bee bread and 100 mg/kg of royal jelly per day were given by oral gavage. One week later, cotton pellets were removed with the formed granuloma, and the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels of the blood samples were measured by ELISA method. The results were statistically compared.

**Results:** According to the data obtained, it was determined that honey, propolis, pollen, bee bread and royal jelly, which are the investigated bee products, have statistically significant anti-inflammatory activities and they also significantly reduce pro-inflammatory cytokine levels. ( $p < 0.001$ ) Among the anti-inflammatory cytokines, pollen, bee bread and propolis were found to increase the levels of IL-4, IL-10 and IL-1RA the most. Among the pro-inflammatory cytokines, pollen, bee bread and propolis were the ones that decreased IL-6 and TNF- $\alpha$  levels the most; Pollen, bee bread and honey were found to decrease IL-1 $\beta$  the most. ( $p < 0.001$ )

**Conclusion:** In this study, it was found that all bee products have significant anti-inflammatory activities. It was determined that the bee product with the highest anti-inflammatory activity was pollen, followed by bee bread and propolis, respectively.

**Keywords:** Bee bread, chronic inflammation, cotton-pellet, honey, pollen, propolis, royal jelly

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CSF</b>	:	Colony-stimulating factor
<b>GM-CSF</b>	:	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>IL</b>	:	İnterlökin
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	:	İnterlökin-1 Beta
<b>IL-1RA</b>	:	İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
<b>INF- <math>\gamma</math></b>	:	İnterferon Gamma
<b>kD</b>	:	Kilo Dalton
<b>ng/L</b>	:	Nanogram/Litre
<b>pg/ml</b>	:	Pikogram/mililitre
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	:	Transforming Growth Factor beta
<b>Th</b>	:	T-helper
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör Nekrosis Faktör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Bal renginin Pfund skalası.....	15
Şekil 2. Eski tarihlerdeki propolis uygulamalarından bazı örnekler .....	17
Şekil 3. Baccharis dracunculifolia bitkisi ve Artepillin C (ArtC) kimyasal yapısı .....	21
Şekil 4. Sıçanlara cotton pelletlerin yerleştirilmesi .....	51
Şekil 5. Arı ürünlerinin IL-4 düzeyleri ve istatistiksel olarak .....	68
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	68
Şekil 6. Arı ürünlerinin IL-10 düzeyleri ve istatistiksel olarak .....	69
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	69
Şekil 7. Arı ürünlerinin IL-1RA düzeyleri ve istatistiksel olarak.....	70
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	70
Şekil 8. Arı ürünlerinin IL-1 $\beta$ düzeyleri ve istatistiksel olarak .....	71
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	71
Şekil 9. Arı ürünlerinin IL-6 düzeyleri ve istatistiksel olarak .....	72
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	72
Şekil 10. Arı ürünlerinin TNF- $\alpha$ düzeyleri ve istatistiksel olarak .....	73
post-hoc analizine göre karşılaştırılması .....	73

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Balın bileşenleri .....	13
<b>Tablo 2.</b> Çiçek balı ve salgı balının içeriklerinin karşılaştırılması.....	14
<b>Tablo 3.</b> Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken özellikleri .....	16
<b>Tablo 4.</b> Propolisin bileşenleri ve içerdiği maddeler .....	19
<b>Tablo 5.</b> Propoliste belirlenen bileşik grupları ve sayıları. ....	20
<b>Tablo 6.</b> Propolisin bileşenlerinin köken aldıkları coğrafi ve bitkisel kaynaklar .....	21
<b>Tablo 7.</b> Ülkemizdeki farklı illerdeki propolis çeşitlerinin bileşenleri .....	22
<b>Tablo 8.</b> Propolisin mikroorganizma gruplarına karşı etkisi.....	23
<b>Tablo 9.</b> Arıların ve insanların topladıkları polenin içeriklerinin karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 10.</b> Polenin bileşenleri.....	30
<b>Tablo 11.</b> Arı ekmeği ve polenin bileşimlerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 12.</b> Arı sütünün bileşenleri.....	34
<b>Tablo 13.</b> Arı sütünün vitamin içeriği .....	34
<b>Tablo 14.</b> Lenfokin ve monokinlerin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 15.</b> Sitokinlerin genel olarak sınıflaması .....	39
<b>Tablo 16.</b> Sitokinlerin fonksiyonlarına göre sınıflanması .....	43
<b>Tablo 17.</b> Sitokinlerin inflamatuvar etkinlikleri.....	44
<b>Tablo 18.</b> Çalışma grupları.....	50
<b>Tablo 19.</b> Çalışma gruplarının IL-4 düzeyleri.....	57
<b>Tablo 20.</b> Çalışma gruplarının IL-10 düzeyleri.....	58
<b>Tablo 21.</b> Çalışma gruplarının IL-1RA düzeyleri .....	58
<b>Tablo 22.</b> Çalışma gruplarının IL-1Beta düzeyleri .....	59
<b>Tablo 23.</b> Çalışma gruplarının IL-6 düzeyleri.....	60

<b>Tablo 24.</b> Çalışma gruplarının TNF-alfa düzeyleri.....	60
<b>Tablo 25.</b> Çalışma gruplarının pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması .....	61
<b>Tablo 26.</b> Çalışma gruplarının IL-4 düzeylerinin post–hoc analizi .....	62
<b>Tablo 27.</b> Çalışma gruplarının IL-10 düzeylerinin post–hoc analizi .....	63
<b>Tablo 28.</b> Çalışma gruplarının IL-1RA düzeylerinin post–hoc analizi.....	64
<b>Tablo 29.</b> Çalışma gruplarının IL-1beta düzeylerinin post–hoc analizi.....	65
<b>Tablo 30.</b> Çalışma gruplarının IL-6 düzeylerinin post–hoc analizi .....	66
<b>Tablo 31.</b> Çalışma gruplarının TNF-alfa düzeylerinin post–hoc analizi.....	67
<b>Tablo 32.</b> Çalışma gruplarının “cotton pellet” kuru ağırlıklarının karşılaştırılması .....	68

# 1. GİRİŞ

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları arasında yer alan Apiterapi, apis (bal arısı) ve terapi kelimelerinden türetilmiş ve geçmişi beş bin yıl öncesine dayanan, fakat modern zamanlarda yeniden popüler olan bir tedavi uygulamasıdır. Apiterapi, bal arısı olan *Apis mellifera*'nın ürünleri olarak, bal, propolis, polen, arı sütü, arı ekmeği gibi ürünler muhtelif tedavi veya iyilik hali devamı için kullanılmaktadır.<sup>1</sup>

Arı ürünlerinin kronik inflamasyon üzerindeki etkinliğine yönelik yapılan çalışmalar, literatürde henüz sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle arı ürünlerinin kronik inflamasyonda etkinliği olduğunu göstermekle birlikte, hem tüm arı ürünlerini kapsamaması, hem de yüzeysel cilt dokusu gibi lokal anti-inflamatuar araştırmaları olması nedeniyle, yeterli kanıt seviyesi oluşturmamaktadır.

Yaptığımız bu çalışmamızda, literatürde ilk defa olmak üzere, kronik inflamasyon oluşturulmuş ratlarda, oral gavaj yöntemi ile uygulanacak arı ürünlerinden bal, propolis, arı sütü, polen ve arı ekmeğinin anti inflamatuvar etkinliği araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla cotton- pellet yöntemi ile oluşturulmuş kronik inflamasyon sonrası verilen arı ürünlerinin anti-inflamatuar etkinlikleri hem lokal granülom üzerinden, hem de serum pro ve anti-inflamatuar sitokin düzeyleri (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1ra, IL-4 ve IL-10) ölçülerek, oral gavaj yöntemi ile uygulanan arı ürünlerinin lokal ve sistemik anti-inflamatuar etkinlikleri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır.

Arı ürünlerinin anti-inflamatuar etkinliklerinin tespit edilmesi ile insan üzerinde yapılacak çalışmalara imkân tanınacak, böylece yıllardan beri geleneksel olarak kullanılmakta olan arı ürünlerinin bilimsel, kanıta dayalı etkinlikleri ortaya konulması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Arı Ürünleri

Bu çalışmamızda anti-inflamatuvar etkinliği araştırılan arı ürünleri bal, propolis, polen, arı ekmeği ve arı sütü'dür.

#### 2.1.1. Bal

Bal, *Apis mellifera* cinsi bal arılarının, çiçek ya da bitkilerin canlı kısımlarından salgılanan nektarı ve bitki üzerinde yaşayan bazı böceklerin, bitkilerin canlı kısımlarından yararlanarak salgıladığı tali maddeleri toplayarak, vücutlarında değiştirip petek gözlerine depo ettikleri tatlı bir ürün olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup>

##### 2.1.1.1. Balın Yapısı ve Özellikleri

Balın yapısında 200'e yakın bileşen bulunmaktadır. Balın içeriği aminoasitler, vitaminler, mineraller, organik asitler, flavonoidler ve fenolik asitler açısından oldukça zengin olduğundan hem besleyici hem de birçok hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici özellik göstermektedir.<sup>3,4</sup> Yine bileşiminde yer alan çeşitli enzimler sayesinde sindirimi de kolay olan bal, tüm bu özellikleriyle tam bir fonksiyonel gıda olma özelliği taşımaktadır.

Balın bileşimi, nektarın alındığı çiçeklerin türüne, iklim koşullarına ve bal arısının cinsi ve yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama olarak balın bileşimi Tablo 1'de görülmektedir.<sup>5</sup> Tablo 1'de de görüldüğü gibi, balın %17,1'lik bölümünü su oluştururken, kalanını ise büyük oranda glukoz, fruktoz, maltoz ve sakkaroz olmak üzere şekerler oluşturur. Balın içeriğinde ayrıca protein, B grubu vitaminleri ve C vitamini ile çeşitli mineraller de bulunmaktadır.<sup>6</sup> Bal, içerdiği çeşitli organik asitler bakımından (başta glukonik asit olmak üzere bütirik, asetik, laktik, formik, süksinik, sitrik, malik ve okzalik

asit) asidik bir gıdadır ve ortalama olarak asitliği %0.57 (%0.017–1.17); pH'sı ise 3,9 (3,4 – 6,1)'dir.<sup>6</sup>

**Tablo 1.** Balın bileşenleri

Bileşim maddeleri	Ortalama miktarı (g/100 g)	Bileşim maddeleri	Ortalama miktarı (mg/100 g)
Su	17.10	Riboflavin (B2)	0.04
Fruktoz	38.50	B6 vitamini	0.02
Glukoz	31.00	Potasyum	52.00
Maltoz	7.20	Kalsiyum	6.00
Sakkaroz	1.50	Sodyum	4.00
Diğer karbonhidratlar	4.00	Fosfor	4.00
Toplam Protein	0.30	Magnezyum	2.00
Kül	0.20	Selenyum	0.80
C vitamini	0.50 mg	Demir	0.42
Niasin	0.12 mg	Manganez	0.08
Pantotenik asit	0.07 mg	Bakır	0.04
Kalori (kkal.)	304		

Bal, arıların nektar topladığı kaynağa göre çiçek balı ve salgı balı olarak iki ana gruba ayrılır. Balın kaynağı bitki çiçeklerinin nektarı olursa bu bal çeşidi “çiçek balı” olarak adlandırılır ve başlıca çeşitleri; yonca, ıhlamur, turunçgil, kekik, pamuk ve akasya ballarıdır. Eğer bal bitkilerin veya bitki üzerinde yaşayan böceklerin salgısından elde edilirse, bu bal çeşidi “salgı balı” olarak adlandırılır ve salgı balının tipik örneklerini meşe, çam, köknar ve yaprak balları temsil eder.<sup>7,8</sup> Çiçek ve salgı balının yüzde bileşim değerleri Tablo 2’de karşılaştırılmıştır.

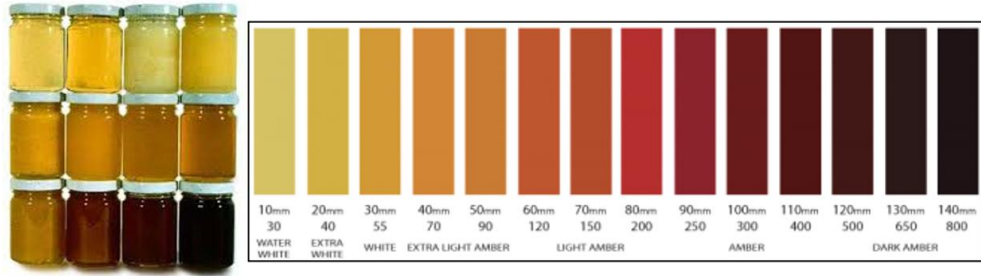
**Tablo 2.** Çiçek balı ve salgı balının içeriklerinin karşılaştırılması

	Çiçek Balı		Salgı Balı	
	Ortalama	Min-Max	Ortalama	Min-Max
Su	17.2	15-20	16.3	15-20
Monosakkaritler				
Fruktoz	38.2	30-45	31.8	28-40
Glukoz	31.3	24-40	26.1	19-32
Disakkaritler				
Sukroz	0.7	0.1-4.8	0.5	0.1-4.7
Diğerleri	5.0	2.0-8.0	4.0	1-6
Trisakkaritler				
Melezitoz	<0.1		4.0	0.3-22.0
Eritoz	0.8	0.5-6	1.0	0.1-6.0
Tanımlanamayan Oligosakkaritler	3.1	0.5-1	10.1	0.1-6.0
Mineraller	0.2	0.1-0.5	0.9	0.6-2.0
Aminoasitler	0.3	0.2-0.4	0.6	0.4-0.7
Asitler	0.5	0.2-0.8	1.1	0.8-1.5
pH değeri	3.9	3.5-4.5	5.2	4.5-6.5

### 2.1.1.2. Balın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bal, içerdiği yüksek miktardaki şeker sebebiyle viskozitesi yüksek bir gıdadır. Sıcaklık artışı balın viskozitesini azaltırken; kuru madde konsantrasyonu arttıkça bal viskozitesinin arttığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Bal rengi, Pfund skalası (Şekil 1) ölçüt alınarak derecelendirilmektedir.<sup>10</sup> Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı, bal renginin Pfund değeri eğer 8 mm'den düşük ise "su beyaz", 9-17 mm ise "ekstra beyaz", 18-34 mm ise "beyaz", 35-50 mm ise "ekstra açık amber", 51-85 mm ise "açık amber", 86-114 mm ise "amber" ve 114 mm'den büyük bir değer ise "koyu amber" renk olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>4</sup>



Şekil 1. Bal renginin Pfund skalası

Balın içeriğinde bulunan polifenoller, flavonoidler, terpenler ve karotenoidler gibi bileşikler gözle görülür ışığı absorbe ederek balın kendine özgü rengini oluşturur.<sup>11</sup> Koyu renkli bir bal açık renkli bir bala oranla içerdiği mineraller, fenolik madde türevleri ve flavonoidler bakımından daha zengin içeriğe sahiptir.<sup>12,13</sup>

Bir baldaki fruktoz/glikoz ve glikoz/su oranları, balda kristalizasyon başlamasına kadar geçen süreyi kısaltıp uzatabilmektedir. Fruktoz/glikoz oranı 1.33`den yüksek olan bir balda kristalizasyon uzun süre gerçekleşmezken; fruktoz/glikoz oranı 1.11 değerinden düşük olan başka bir bal örneğinde kristalizasyon daha hızlı gerçekleşmektedir. Bir bal örneğinde, glikoz/su oranı 1.7`nin altında olduğunda balın kristalizasyon hızının azaldığı; 2.0 değerinin üstünde olduğunda ise kristalizasyon hızının artarak balın tamamen kristalize olmasına sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Balın protein miktarının düşük olmasına karşın, 11 ila 21 farklı aminoasidi bileşiminde bulundurması ile aminoasitler açısından zengin bir gıda olduğu bildirilmiştir. Aminoasit bileşiminin %80-90 kadarının, arının nektarı bala dönüştürürken salgıladığı sıvıda ve toplanan nektarlarda bulunan prolin aminoasidi olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle prolin içeriği balın kalitesi ve bala yapılan sahtecilik hakkında değerlendirme yapılmasında kullanılan temel kriterlerden birisi olup Bal Tebliği`ne göre balın prolin aminoasidi içeriği 300 mg/kg`dan daha az olmamalıdır.<sup>4,15</sup> Bal Tebliği`ne (2012/58) göre balın sahip olması gereken özellikleri Tablo 3`de verilmiştir.<sup>15</sup>

**Tablo 3.** Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken özellikleri

Özellik (100 g balda)	Çiçek balı	Salgı balı	Karışım
Su (en fazla, g)	20	20	20
Sakkaroz (en fazla, g)	5-10	5-10	5-10
Fruktoz + glikoz (en az, g)	60	45	45
Suda çözünmeyen madde (en fazla, g)	0.1	0.1	0.1
Serbest asitlik (en fazla, meq/kg)	50	50	50
Diastaz sayısı (en az)	8	8	8
HMF (en fazla, ppm)	40	40	40
Prolin miktarı (en az, ppm)	300	300	300
Naftalin miktarı (en fazla, ppb)	10	10	10

Bal doğal enzimler bakımından oldukça zengin bir gıda maddesidir. Balın bileşiminde bulunan başlıca enzimler; diastaz, invertaz ve  $\beta$ -glikozidazdır. Nektar ve arı kaynaklı bir enzim olan diastaz enzimleri ısıl işlem ve depolama sırasında inaktive olduğundan balın tazeliğinin değerlendirilmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır.<sup>16</sup>

### 2.1.2. Propolis

Propolis yunanca kökenli bir kelimedir ve kelime aslında tek başına dahi arıların propolisi ne amaçla ve ne şekilde kullandığını bize ipucu vermektedir. “Pro” Yunanca ön veya savunma, “polis” ise şehir anlamına gelmektedir.<sup>17</sup> Arılar kovanlarına yani şehirlerine girmeden önce bu maddenin (propolis) kaplı olduğu kanaldan geçmek zorundadır. Arı, propolis kaplı kanaldan sürünerek kovana doğru ilerlerken temizlenir ve hijyenik hale gelir. Bu sayede arılar, hem kovanın hijyenini korumuş hem de kovan için kendilerini hijyenik hale getirmiş olurlar.<sup>18</sup> Arıların yaşam şekillerini gözlemleyerek arı ürünlerini keşfetmiş eski uygarlıklar, propolisin de bu tedavi gücünü günlük yaşamlarında karşılaştıkları rahatsızları hafifletmek ve tedavi etmek için kullanmışlar, propolisin etkilerinden faydalanmaya çalışmışlardır.

### 2.1.2.1. Propolisin Kısa Tarihi

Propolis, tarihin en eski dönemlerinden beri insanlar tarafından tedavi gücü olduğu düşünülerek çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve halen günümüzde de tedavi amaçlı olarak ya da iyilik halini devamını sağlamak amaçlı kullanılmakta olan bir arı ürünüdür.

Propolisin geleneksel ilaç olarak kullanımını en az milattan önce 300`lü yıllara kadar dayanmaktadır.<sup>19</sup> Ancak tarihi kayıtlar propolisin çok daha eski dönemlerde mısırlılar, persler, romalılar tarafından da bilinip kullanıldığına dair bizlere bilgi vermektedir.<sup>20</sup>

Eski mısırlılar propolis yapan arı figürlerini vazo ve diğer süs eşyalarına işlemişler ve birçok rahatsızlığı hafifletmek maksadıyla kullanmışlardır.<sup>21</sup> Hatta mısırlıların mumlayama maddesi olarak propolisi kullandıkları bilinmektedir. Arıların kovanlarına saldıran istilacılara ait dışarı taşıyamadıkları ölü bedenlerini propolis ve balmumu kullanarak mumlalayıp sakladıklarını gözlemleyen mısırlılar bunu kendi mumyalama tekniğine de geçirmişlerdir.<sup>22</sup> Böylece arılar, propolis sayesinde kovan içinde ölmüş istilacı canlıların bedeninin ayrışmasından kaynaklı oluşabilecek enfeksiyonların yayılma riskinden korunmaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Eski tarihlerdeki propolis uygulamalarından bazı örnekler

Tıbbi kullanımını milattan öncelere dayanan propolis, yıllar sonra da değerini kaybetmedi. 1600 yılların başında İngiliz farmakopesi “London pharmacopoeias” ilk kez

propolisi resmi bir ilaç olarak listelenmiştir. Özellikle, antibakteriyel etkinliği nedeniyle Avrupa’da propolis 17. ve 20. yüzyıllar arasında çok popüler hale gelmiştir.<sup>17</sup> On dokuzuncu yüzyılda birinci ve ikinci dünya savaşlarında, yara enfeksiyonunu azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için ilk yardım uygulamasında Sovyetler Birliği tarafından propolis kullanıldığı bilinmektedir. Bu yüzden propolis “Rus Penisilini” olarak da adlandırılmaktadır.<sup>18</sup> Daha sonraları, 1970’li yıllarda “Dr. Propolis” olarak tanınan Danimarkalı Biyolog Dr. Karl Lund Aagaard, 50.000 İskandinav hastası üzerinde yaptığı çalışmada, propolisin tedavideki etkinliğini ve neredeyse hiçbir yan etki yaratmadığı gerçeğini kanıtlayan sonuçlar elde etmiştir.<sup>18</sup>

Günümüzde ise, diğer arı ürünleri gibi propolise de ilgi artmış ve propolisin iyilik halini korumak ve tedavi amaçlı olarak kullanımını güçlendirmek adına, hem de ilaç sektörüne propolis kaynaklı özel etken maddeler kazandırabilme fikriyle araştırmalar yoğunlaşmaya başlamıştır. Şu an propolis üstünde yapılan çalışmalar çok yeni olsa da, içeriğinin zenginliği göz önüne alındığında özellikle “sağlıklı yaşam” açısından gelecekte de hayatımızda önemli bir yere sahip olacağı öngörülebilir.

### **2.1.2.2. Propolisin Yapı ve Özellikleri**

Propolis, işçi arıların çeşitli bitkilerin yaprak, tomurcuk, kabuk ve benzeri bölgelerinden topladığı, reçineli ve mum kıvamında, yapışkan, güçlü güzel kokuya sahip ve suda erimeyen bir maddedir<sup>23</sup>.

Propolis ortam ısısına göre de çeşitli fiziksel farklılığa sahip olabilmektedir. Doğal yapısı sert ve kırılğan haldeyken; ısı arttığında yumuşayıp esnek ve sakızimsı bir hal almaktadır.<sup>24</sup> Düşük sıcaklıkta, 10 °C altında kırılğan ve sert bir yapıya sahip olan propolis, sıcaklık 15-25 °C’ye geldiğinde elastik mumsu bir kıvama sahip olmakta; 30-40 °C arasında yumuşak yapışkan bir hal almakta ve 80 °C’de ise kısmen erimektedir.<sup>25</sup>

Propolisin kimyasal içeriği de oldukça zengindir. Öyle ki 300'den fazla bileşen tespit edilmiştir. Toplanmış propolis içeriğinin, bu kadar zengin olmasında bal arılarının tükürük sıvısı da önemli rol oynamaktadır. Bunun sebebi, tükürük sıvılarında bulunan 13-glikosidaz enzimidir. Propolis toplama aşamasında arılar, topladıkları propolisi tükürük sıvılarıyla kaplarlar. Tükürükte bulunan 13-glikosidaz enzimi, flavonoid glikozitleri hidrolize ederek flavonoid aglikonlara dönüştürürler.<sup>26</sup>

Genel olarak bakılırsa propolis, %50 oranında reçine, %30 oranında balmumu, %10 oranında yağ, %5 oranında polen ve %5 oranında vitamin, mineral ve basit şeker içerir.<sup>27</sup> Reçineden oluşan %50'lik kısım; terpenler, polisakkaritler, kafeik asit gibi maddeler içerirken; %30'luk kısmı oluşturan balmumu ise yağ asitleri, B vitaminleri, C ve E vitaminleri içerir.<sup>25</sup> Propolis bileşimi araştırılırken üstünde en çok çalışma yapılan kısım olan flavonoidler, propolisin biyolojik aktivitesinden büyük ölçüde sorumludur ve organik kısmın en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Bu kısım pinosembrin, pinostrobin, kuerasetin gibi maddeleri içerir. Propolisin içerdiği flavon ve flavonoidler propolise antiviral, antibakteriyel ve antifungal özellikler kazandıran maddelerdir. Tablo 4'de, propolisin genel bileşenleri ve yüzdeleri miktarları yer verilmiştir.<sup>25</sup>

**Tablo 4.** Propolisin bileşenleri ve içerdiği maddeler

Bileşik	İçerdiği Bileşenler	Miktar (%)
Reçineler	Flavonoidler, fenolik asit ve esterleri	45-55
Mumlar	Balmumu	23-35
Lipidler	Yağ asitleri (%49,09), steroller, hidrokarbonlar ve uzun zincirli alkoller (%50,91)	60
Polen	Proteinler	5
Mineral maddeler ve diğer organik bileşikler	Kalsiyum, magnezyum, iyot, çinko, potasyum, mangan, kobalt, bakır, nikel, kurşun, demir, molibden, benzoik asit, Vitamin A, B1, B2, B3, B6, C, E, biotin, glikoz, fruktoz ve sakkaroz gibi şekerler	5

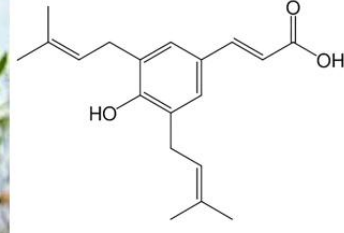
Propoliste tespit edilen bu bileşenlerin adet olarak bileşik sayıları ise Tablo 5’de sunulmuştur.<sup>28</sup>

**Tablo 5.** Propoliste belirlenen bileşik grupları ve sayıları.

Tanımlanan Bileşikler	Bileşik Sayısı	Tanımlanan Bileşikler	Bileşik Sayısı
Flavanoidler	38	Alkoller, ketonlar, fenoller	8
Hidroksiflavonlar	27	Heteroaromatik bileşikler	12
Hidroksiflavononlar	11	Terpen, sekuterpen ve türevleri	7
Aminoasitler	24	Alifatik hidrokarbonlar	6
Benzoik Asit ve Türevleri	12	Sekuterpen ve triterpen hidrokarbonlar	11
Asitler	8	Steroller ve steroid hidrokarbonlar	6
Esterler	4	Mineraller	22
Benzaldehit Türevleri	2	Şeker	7

Propolisin bileşimi, kavak ağacı (*Populus spp.*), huş ağacı (*Betula alba*), kayın (*Fagus sylvatica*), beyaz çiçekli atkestanesi (*Aesculus hippocastanum*), kızılâğaç (*Alnus glutinosa*) ve bunun gibi çeşitli kozalaklı ağaçların tomurcuk, dal ve yapraklarından işçi arılar tarafından elde edilmektedir. Bu sebeple, oluşan propolisin bileşimi ve zenginliği işçi arıların propolisi üretirken faydalandığı bitki kaynağı ve çeşitliğine bağlı olarak değişebilmektedir.<sup>29</sup>

Örnek vermek gerekirse, Brezilya yeşil propolisinde yer alan Artepillin C (ArtC), bu propolise özel anti-inflamatuar etkinliği kanıtlanmış bir bileşendir ve bu propolise yeşil rengini veren *Baccharis dracunculifolia* bitkisinden köken alır (Şekil 3).<sup>30</sup> Propolisin bileşimine coğrafik bölge, iklim, mevsim ve toplanma zamanı da etkilemekte ve bileşimin farklılık göstermesine sebep olmaktadır.<sup>31</sup>



Artepillin C (ArtC)

Şekil 3. Baccharis dracunculifolia bitkisi ve Artepillin C (ArtC) kimyasal yapısı

Yine propolis, kaynağına ve yaşına bağlı olarak sarıdan yeşile; kırmızıdan koyu kahverengine kadar değişik renklerde olabilir.<sup>32,33</sup> Örnek vermek gerekirse, Brezilya kırmızı propolisi ve Brezilya yeşil propolisi arasındaki fark tamamen işçi arıların seçtiği bitkisel kaynakların farklılığından kaynaklanmakta; Brezilya kırmızı propolisinde *Dalbergia ecastophyllum* ve Brezilya yeşil propolisinde ise *Baccharis dracunculifolia* bitkisi arılar tarafından farklı kaynaklar olarak kullanılmaktadır.<sup>34</sup> Tablo 6’da propolisin temel bileşenlerinin, köken aldığı bitkisel kaynaklara ve coğrafi bölgelere göre nasıl değiştiği görülmektedir.<sup>35</sup>

Tablo 6. Propolisin bileşenlerinin köken aldıkları coğrafi ve bitkisel kaynaklar

Propolis türü	Coğrafi Bölge	Bitkisel Kaynaklar	Temel Bileşenler
Kavak tipi	Avrupa, Kuzey Amerika, Asya’nın tropik olmayan bölgeleri, Yeni Zelanda, Çin	<i>Aigeiros</i> familyasına ait <i>Populus</i> türleri	Flavonlar ve flavanonlar (pinocembrin, pinobanksin, pinobanksin-3-O-asetat, krizin, galangin), sinnamik asitler (kafeik asit) ve türevleri
Brezilya yeşil propolisi	Brezilya	<i>Baccharis</i> türleri	Prenile p-kumarik asitler ve diterpenik asitler ile prenile asetofenonlar
Huş ağacı kaynaklı propolis	Rusya	<i>Betula verrucosa</i> <i>Ehrh.</i>	Flavanonlar ve flavonoller (asasetin, apigenin, ermanin, kaemferid, asetoksibetulenol)
Kırmızı propolis	Küba, Brezilya, Meksika	<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	İzoflavonoidler (izoflavanlar, terokarpanlar)
Akdeniz propolisi	Sicilya, Yunanistan, Girit Adası, Malta	<i>Cupressaceae</i>	Diterpenler, antrakinonlar
Clusia çiçeği kaynaklı propolis	Küba, Venezuela	<i>Clusia</i>	Poliprenile benzofenonlar

Aynı şekilde ülkemizin çeşitli bölgelerinde de, arıların topladığı propolisin kimyasal bileşimi ve içeriği bölgenin bitki örtüsünden kaynaklı olarak farklılık göstermektedir. Tablo 7’de Erzurum Gümüşhane ve Trabzon’da bal arılarının elde ettiği propolisin kimyasal bileşimi yer almaktadır.<sup>36</sup>

**Tablo 7.** Ülkemizdeki farklı illerdeki propolis çeşitlerinin bileşenleri

	Erzurum (%)	Gümüşhane (%)	Trabzon (%)
Alkol	21.73	11.30	15.03
Alifatik asitler	1.96	0.98	3.10
Aminoasitler	4.46	-	-
Aromatik asit esterleri	31.86	5.52	5.12
Aromatik asitler	1.32	2.18	3.35
Aromatik aldehydler	2.24	1.05	0.95
Flavonoidler	4.72	50.55	43.55
Ketonlar	8.19	11.11	21.30
Diğerleri	20.21	13.31	7.87
Terpenoidler	3.31	Çok düşük	Çok düşük

### 2.1.2.3. Propolisin Başlıca Kullanım Alanları

Propolis içeriği her geçen gün daha iyi anlaşıldıkça ve üstündeki çalışmalar ilerledikçe sağlık sektöründen kozmetik sektörüne kadar daha birçok alanda kullanımının yaygınlaşacağı aşikârdır.

Günümüzde propolis çoğunlukla şu alanlarla sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>37</sup>

#### 2.1.2.3.1. Tıp ve Eczacılık Alanında Kullanımı

Antimikrobiyal özelliği sayesinde, özellikle bakterilerin, virüslerin, mantarların birçoğuna karşı öldürücü, yapılarını bozucu ya da gelişimlerini engelleyici etkilere sahip olduğu için, bazı bakteriyel, virütik ve mantar kökenli enfeksiyon hastalıklarında kullanılabilir. Metabolizmanın genel çalışma sistemi ve endokrin bezlerinin çalışmalarının düzenlenmesinde, içerdiği esansiyel yağ asitleri sayesinde lokal

anestezide, antitümör etkisi nedeniyle özellikle akciğer kanserlerinde, hastalık sonrası halsizliğin ve yorgunluğun giderilmesinde, doku ve hücrelerin formasyonunu düzenlemede, antiromatik özelliği nedeniyle romatizmal hastalıkların tedavisinde, bağışıklık sistemini düzenlenmesinde hastalıklara karşı vücut direncini arttırmakta kullanılır. Propolisin mikroorganizma gruplarına karşı etkisi Tablo 8’de listelenmiştir.<sup>38</sup>

**Tablo 8.** Propolisin mikroorganizma gruplarına karşı etkisi

Antimikrobiyal Etki	Hedef Organizma
Bakterisidal etki	Bacillus larvaları Bacillus subtilis ve diğ. Staphylococcus türleri Staphylococcus aureus Streptococcus Streptomyces Saccharomyces cerevisiae Escherichia coli Salmonella ve Shigella Anaerobik suşlar Klebsiella pneumoniae
Fungisidal etki	Candida albicans Aspergillus niger Botrytis cinerea Ascospaera apis Plasmopara viticola
Antiviral etki	Herpes Patates virüsü İnfluenza
Nematodisidal etki	Ascaris suum

Propolisin antimikrobiyal aktivitesini konu alan bazı çalışmalarda, propolisin yalnızca gram pozitif bakteri ve bazı funguslara karşı aktif olduğu,<sup>33</sup> bir diğerinde ise gram negatif bakterilere karşı ise aktivitesinin zayıf olduğu belirtilmiştir.<sup>39</sup>

Antiinflamatuvar etkinliği sayesinde hem akut hem de kronik safhalarda kullanılabilir, düşük maliyetli ve potansiyel bir anti-inflamatuvar ajandır.<sup>40</sup> Fareler ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, propolisin hidroalkolik solüsyonları topikal

olarak, enjeksiyonla ve de oral uygulamayı takiben antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.<sup>33</sup> Propoliste birçok anti-inflamatuvar madde bulunur. Anti-inflamatuvar yönü güçlü olan bu maddelerden en önemlileri; kafeik asit, kuersetin, naringenin ve kafeik asit fenil ester (CAPE)'dir.<sup>41</sup>

Bu önemli bileşikler, makrofajlar tarafından prostaglandin ve lökotrien sentezinin baskılanmasına katkıda bulunur ve miyeloperoksidaz aktivitesi, NADPH-oksidad, ornitin dekarboksilaz ve tirozin-protein-kinaz üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir.<sup>42</sup> Yine propoliste bulunan salisilik asit, apigenin, ferulik asit ve galangin de anti-inflamatuvar etkilere sahiptir.<sup>43</sup>

Antikansorejen etkinliği sayesinde de, propolis yine göz doldurmaktadır. Baş ve boyun, beyin ve omurilik, kan, cilt, meme, pankreas, karaciğer, kolon, prostat, böbrek ve mesane kanserleri gibi daha birçok kanser türüne karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.<sup>44</sup> Yapısında bulunan birçok farklı bileşenin antitümör etkisi incelendiğinde bunun sebebinin apoptoz, hücre döngüsü tutukluğu ve metabolik yollara müdahalesi sonucunda tümör oluşumunu engelleyici rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>45</sup>

#### **2.1.2.3.2. Propolisin Gıda Sanayinde Kullanımı**

Sürekli artan dünya nüfusu karşısında gıda temini ve gıdaya ulaşım zorlaşmaktadır. Bu yüzden, gıdaların depolanma ve taşınması esnasında içerik kalitesinin korunup; marketlerde yerini aldıktan sonra raf ömrünün uzun olabilmesi günümüzde çok önemlidir. Gıda bozulmasını engellemek adına “gıda katkı maddesi” olarak kullanılan birçok kimyasal madde, uzun süreçte insan sağlığına zarar verebilmekte, tüketimi sonucu birçok yan etkiyi hatta psikolojik sorunları ortaya çıkarabilmektedir.<sup>46</sup> Bu tarz yan etkilerin ortaya çıkması, gıda üreticilerini doğal ve yan etkisiz “koruyucu madde” arayışına itmiştir.

Bu konuda yapılan bir çalışmada propolis, arı sütü ve bal ile muamele edilen taze sığır, tavuk, domuz eti ve balık filetolarında oksidatif bozulmanın yavaşladığı gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin balın, özellikle de propolis ve arı sütünün antioksidan aktivitesi olduğu tespit edilmiştir.<sup>47</sup> Marinasyon sırasında işlenmemiş tavuk etlerine propolis uygulandığında mikrobiyal gelişimi engellediği, işlenmiş etlerde ise toplam uçucu nitrojen (TVBN) içeriğini ve TBA değerlerini azalttığı gözlemlenmiştir.<sup>48</sup>

Propolis hem antibakteriyel ve hem de antioksidan özelliği sayesinde, gıdaların çürümesini ve bozulmasını engelleyici role sahiptir. Bu özellikleri ile günümüz gıda sanayisinde “doğal koruyucu madde” olarak yerini almaya başlamıştır.

#### **2.1.2.3.3. Propolisin Diğer Kullanım Alanları**

Propolisin tarım alanında, çimlenme engelleyici olması nedeniyle yumrulu bitkilerin saklanması kullanılır. Mobilya sanayinde ise cila işlerinde kullanılır.

Kozmetik sektöründe, kozmetik ürünlerin içeriğinde, gün geçtikçe artan oranlarda propolis kullanılmaktadır. Özellikle propolisle birlikte çeşitli bitki ekstraktları, diğer arı ürünleri (bal, arı sütü vb.) ve E vitamini bir araya getirilerek, bu tarz özel karışımlarla pozitif etkisi yüksek kozmetik ürünler üretilmektedir. Propolis kullanılarak oluşturulmuş bu karışımlar cildi besleyici, temizleyici ve onarıcı olarak krem, süt ve pomatların içeriğinde yer almaktadır.

Veterinerlikte propolis, evcil hayvanların ayak ve deri problemlerinin çözümünde, endometritisin tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

#### **2.1.2.4. Propolis Ekstraksiyonu (ztleme)**

Ekstraksiyon, belli bir sıcaklık ve basınç altında başta alkol, su ya da başka bir çözücü kullanılarak organik veya inorganik maddelerin içeriğinde yer alan bileşenlerin saflaştırılması, ayrıştırılması veya kararlılığının ve etkisinin arttırılması işlemidir.

Günümüzde, birçok bileşenden oluşan propolis için de farklı çözücüler kullanılarak; farklı içeriğe sahip çeşitli özütleri hazırlanabilmektedir. Propolis özütü hazırlanırken çözücü madde olarak su, etil alkol ve yağ kullanılmaktadır.

Ekstraksiyonda en çok tercih edilen çözücü olan “etanol” kullanılarak hazırlanmış propolis özütleri, biyolojik açıdan aktif bileşiklerce çok zengindir.<sup>49</sup> Su kullanılarak hazırlanmış sulu propolis özütü, etil alkollü propolis özütüne oranla fenolik bileşik miktarı açısından 10 kat daha fakir kalmaktadır. Çoğunlukla, biyolojik açıdan aktif maddelerin suda çözünürlüğünün düşük olması, fenolik madde zenginliği açısından iki özüt arasındaki bu ciddi farklılığa sebep olmaktadır.<sup>50,51</sup> Aynı şekilde yağda biyolojik açıdan aktif maddelerin çözünürlüğü sudaki çözünürlüğe benzer olarak düşüktür ve yağ kullanılarak hazırlanmış propolis özütleri de en az sulu propolis özütleri kadar fenolik madde açısından zayıftır.<sup>52</sup>

Etil alkol kullanılarak hazırlanmış (etanolik) propolis özütünün, etanol kullanılmadan hazırlanmış (etanolsüz) diğer propolis özütlerine karşı belirttiğimiz artıları olmasına karşın, yine literatürde etanolsüz propolis özütleri ve bunların ana bileşiklerinin; etanolik özütlerle kıyasla “daha yüksek farmakolojik aktiviteye sahip olduğuna” dair bilgiler de mevcuttur.<sup>53</sup>

Örneğin; suda hazırlanmış propolis özütü, etil alkolde hazırlanmış propolis özütüyle karşılaştırıldığında, sulu propolis özütünün etanolik özütüne kıyasla serbest radikallerin oluşumunu daha güçlü şekilde baskıladığı görülmüştür.<sup>54</sup> Dikkat çeken verilerden bir başkası ise, propolisin suda çözünür türevleri ve polifenolik bileşiklerinin, tümör hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu önemli ölçüde azaltmasıdır.<sup>55</sup>

### **2.1.3. Polen**

#### **2.1.3.1. Polenin Tarihi**

Mısırlıların tarihte “hayat veren toz” olarak tanımladıkları arı polenini, antik Yunan`da insanlar arıların bacaklarında taşıdıkları balmumundan köken alan polen toprakları olarak düşünüyorlardı. Aristoteles, ünlü kitabı *Historia animalium`da* polene de yer vermiş, polenin sertlik olarak balmumunu andırdığını; ancak arı ekmeği veya sandarac (selvi benzeri küçük *Tetraclinis articulata* ağacından elde edilen bir reçine) olduğunu gözlemlemiştir.<sup>56</sup>

Çin`de, binlerce yıldır arı polenini ilaç olarak kullanmış ve insanlar tarafından tam bir besin kaynağı olarak görülmüştür.<sup>57</sup> “Batı tıbbının babaları” olarak bilinen Hipokrat, Plinius ve Pisagor arı polenin iyileştirici özelliklerine inanmış ve hastalarına sıklıkla reçete etmişlerdir. Latince`de ince un veya toz anlamına gelen polen, ilk olarak 1686`da John Ray tarafından *Historia plantarum`da* kullanılmıştır.

İkinci Dünya Savaşı`ndan sonra arı poleni toplamak için polen tuzaklarının geliştirilip kullanıma geçmesiyle birlikte, büyük ölçekte besin sektöründe yerini almaya başlamıştır.<sup>56,58</sup>

#### **2.1.3.2. Polenin Yapısı ve Özellikleri**

Doğada bitkilerin neslini devam ettirebilmesi için, bitkilerin erkek organlarında meydana gelen ve “polen” adını verdiğimiz üreme üniteleri ile arıların bu polenleri toplayarak işlediği ve kolonide kullandığı “arı poleni” arasında ince bir fark vardır. Çiçekli bitkilerin erkek organlarında meydana gelen üreme ünitelerine polen denir.<sup>59</sup> Arı poleni ise, genç işçi arıların bitkilerden topladıkları bu saf poleni bir miktar tükürük sıvısı ile kaplayarak yapışkanlık kazandırıp, pelet (topak) haline getirdikleri halidir. Oluşan bu yeni ürün, “arı ürünü” olarak bilinen arı polenidir.<sup>60</sup>

Sabahın erken saatlerinden itibaren polen toplamaya başlayan arılar öncelikle midelerini bal ile doldurup kovandan ayrılırlar. Çiçekleri gezen bal arısı, sert vücut kıllarına yapışan poleni orta bacaklarında yer alan fırçalar aracılığıyla toplar ve tükürük salgısıyla nemlendirerek polenlerin birbirine yapışmasını sağlar ve yine orta bacakları yardımıyla arka bacaklarındaki polen sepetine (korbikula) yerleştirir.<sup>61,62</sup>

Arıların topladıkları polenler ile insanların topladıkları polenlerin içeriklerinin karşılaştırılması Tablo 9’da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Arıların ve insanların topladıkları polenin içeriklerinin karşılaştırılması

İçerik	Arılarca Toplanan (%)	Elle Toplanan (%)
Su	11	10
Ham protein	21	20
Kül	3	4
Eter ekstraktı (ham yağ)	5	5
İndirgenmiş şeker	26	3
İndirgen olmayan şeker	3	8
Nişasta	3	8
Bilinmeyen kısım	29	43

Polenin işçi arılar tarafından toplanmasının sebebi, koloninin arı sütü üretimi ve yavru yetiştiriciliğinde protein ihtiyacını karşılamaktır<sup>63</sup> ve polen arılar için tek protein kaynağıdır.<sup>64</sup> Bal arılarının yavru yetiştirmesinde ve genç dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesi için gerekli olan protein, lipit, sterol, vitamin ve mineralleri sağlayan tek besin maddesi polendir.<sup>65,66</sup> Örneğin; bir işçi arı, ergin hale gelebilmek için ihtiyaç duyduğu 3.21 mg proteine, yaklaşık 145 mg polen tüketerek ulaşabilmektedir.<sup>61</sup> Ana arı ile ilk üç günlük yaştaki

erkek ve işçi arı larvalarının protein ihtiyaçlarını karşılamak için tükettikleri arı sütünün ana kaynağını polen teşkil etmektedir.<sup>62</sup>

Bal arıları, farklı farklı bitkilerden polen topladıkları için kimyasal kompozisyonu da birbirinden oldukça farklılık gösterir. Bu yüzden, polenin standart bir bileşimini ortaya koymak zordur.<sup>67</sup> Genel olarak bir polenin bileşimi, %7.5 ile %40 arası protein, %15 ile %50 arası şekerden oluşmakta olup %15 ile %50 arası oldukça yüksek miktarlarda nişasta ihtiva etmektedir.<sup>10</sup>

Polende çeşitli vitaminler, 28 farklı mineral, 11 enzim ya da koenzim, 14 yağ asidi, 11 karbonhidrat bulunur ve kalori açısından düşüktür. Polen, bal arısı larvalarının gelişimi için son derece önemli bir yeri olan B vitaminlerince (B1, B2, B3, B5, B6) zengindir ve polenin, vitamin C, A, E, folik asit, rutin, karotenoidler, biotin, riboflavin, niasin, HGH (insan büyüme hormonu) ve gonadotropin içerdiği de saptanmıştır.<sup>68</sup>

Polende, arginin, histidin, lösin, isolösin, lisin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin gibi esansiyel aminoasitler bulunur. Ayrıca prolin, glisin ve serin gibi esansiyel olmayan ama gelişmeyi olumlu yönde etkileyen aminoasitler de mevcuttur.<sup>61</sup> Polenin bileşiminde bulunan başlıca aminoasitler Tablo 10'da sunulmuştur.<sup>69</sup>

**Tablo 10.** Polenin bileşenleri

Bileşen	Değer
Enerji	2.46 Kcal/g
Protein	%23.7
Karbonhidrat	%27
Lipit	%4.8
Fosfor	%0.53
Potasyum	%0.58
Sodyum	%0.044
Kalsiyum	%0.225
Magnezyum	%0.148
Çinko	87 ppm
Bakır	14 ppm
Demir	140 ppm
Nikel	4.5 ppm
Tiamin	9.4 ppm
Niasin	157 ppm
Riboflavin	18.6 ppm
Pridoksin	9 ppm
Pantotenat	28 ppm
Folik Asit	5.2 ppm
Biotin	0.32 ppm
Vitamin C	350 ppm
Karoten	95 ppm
Vitamin E	14 ppm
Arginin	%5.3
Histidin	%2.5
Isolösin	%5.1
Lösin	%7.1
Lisin	%6.4
Metiyonin	%1.9
Fenilalanin	%4.1
Treonin	%4.1
Triptofan	%1.4
Valin	%5.8

#### 2.1.4. Arı Ekmeği (Perga)

Temel maddesi polen olan bir başka arı ürünü de “perga” olarak da bilinen arı ekmeğidir. İşçi arıların kovana getirdikleri polen yüklerinin arılarca kullanılabilmesi için fermantasyon sürecinden geçmesi gerekir. Petek gözlerine depolanmış polenler, işçi arılarca sıkıştırılarak üzerine bir miktar sindirim içeriği ve bal eklenir ve petekler balmumu ile kapatılır.<sup>70</sup> Petek gözlerine bu şekilde depolanan polenler, sindirim

enzimleriyle gelen mikroorganizmaların da etkisiyle yaklaşık iki hafta sürecinde fermantasyonunu tamamlar ve olgunlaşır arı tüketimine uygun hale gelir.<sup>60,70</sup> Böylece petek gözlerinde depolanan ve fermantasyona uğrayan polenler, ‘arı ekmeği’ ya da ‘perga’ olarak adlandırılmaktadır.<sup>71</sup>

Arı ekmeğinin bileşiminde ortalama olarak %20–22 arası protein, %24–35 arası karbonhidrat, %1.6 lipid, %2.43 mineral, %3.5 laktik asit, %35 şeker ve %1.6 yağ bulunur.<sup>72,73</sup> Arı ekmeği bileşiminde esansiyel aminoasitler olan; arjinin, izolösin, histidin, lösin, metiyonin, fenilalanin, lisin, trionin, triptofan ve valin ile birlikte, karbonhidratlar, yağ asitleri, vitaminler (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B10, B11, B12, E, D, K, C, F), özellikle P vitamini (Rutin), provitamin A (Karoten), çeşitli mineraller ve oligoelementler (özellikle potasyum ve demir, Ca, Cl, Co, Cu, Fe, I, Mg, Mn, Na, Ni, P, Se, Si, S, Zn), basit şekerler, uçucu yağlar, enzimler, pigmentler, fitohormonlar ve diğer biyolojik olarak aktif doğal maddeler içerir.<sup>74,75</sup>

#### **2.1.4.1. Arı Ekmeği ile Polenin farkları**

Arı ekmeği, polenden farklı olarak özel enzimlerce fermente edilir ve bu sayede içerisindeki mineraller daha yararlı bir duruma gelir. Böylece, polene göre en az üç kat daha yüksek biyoaktif özelliğe sahiptir.<sup>76</sup> Depolama süresince arı ekmeği daha stabildir. Kurutma veya donmaya karşı polene göre çok daha dayanıklıdır.<sup>75</sup> Polen aktivitesi (vitamin ve enzim içeriği) 2 veya 3 aylık depolamadan sonra azalır. Arı ekmeği aktivitesini daha uzun süre korur.<sup>75</sup> Arı ekmeğindeki laktik asit konsantrasyonu polene göre altı kat daha yüksektir ve arı ekmeği polene kıyasla daha yüksek miktarda serbest aminoasit içerir.<sup>70</sup> Arı ekmeğinin etkileri polene benzer olmasına karşın, sindirimi polene oranla çok daha kolaydır.<sup>75,76</sup> Arı ekmeği ve polenin bileşenlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11.** Arı ekmeği ve polenin bileşimlerinin karşılaştırılması

	Polen	Arı Ekmeği
Proteinler	%24.06	%20.30–21.70
Yağlar	%3.33	%0.67–1.58
Karbonhidratlar	%18.50	%24.40–34.80
Laktik Asit	%0.56	%3.06–3.20
pH	6.3	4.3

### 2.1.5. Arı Sütü

Arı sütü, 5-15 günlük genç işçi arıların (*Apis mellifera* L.) boğaz bezleri (hipofarengeal) ve üst çene (mandibular) bezlerinden salgıladığı ve ana arı larvalarının temel besinini oluşturan yapışkan bir maddedir.<sup>77</sup> Genç işçi arılar, topladıkları polen ve nektarı sindirim organlarında hazmettikten sonra, baş kısımlarında bulunan yavru gıdası salgı bezlerinden (mandibular ve hipofarengeal) arı sütü salgırlar. Arı sütü henüz salgılanıp ağız boşluğuna verildiğinde süt kıvamındayken; petek gözlerine konulduktan sonra koyulaşır ve krem rengini alır.<sup>78</sup>

#### 2.1.5.1. Arı Sütünün Tarihi

Arı sütü diğer tüm arı ürünlerinde olduğu gibi insanlık tarihinde eski bir geçmiş sahiptir. Tarihte arı sütünün insanlar tarafından keşfi ve kullanımı antik Yunana dayanır. Antik Yunan döneminde “Ambrosia” olarak adlandırılan ve Olympus Tanrılarına sunulan ölümsüzlük yiyeceğinin içerisinde arı sütünün kullanıldığı belirtilmiştir.<sup>79</sup> Tarihçiler, yine antik Yunan döneminde insanların bal peteklerinde yer alan bal ile birlikte larva, propolis, polen ve arı sütünü birlikte taze olarak tükettiklerini rapor etmişlerdir.<sup>80</sup>

Tarihte ilk kez arı sütünün arıların üstündeki önemli rolünü ve kraliçe arının oluşumundaki etkisini keşfeden ise ünlü filozof Aristo`dur. Aristo arı sütünün özellikle

düşünme kapasitesi ve fiziksel gücü artırmada etkili olduğuna inanmış ve okulunda verilen sabah kahvaltılarında özel olarak sadece bal ve arı sütünden oluşan bir yiyecek hazırlatmıştır.<sup>81</sup> Antik mısırdaki da arı sütü özel bir yere sahipti. Kendi döneminde güzelliğiyle ünlü Kleopatra'nın, arı sütünü kozmetik olarak kullandığını ve güzelliğini arı sütüne borçlu olduğunu belirten tarihi kaynaklar bildirilmiştir. Firavunun da arı sütü tükettiği ve bu ürünün antik mısırda güç sembolü olduğu da tarihçiler tarafından yine bildirilenler arasındadır.<sup>81</sup>

Çin'de de arı sütünün önemi antik çağlardan beri anlaşılmış ve geleneksel tıp alanında kullanılmıştır. Çin prenslerinin ömrünün uzun olması için ve ileri yaşlarında cinsel güçlerini korumak amacıyla imparatorluk bahçelerinde özel olarak arı sütü üretilmiş ve kullanılmıştır. 1793 yılında arı sütüne royall jelly ismini ilk kullanan bilim insanı İsviçre'li bilim insanı Huber'dir. 1852 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Langstroth, arı sütünün ilk kimyasal analizlerini yapmış, etkin analizler 1940'lı yıllara kadar mümkün olmamıştır. 1960'lı yıllara gelindiğinde, apiterapinin ünlenmesiyle birlikte, arı sütünün fonksiyonel besin olarak kullanımına başlanmıştır.<sup>82</sup>

#### **2.1.5.2. Arı Sütünün Yapısı ve Özellikleri**

Rengi normalde sarımtırak olup; depolama süresine göre rengi koyulaşmaktadır. Kokusu keskin, tadı ekşimsi ve tatlıdır. Arı sütü suda kısmen çözünebilen, viskoz, jel kıvamında, yoğunluğu 1.1 g/ml ve pH'sı 3.4-4.5 olan bir maddedir.<sup>82</sup>

Arı sütü, su (%50-60), proteinler (%18), karbonhidratlar (%15), lipitler (%3-6), eser mineraller, suda çözünür vitaminler, serbest aminoasitlerden oluşan kompleks bir bileşiktir.<sup>83</sup> Tablo 12'de taze arı sütünde ve liyofilize arı sütündeki bileşenlerin oranları görülmektedir.<sup>84</sup>

**Tablo 12.** Arı sütünün bileşenleri

Bileşenler	Taze Arı Sütü	Liyofilize Arı Sütü
Su (g/100g)	60-70	<5
Lipidler (g/100g)	3-8	8-19
10-HDA (g/100g)	>1.4	>3.5
Protein (g/100g)	9-18	27-41
Fruktoz (g/100g)	3-13	-
Glukoz (g/100g)	4-8	-
Sukroz (g/100g)	0.5-2.0	-
Kül (g/100g)	0.8-3.0	2-5
pH Asitlik (ml 0.1N NaOH/g)	3.4-4.5	3.4-4.5
Furozin (mg/100 g protein)	<50	-

Arı sütü vitamin içeriği açısından özellikle B ve C vitamini yönünden zengindir.

Tablo 13'de arı sütünün gram başına vitamin değerleri verilmiştir.<sup>78</sup>

**Tablo 13.** Arı sütünün vitamin içeriği

Vitaminler	Miktar (Mikrogram)
Vit. B1 Tiamin	1.3-2
Vit. B2 Riboflavin	7.5-10
Vit. B6 Piridoksin	2-8
Vit. H Biotin	2-3
Vit. C Askorbik Asit	3-5
Pantotenik Asit	195-250
Nikotinic Asit	395-475
Folik Asit	0.3-0.35
Inositol	100-125

Arı sütü içeriğinin en önemli kısmını proteinler temsil eder. Arı sütü, Major Royal Jelly Protein (MRJP) olarak bilinen ve ana arının beslenmesinde önemli bir rol oynayan bir protein ailesi içerir.<sup>85</sup> Dokuz çeşit MRJP (MRJP1-9) karakterize edilmiştir ve MRJP1 arı sütü içindeki ana proteindir.<sup>86</sup>

Arı sütü, proteinlerin yanı sıra içeriği en az sekiz temel aminoasitle, en yüksek serbest aminoasit zenginliğe sahip olan doğal ürünlerden biridir.<sup>87</sup> Arı sütünün bir diğer önemli kısmını %80-85 oranıyla yağ asitlerinden oluşan lipit fraksiyonu temsil eder.<sup>84</sup> Arı sütünde yer alan organik asitler genellikle 8-12 karbon atomuna sahiptir ve bu yağ asitleri hidroksil yağ asitleri veya dikarboksilik asit şeklinde bulunmaktadır. Bu yağ asitleri arasında arı sütüne özgü olup ana asit olarak öne çıkan ve benzersiz bir aktif madde olan 10-hidroksi-2-dekenoik asit (10-HDA) arı sütü için özel bir yağ asididir.<sup>88</sup> 10-HDA kimyasal olarak, arı sütünün kalitesi ve tazeliğini belirleyebilmek için uluslararası bir standart olarak benimsenmiştir.<sup>84</sup>

Arı sütünde yer alan MRJP aile üyelerinin, Apalbumin 1, Glukoz Oksidaz,  $\alpha$ -Glukozidaz precursörü, Glukoz Dehidrogenaz, ADP/ATP Translokaz, Askorbinoksidaz, Amilaz, İvertaz, Katalaz, Asit Fosfataz, İnsülin Benzeri Peptid, protein bağlayıcı özellikteki Apismin, lipit transport fonksiyonlu Apolipophorin III benzeri proteinler olduğu; bunların yanı sıra Royalactina, Jelleines, Royalisin gibi proteinlerin de arı sütünde yer aldığı ortaya koyulmuştur.<sup>79,89</sup>

### **2.1.5.3. Arı Sütünün İnsan Sağlığı Üstündeki Etkilerini Gösteren Çalışmalar**

Arı sütünün antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan, tansiyonu düşürücü, antiseptik ve antitümör gibi olumlu etkileri bulunduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur.<sup>90,91</sup> Arı sütünün beyin hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunduğunu da bilinmektedir.<sup>92</sup>

Yapılan bir çalışmada, Haddadin ve arkadaşları, arı sütünün fiziksel performansı artırıp hafızayı güçlendirdiğini ve deri yenilenmesine yardımcı olduğunu, ayrıca kan damarlarını genişletici özelliğinden dolayı tansiyon düşürücü etkisini, yorgunluk giderici, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan, antitümör, antialerjik, gelişme ve büyümeyi hızlandırıcı, hormonal düzenleyici, bağışıklık sistemini uyarıcı etkisinin olduğunu

bildirilmiştir.<sup>93</sup>

Arı sütünün yapısındaki 10-Hidroksi-delta-2-dekanoik asit (10- HDA) maddesinin bakteri ve küflere karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu bilinmektedir.<sup>91</sup> Arı sütü, 10-HDA sayesinde özellikle Salmonella, Proteus spp, E. coli, Bacillus subtilis ve S. Aureus mikroorganizmalarına karşı güçlü antibiyotik etki göstermektedir.<sup>94</sup>

Azab ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada erkek albino fareleri radyasyona maruz bırakmış ve arı sütünün oksidatif stres ve doku yaralanmalarındaki etkilerini ortaya koymaya çalışmışlar; sonuç olarak arı sütü verilen farelerde hematolojik, histolojik ve biyokimyasal iyileşmeler görüldüğünü ve bunun da arı sütünün antioksidan özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.<sup>95</sup>

Kohguchi ve arkadaşları, erkek tavşanlar üzerine yaptıkları çalışmada, arı sütünün testosteron seviyesini artırdığı, sperm sayısında ve hareketliliğinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir.<sup>96</sup> Nakaya ve arkadaşları, arı sütünün etkilerini meme kanserli hastalar üstünde araştırmış ve çalışmada arı sütü verilen kanser hastalarında, lenfositler tarafından immunglobulin üretiminin arttırdığını ve anti-kanser etki gösteren IgM ve IgG artışına yol açtığını tespit etmişlerdir.<sup>97</sup>

## 2.2. Kronik İnflamasyon ve Sitokinler

### 2.2.1. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, inflamatuvar uyarılara karşı devam eden, uzun süreli konak yanıtını olarak tanımlanabilmektedir. Genel olarak, üç nedene bağlı olarak kronik inflamatuvar yanıt ortaya çıkar: düşük virülanslı mikroorganizmalar, otoimmün hastalıklarda kendi antijenlere karşı ve temizlenmesi zor olan ekzojen maddelere karşı. Karakteristik olarak, kronik inflamasyon, yok edilmesi zor olan patojenlerin kalıcı enfeksiyonlarına yanıt olarak ilerler.<sup>98</sup>

Akut inflamatuvar yanıtların aksine, kronik inflamasyon, bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda haftalar, aylar hatta ömür boyu sürebilir. T hücrelerinin, B hücrelerinin, plazma hücrelerinin veya makrofajların baskınlığı ile farklı tipte kronik inflamatuvar reaksiyonlar görülebilir. Uzun süreli kronik inflamasyonda, plazma hücreleri inflamatuvar infiltratta sıklıkla belirgindir ve bu tip inflamatuvar reaksiyonda lokalize immünoglobulin salgılanması patofizyolojide önemli olabilir.<sup>99</sup>

Makrofajlar, kronik inflamatuvar yanıtların temel hücrel unsurlarıdır. Klasik olarak aktive olan makrofajlar, mikrobiyal patojenler gibi zararlı ajanların ortadan kaldırılmasında merkezi bir rol oynar. Klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar, kronik inflamasyonda ve gecikmiş aşırı duyarlılık olarak adlandırılan bir tür immün inflamatuvar yanıtta ve bunun sonucu olarak temas duyarlılığında gözlenen doku hasarının çoğundan sorumludur. Bu makrofajların özellikleri ve işlevleri arasında artan miktarlarda lizozomal enzimler; bazı reaktif oksijen ara ürünlerinin, özellikle hidrojen peroksidin artan üretimi, reaktif nitrojen ara ürünlerinin artan üretimi; ve birçok sitokin (örneğin, interlekin (IL)-12, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa), büyüme faktörlerinin ve diğer inflamatuvar medyatörün üretiminin artması görülebilir.<sup>98</sup>

### 2.2.2. Sitokinler

Sitokinler başta lenfositler, monositler ve makrofajlar ile bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen ve hücreler arası iletişimde sorumlu haberci moleküller olarak görev üstlenen ve vücut savunmasında yer alan peptid veya glikoprotein yapıdaki eriyebilir moleküllerdir.<sup>100</sup> İlgili hücreler tarafından sentezlenip bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde görev alan “hormon benzeri” bu moleküller, hücre kökenlerine göre lenfokinler ve monokinler olarak ikiye ayrılır. T ve B hücreleri tarafından sentezlenen sitokinler lenfokin olarak; monositler tarafından sentezlenen sitokinler ise monokin olarak adlandırılır (Tablo 14).<sup>101</sup>

**Tablo 14.** Lenfokin ve monokinlerin karşılaştırılması

Lenfokinler	Monokinler
Lenfosit kaynaklı sitokinlerdir	Makrofaj ve monosit kaynaklı sitokinlerdir
T ve B hücreleri tarafından sentezlenir	Monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenir
IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15, TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ).	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$

Th1 kökenli sitokinler pro-inflamatuar; Th2 kökenli sitokinler ise anti-inflamatuar özelliktedir ve üretilen bu sitokinler birçok enfeksiyon, otoimmün ve malign hastalıkların patolojisine etki etmektedir.<sup>102</sup>

Th1 alt grubu hücreleri, makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme kapasitelerini artırarak enfeksiyonlara karşı savunma geliştirir. Th2 alt grubu hücreleri ise B hücrelerini, IgM ve komplemanı fiske etmeyen IgG4 ve IgE yapmaya yönetip hem akut hem de kronik inflamasyonu ve geç tipte hücre sel duyarlılık reaksiyonunu inhibe ederler. Hümmoral bağışıklık cevabın şiddetinin artmasında rol oynarlar.<sup>103</sup>

Th1 alt grubu tarafından sentezlenen sitokinler: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ , IL-2, IL-3, GM-CSF;

Th2 alt grubu tarafından sentezlenen sitokinler: IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13.<sup>104</sup>

Zinsser ve Tamiya 1926 yılında sitokinlerin aktivitelerini ilk kez tanımlayarak, sitokinlerin lökositlerden salgılanan çözünür maddeler olduğunu ve damar duvarı fonksiyonlarını etkilediklerini bildirmişlerdir. Aynı yıllarda enfeksiyon hastalıkları ve antijene bağımlı immun yanıtın üstüne yapılan araştırmalarla sitokinler hakkında bilinenler daha da artmış ve 1980'lerden itibaren moleküler klonlama teknolojisi kullanılarak sitokinlerin karakterizasyonu yapılmıştır. Böylece birçok yeni sitokininin daha keşfi mümkün olabilmiştir. Geçmişten günümüze hızlanarak devam eden araştırmalar sayesinde, sitokinler hakkında bilinenler her geçen gün daha da artmakta ve hastalıkların ortaya çıkış mekanizmasında sitokinlerin rolü daha iyi anlaşılmaktadır.<sup>105</sup>

### 2.2.2.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinler interlökinler (IL), interferonlar (IFN), koloni stimülan faktörler (CSF) ve tümör nekrosis faktörler (TNF) olarak 4 ana guruba ayrılırlar (Tablo 15).<sup>106</sup>

**Tablo 15.** Sitokinlerin genel olarak sınıflaması

Gurup	Üyeler	Diğer isimleri
İnterferonlar	IFN- Alfa IFN- Beta IFN- Gama	Lökosit İnterferonu Fibroblast İnterferonu İmmür İnterferon
İnterlökinler	IL-1  IL-2 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6	Lenfosit Aktive Edici Faktör Endojen Pirojen T Hücre Büyüme Faktörü Mast Hücre Büyüme Faktörü B Hücre stimulatuar Faktörü 1 (BSF-1) Eozinofil Diferansiyasyon Faktörü B Hücre Stimulatuar Faktörü 2 (BSF-2) Hepatosit Stimüle Edici Faktör İnterferon Beta <sub>2</sub>
Koloni Stimüle Edici Faktörler	GM-CSF G-CSF M-CSF Eritropoietin	(Granülosit/Makrofaj CBF) (Granülosit CSF), Pluripoietin (Makrofaj CSF), CSF-1
Tümör Nekroz Faktörleri	TNF/C Lenfotoksin	TNF- Alfa, Kaşektin TNF- Beta

Sitokinlerle ilgili İkinci Uluslararası Çalışma Grubu'nun yaptığı 1979 yılında yaptığı açıklamada, sitokinlerin çoğunun sadece tek bir hücre kaynaklı değil, birden fazla hücre kaynaklı olduğunu ve farklı hücrelerden sentezlenerek savunma sistemin değişik hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim içinde bulduklarını vurguladı. Böylece lökositlerce sentezlenen birçok sitokin “interlökin” olarak adlandırılmaya başlandı.<sup>107</sup>

İnterlökin olarak adlandırılan bu sitokinlerden başlıcalarının sentezlendiği hücreler, etki ettikleri hücreler, görev ve etkileri ile moleküler ağırlıkları şöyledir:<sup>108</sup>

İnterlökin-1  $\alpha$  ve  $\beta$ : Makrofajlar ve somatik hücrelerden sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 17 kD'dur. Hematopoetik sistem, immün sistem üstünde etki ederler ve inflamasyona sebep olurlar.

İnterlökin-2: T lenfositlerden sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 15 kD'dur. T ve B hücrelerini hedef alırlar. T hücre büyüme faktörü olarak görev alırlar.

İnterlökin-3: T lenfositlerden sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 28 kD'dur. Erken hematopoetik hücreler üstünde etki ederler ve hematopoetik büyüme faktörü olarak görev alırlar.

İnterlökin-4: T hücreleri ve mast hücreleri tarafından sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 15-20 kD'dur. T ve B hücreleri ile erken hematopoetik hücreler üstünde etki ederler ve immün ve hematopoetik büyüme faktörü olarak görev alırlar.

İnterlökin-5: T hücreleri ve mast hücreleri tarafından sentezlenirler. Moleküler ağırlıkları 40-50 kD'dur. Hedefledikleri hücreler eozinofillerdir. Eozinofil büyüme ve farklılaşma faktörü olarak görev alırlar.

İnterlökin-6: Fibroblastlar, T hücreleri, makrofajlar ve somatik hücreler tarafından sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 26 kD'dur. B hücreleri ve megakaryositler hedef hücreleridir. İmmünglobulin üretimini ve karaciğerde akut faz protein üretimini teşvik

ederler.

İnterlökin-7: Stroma hücreleri tarafından sentezlenirler. Moleküler ağırlıkları 25 kD`dur. Erken T ve B hücrelerini hedef alırlar ve T ve B hücre büyüme faktörü olarak görev alırlar.

İnterlökin-8: Makrofajlar, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve somatik hücreler tarafından sentezlenirler. Moleküler ağırlıkları 10 kD`dur. Hedef hücreleri olan nötrofiller ve T Lenfositleri için kemoatraksiyon yapıcıdır ve nötrofil/bazofil migrasyonunda görev alırlar.

İnterlökin-9: Th2 hücrelerince sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 40 kD`dur. Mast hücreleri ve eritroid öncü hücreleri hedef alırlar. Hematopoezis ve T hücre gelişiminde görev alırlar.

İnterlökin-10: Yardımcı T ve B hücreler, Keratinositler, Makrofajlar tarafından sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 16-20 kD`dur. B ve T hücreler, monositler ve makrofajları hedef alırlar. Mast hücre / B hücre proliferasyonu ve antikor üretimi ile monositler / yardımcı T hücreleri tarafından sitokin üretiminin baskılanmasında görev alırlar.

İnterlökin-11: Fibroblastlar, Stromal hücreler tarafından sentezlenir. Molekül ağırlığı 23 kD`dur. Megakaryositler, erken Hematopoetik hücreler, B hücrelerini etkiler. Hematopoezi, trombopoezi ve B hücre immünglobulin sekresyonunu teşvik eder.

İnterlökin-12: Makrofajlar ve B hücreleri tarafından sentezlenir. 70 kD molekül ağırlığındadır. T hücreleri ve NK hücrelerini hedef alır ve IFN ve hücre aracılı immünitinin baskılanmasında rol oynar.

İnterlökin-13: T hücreleri tarafından sentezlenir. 10 kD molekül ağırlığındadır. Monositler ve B hücreleri hedef hücreleridir. IgE üretiminin baskılanmasını sağlar.

İnterlökin-14: T hücreleri, bazı B hücreleri tarafından sentezlenir. 60 kD molekül ağırlığındadır. Ig sentezinin inhibisyonunu sağlar.

İnterlökin-15: Monositler, granüositler ve fibroblastlarca sentezlenir. 14 kD molekül ağırlığındadır. T hücrelerini uyararak T hücre proliferasyonu ve büyümesinde rol oynar.

IFN  $\alpha$  ve  $\beta$ : Lökositler ve fibroblastlarca sentezlenirler. Molekül ağırlıkları 18-20 kD'dur. Makrofajlar ve NK hücreleri üstünde etki gösterirler. Antiviral, antiproliferatif ve immünmodüle edici etki, MHC sınıf antijenlerinin indüksiyonunda görev alırlar.

IFN Gama: T lenfositler ve NK hücreleri tarafından sentezlenir. 20-25 kD molekül ağırlığındadır. T ve B hücrelerini uyarır. Apoptozisin inhibisyonu ve hücre yüzey antijenlerinin baskılanmasında rol oynar.

TNF  $\alpha$  ve  $\beta$ : Makrofajlar, Somatik hücreler, T ve B lenfositlerce sentezlenirler. 17-18 kD molekül ağırlığındadırlar. Genel etki mekanizmaları vardır. İnflamatuar, immün yanıtı artırıcı ve apoptozisi indükleyicidir ve stromal hücrelerden sitokin üretiminde rol oynar.

Sitokinler, fonksiyonlarına göre incelendiğinde ise dört guruba ayrılır.<sup>109</sup>

- 1- Doğal immuniteye aracılık edenler,
- 2- Lenfositlerin aktivasyonunu, gelişimi ve farklılaşmasını sağlayanlar,
- 3- Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyenler,
- 4- İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını stimüle edenler.

Tablo 16'da fonksiyonlarına göre sitokinlerin çeşitleri, sentez ve etki mekanizması gösterilmiştir.<sup>106,109</sup>

**Tablo 16.** Sitokinlerin fonksiyonlarına göre sınıflandırılması

Sitokin Fonksiyonu	Sentez Yeri- Etki Mekanizması	İlgili Sitokinler
Doğal immüneye aracılık edenler	Enfeksiyon ajanlarının uyarılması sonucu mononükleer fagositlerce açığa çıkarlar.	Tip I interferonlar (IFN) Tümör nekrotizan faktör (TNF) İnterlökin-1 (IL-1) İnterlökin-6 (IL-6) Kemokinler
Lenfositlerin aktivasyonunu, gelişimi ve farklılaşmasını sağlayanlar	Spesifik antijenin tanınmasına sonucu cevap olarak T hücreleri tarafından sentezlenir.	İnterlökin-2 (IL-2): T-hücre büyüme faktörü İnterlökin-4 (IL-4): IgE sentez regülatörü Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)
Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyenler	Spesifik antijenlerce uyarılmış CD4 <sup>+</sup> ve CD8 <sup>+</sup> T lenfositler tarafından uyarılırlar ve inflamatuvar lökositleri aktive edip, bu hücrelerin T hücre regülasyonuna girmesini sağlarlar.	İnterferon g (IFN-g): Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü Lenfotoksin (LT): Nötrofil aktivatörü İnterlökin-10 (IL-10): Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü
İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını stimüle edenler	Bu etkiyi lenfositleri ve diğer hücreleri stimüle ederek yaparlar.	C-kit-ligand İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör) Granulosit-makrofaj koloni simülatör faktör (GMCSF) Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF) Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF) İnterlökin-7 (IL-7) İnterlökin-9 (IL-9) İnterlökin-11 (IL-11)

### 2.2.2.2. Sitokinlerin Görev ve Özellikleri

Sitokinlerin genel özellikleri, vücuttaki etki mekanizmaları, birbirleri ile olan etkileşimleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan birçok immün ve inflamatuvar olayda düzenleyici olarak görev alırlar.<sup>110</sup>
2. Farklı hücreler aynı tür sitokin salgılayabilir ya da bir tür sitokin, birçok farklı hücreye etki edebilir. Bir sitokinin birden fazla hücreye etki etmesine pleiotropik etki denmektedir.
3. Sitokinlerin molekül ağırlığı 6000-60.000 dalton arasındadır. Bir sitokinin büyüklüğü aminoasit sayısı ya da kilo dalton (kDa) olarak belirtilir.<sup>100</sup>
4. Sitokinler proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar özellikte ya da çift etkili (hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar) olabilirler (Tablo 17).<sup>111</sup>

**Tablo 17.** Sitokinlerin inflamatuvar etkinlikleri

Sitokinler		
Pro-inflamatuvar	Anti-inflamatuvar	Çift Etkili
TNF- $\alpha$	IL-1RA	IL-6
TNF- $\beta$	IL-4	
IL-1	IL-10	
IL-2	IL-11	
IL-17	IL-13	
INF- $\gamma$	TGF- $\beta$	

5. Sitokinler, yapılarında bulunan karbonhidrat ve disülfid köprüleri sayesinde çözünebilirlik özelliklerinin yanı sıra hem kararlı hem de parçalanmalara karşı dirençlidirler.<sup>112</sup>
6. Sitokinler tek başına ya da diğer sitokinlerle ortak olarak çalışabilirler.<sup>113</sup>
7. Sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptir .<sup>114</sup>
8. Sitokinler hormona benzemekle birlikte tam olarak hormon şeklinde tanımlanamazlar.<sup>115</sup>
9. Sitokinlerin depolanma özelliği yoktur. Depolanamadıkları için ihtiyaç halinde yeni bir gen transkripsiyonu gerekir ve sitokinlerin transkripsiyon periyodu kısadır.<sup>116</sup>
10. Sitokin profilleri arasında ortaya çıkan bireysel farklılıkların bir bölümü, sitokin genlerinin düzenleyici bölgelerindeki allellik polimorfizmlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>102</sup>
11. İnterselüler mediatörler olan sitokinler, immün cevabı oluşturan hücrelerin aksiyon ve interaksiyonunu yönlendirici ortak fonksiyonlar üstlenirler.<sup>113</sup>
12. Sitokinler, diğer sitokinlerin sentezini ve yaptığı etkileri değişikliğe uğratabilir.<sup>117</sup>
13. Sitokinler, peptid veya glikoprotein yapıda olabilirler.<sup>100</sup>
14. İmmun tepkiler sırasında sentezlenerek salınan sitokinler immün tepki alanında uzun süre kalamazlar; böbreğe taşınarak dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Örneğin; fareler üstünde yapılan deneysel çalışmalarda sistemik olarak verilen interlökin-2 (IL-2)'nin vücuttaki yarı ömrünün yalnızca beş dakika olduğu hesaplanmıştır.<sup>100</sup>
15. Sitokinler, hedef hücrenin yüzey kısmında bulunan özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinlerdir ve özel olarak sitokinler ile büyüme faktörlerini tanıyıp bağlanabilme yeteneğine sahiptir.<sup>110</sup>

- 16.** Yüksek düzeyde biyolojik aktivite gösteren sitokinlerin, özel reseptöre sahip hücrelerle  $10^{-10}$  - $10^{-15}$  mol/L konsantrasyonda birleşmesi bile duyarlı hücreyi uyarmaları için yeterlidir.<sup>116</sup>
- 17.** Sitokinler, kan-beyin bariyerini çeşitli mekanizmalarla geçip, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde değişik etkiler gösterebilirler. Sitokinler, MSS ile olan bu etkileşimleri sonucu birtakım duygusal değişmelere sebep olabilmektedir.<sup>118</sup>
- 18.** Düşük konsantrasyonlarda baş ağrısı, ateş, miyalji akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulguları ile; yüksek konsantrasyonlarda şok ve ölümle ilişkilidirler.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından TYL-2020-8459 numarası ile desteklenmiştir.

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır.

#### 3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 03.12.2019 tarihli ve 233 no'lu kararı ile yerel etik onayı alınmıştır (Ek 2).

#### 3.3. Çalışma Materyallerinin Temini

##### 3.3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'den, 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi albino sıçan temin edilmiştir. Vücut ağırlıkları 200-220 gram aralığında olan sıçanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm sıçanlar uygun kafeslere alınarak, tüm çalışma süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık altında, 22-24 C° oda sıcaklığına sahip ve nem oranı %45-50 düzeyinde ayarlanmış odada yaşatılmışlardır. Polikarbonat şeffaf kafeslerde yaşatılan sıçanlar ad-libitum beslenmişler, günlük olarak standart rat yemi (pelet) ve su iki günde bir yenilenmiş, yem ve su kısıtlaması yapılmamıştır. Yine belli aralıklarla kafeslerin talaşı yenilenerek havalandırılmış ve temizlenmiştir. Hayvanlar üstünde yapılan cerrahi işlemler ve ötenazi anestezi altında gerçekleştirilmiştir.

##### 3.3.2. Arı Ürünlerinin Temini

Deneyde kullanılan arı ürünlerinden arı sütü, arı ekmeği(perga), polen ve organik çiçek balı, Eğriçayır® (Çaylı Organik Tarım Limited Şirketi, Erdemli / Mersin); su bazlı propolis ise Beo Arı Ürünleri® (SBS Bilimsel BIO Çözümler Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul) firmalarından temin edilmiştir.

### **3.3.3. Biyokimyasal Kitlerin Temini**

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin ölçümleri için BT Lab® (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) ELISA test kitleri kullanılmıştır.

### **3.3.4. Anestezi Maddelerinin Temini**

Cerrahi işlemler öncesi gerçekleştirilen anestezide ve deney sonrası ötenazi işlemlerinde Ketamin (Ketalar® Pfizer İlaçları Ltd. Şti. ABD) ve Xylazine (Xylazin Bio® Bioveta Plc. Çek Cumhuriyeti) kullanılmıştır. Deney hayvanlarına, anestezi ve ötenazi işlemleri için Ketamin (90 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) oranında intramusküler yoldan verilmiştir.

## **3.4. Deney Öncesi Yapılan İşlemler**

### **3.4.1. Cotton- Pelletlerin Hazırlanması**

Çalışmamızda, Winter ve Porter tarafından sıçanlarda kronik inflamasyon oluşturmak amacıyla uygulanmış olan “cotton pellet” yöntemi kullanılmıştır.<sup>119</sup>

Sıçanların sırt kısmına koyulacak cotton pelletler için %100 saf pamuktan elde edilmiş steril olmayan hidrofil pamuk kullanılmıştır. Cotton pelletler, her sıçana bir adet olacak şekilde hazırlanmıştır. Her bir cotton pellet için  $8 \pm 0,1$  mg ağırlığında pamuk kullanılmıştır. Pamuklar hassas terazide tek tek tartılıp elde yuvarlatılarak küçük topçuklar şeklinde cotton-pelletler haline getirilmiştir.

Hazırlanan pelletler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda sterilizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sterilizasyon işlemi için cam beher kabın içerisine tüm pamuk toplar konularak, beherin ağzı alüminyum folyo ile kapatılarak, otoklavda 80 C°'de iki saat tutularak sterilize edilmiştir.

### **3.4.2. Arı Ürünlerinin Doz Ayarlaması**

Deney öncesi, sıçanlara verilecek her bir arı ürünü için literatür taraması yapılarak tüm arı ürünleri için uygun dozlar belirlenmiş ve doz ayarlaması yapılmıştır.

Literatür taraması yapılarak, bal grubu için: 1 gr/kg bal<sup>120</sup>, propolis grubu için: 100 mg/kg propolis<sup>121</sup>, arı sütü grubu için: 100mg/kg arı sütü<sup>122</sup>, polen grubu için: 300mg/kg polen<sup>123</sup>, arı ekmeği grubu için: 500mg/kg arı ekmeği<sup>124</sup> verilmesine karar verilmiştir.

Yedi gün sürecek deney süresince tüm arı ürünleri her deney öncesi literatüre bağlı kalınarak günlük taze olacak şekilde hazırlanmıştır. Her gün deney öncesi tüm arı ürünleri, tek tek hassas terazi ölçümleri yapılarak 5 ayrı flakona alınmıştır. Arı ürünlerinin bulunduğu flakonlara yaklaşık 7 cc`lik distile su eklenerek, toplam 8 cc`ye tamamlanmış, böylece her sıçan için 1 cc olacak şekilde, vortex cihazı ile karıştırılarak verilecek dozlar günlük olarak hazırlanmıştır.

### **3.5. Deney Gruplarının Belirlenmesi**

Kronik inflamasyon tedavi etkinliğinin araştırılması amacıyla, cilt altı cotton pellet yerleştirme yöntemi kullanılarak kronik inflamasyon oluşturulacak olan ratlar “bal, propolis, arı sütü, polen ve arı ekmeği” verilecek 5 tedavi grubu olarak, randomize edilerek kafeslere alınmıştır. Ayrıca inflamasyon sonrası distile su verilecek bir kontrol grubu ve hiçbir işlem yapılmayacak olan bir sağlıklı grup, yine randomize iki ayrı kafese alınmıştır. Böylece toplam 7 grup oluşturulmuştur (Tablo 18).

**Tablo 18.** Çalışma grupları

Gruplar	Uygulanan İşlem	Verilen Madde	
1	Sağlıklı grup	Hiçbir işlem uygulanmadı	-
2	Kontrol grubu	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Distile Su
3	Apiterapi grubu 1	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Bal
4	Apiterapi grubu 2	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Polen
5	Apiterapi grubu 3	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Propolis
6	Apiterapi grubu 4	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Arı Ekmeği
7	Apiterapi grubu 5	Cotton pellet ile inflamasyon modeli	Arı Sütü

### **3.6. Hayvan Deney Prosedürü**

#### **3.6.1. Cotton Pelletlerin Yerleştirilmesi**

Hayvanlar üstünde cerrahi işlemler, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) bünyesinde, uygun steril şartlar altında cerrahi işlem odasında gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi işlem öncesi, sıçanlar tek tek sıraya koyularak Ketamin/Xylazine (90/10 mg/kg) anestezisi altında ilk önce sırt kısmı tıraşlanıp kıllardan arındırılmıştır. Sırtı tıraşlanan hayvan, henüz anestezisi altındayken hiç vakit kaybetmeden müdahale odasına alınıp cerrahi işlemlere başlanmıştır. Bir önceki sıçanın cerrahi işlemleri devam ederken bir sonraki sıradaki sıçan aynı şekilde anestezisi altına alınarak tıraş edilip cerrahi işleme hazır hale getirilmiştir.

Cerrahi işleme, sıçanın tıraşlanmış sırt derisine aseptik şartlarda, batikon ile cilt temizlenerek, bistüri ile 0,5 cm kadar küçük bir kesi yapılarak başlanmıştır. Yapılan küçük kesi penset ile hafifçe genişletilerek cilt altı bölgeye bir adet cotton-pellet ( $8\pm 0,1$  mg) yerleştirilmiş ve sonra dikiş atılarak kapatılmıştır (Şekil 4). Cerrahi işlem bu şekilde tamamlanmış ve sıçanlar temizlenmiş, havalandırılmış, yem ve suları yenilenmiş kafeslere konularak dinlenmeye alınmıştır.



**Şekil 4.** Sıçanlara cotton pelletlerin yerleştirilmesi

### **3.6.2. Arı Ürünlerinin Uygulanması**

Cerrahi işlemin yapıldığı gün hayvanlara sadece standart rat yemi ve su verilmiştir. İki saat aralıklarla sağlık durumları kontrol edilmiş, 24 saatin sonunda cotton pellet yerleştirilmiş sıçanların sırt bölgesinde şişlik belirtileri ortaya çıkmaya başlamıştır. Hayvanlara, inflamasyon belirtilerinin ortaya çıktığı günden başlanarak gruplarına göre belirlenmiş olan arı ürünleri verilmeye başlandı. Sağlık gurubuna hiçbir cerrahi müdahale yapılmamış, standart rat yemi ad-libitum beslendi. Kontrol gurubuna, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı. Hayvanlara sadece standart rat yemi ve su verildi.

Birinci deney gurubu, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı ve günde 1 gr/kg bal verildi. Ayrıca standart rat yemi ve su ile beslendi.

İkinci deney gurubu, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı ve günde 300mg/kg polen verildi. Ayrıca standart rat yemi ve su ile beslendi.

Üçüncü deney gurubu, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı ve günde 100 mg/kg propolis verildi. Ayrıca standart rat yemi ve su ile beslendi.

Dördüncü deney gurubu, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı

ve günde 500mg/kg arı ekmeği (perga) verildi. Ayrıca standart rat yemi ve su ile beslendi.

Beşinci deney gurubu, cerrahi işleme tabii tutularak kronik inflamasyon yapıldı ve günde 100mg/kg arı sütü verildi. Ayrıca standart rat yemi ve su ile beslendi.

### **3.6.3. Deneyin Sonlandırılması**

Deney, cerrahi işlem yapılan gün ve sonraki arı ürünlerinin verildiği 6 gün olmak üzere toplam 7 gün sürdü. Yedinci günün sonunda hayvanlar tekrar cerrahi işlem odasına alındı ve Ketamin/Xylazine (90/10 mg/kg) anestezisi altında insülin enjektörü yardımıyla kalplerinden 4± cc kadar kan örneği alındı ve sırtlarına yerleştirilmiş cotton pelletler çıkarılarak, cotton pellet ve etrafında oluşmuş granülom dokusu ayrı poşetlere konuldu ve -20 C°'de bir gece saklanmak üzere dolaba kaldırıldı. Yine tüm sıçanlardan alınan kan örnekleri bir gece boyunca bekletilmek üzere +4 °C'lik dolaba konuldu.

### **3.6.4. Deney Numunelerinin Saklanması**

Deney sonlandırıldıktan sonraki gün, kan örnekleri dolaptan çıkarılarak 2000-3000 RPM'de 10 dakika süresince santrifüjü yapıldı ve elde edilen süpernatantların bir bölümü serum sitokin düzeyi ölçümünün yapılacağı güne kadar kısa bir süreliğine -20 °C'de saklamaya alındı. Diğer bölümü de örneklerin yedek bir numunesinin bulunması amacıyla alikodlanarak -80 C°'lik dolaplara kaldırıldı.

-20 C'de saklanan etrafında oluşmuş granülom dokusu oluşmuş cotton-pellet örnekleri çıkarılarak 70 C°'de 2 saat boyunca kurutuldu ve hassas terazide her biri ayrı ayrı tartıldı ve mg cinsinden sonuçları not edildi.

### **3.7. Biyokimyasal Analizler**

Arı ürünlerinin kronik inflamasyon üstünde anti-inflamatuar etkinliğini gözlemlemek ve karşılaştırmasını yapmak üzere sıçanlar üstünde modellediğimiz bu çalışmada, deney sonunda hayvanlardan alınan kan örnekleri ile serum sitokin düzeyleri ölçülerek, arı ürünlerinin immun sistem üstündeki etkileri gözlemlenmiştir. Aynı

zamanda beş arı ürünü karşılaştırılarak içlerinden en etkili antiinflamatuvar özelliğe sahip arı ürününün hangisi olduğu araştırıldı.

Bu amaçla, elde edilmiş tüm serum örnekleri üzerinden, pro-inflamatuar etkiye sahip sitokinler olan serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ile anti-inflamatuar etkiye sahip sitokinler olan IL-1RA, IL-4 ve IL-10 düzeyleri, her bir sitokine özel ELISA test kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

### **3.7.1 ELISA Testleri**

Çalışmamızda, sıçanların serum IL-1 $\beta$ , IL-1RA, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, ve IL-10 düzeyleri ölçümlerinin tümü, BT Lab (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin)'dan temin edilen ELISA test kitler kullanılarak ölçülmüştür.

IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6 ve IL-10 ELISA test kitlerinin Lot numaraları: 202011017 iken; TNF-alfa ELISA kitinin Lot numarası: 202104006'dır.

IL-1 $\beta$  ELISA kit için katalog numarası: E0119Ra; IL-1RA ELISA kit için katalog numarası: E0122Ra, IL-4 ELISA kit için katalog numarası: E0133Ra; IL-6 ELISA için kit katalog numarası: E0135Ra, IL-10 ELISA kit için katalog numarası: E0108Ra; TNF-alfa ELISA kit için katalog numarası ise E0764Ra'dır.

#### **3.7.1.1 Kitlerin Prensibi**

Çalışmamızda kullandığımız bu kitler, sıçanların serumunda bulunan IL-1 $\beta$ , IL-1RA, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 ve IL-10 moleküllerini ölçmek üzere özel üretilmiş, bağlantılı bir Enzim İmmünosorbent Testidir (ELISA). Her kitte bulunan plakalar, kendine özgü interlökin molekülünü yakalayabilecek özel antikor ile önceden kaplanmıştır.

İlk olarak numuneler ve standartlar kuyucuklara eklenir. Eğer numunelerde kite özgü interlökin molekülü varsa, bu interlökin kuyucuklarda bulunan kendine özgü antikora bağlanır. Bağlanmayan diğer bileşenler ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kite özgü biyotinlenmiş sıçan interlökin antikoruna kuyucuklara eklenir ve numunedeki

interlökinine bağlanır. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama işlemi sonrasında uzaklaştırılır. Sonrasında, teste özgü ölçülmek istenen interlökin molekülünün miktarına bağlı olarak, renk koyuluğu artan renk verici bir substrat solüsyonu eklenir.

### 3.7.1.2 Test Prosedürü

1. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kitlerin kullanım klavuzunda yer alan talimatlara göre her bir kite özel şekilde ayrı ayrı hazırlandı. Çalışma öncesi tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilmiş, tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

2. Kitlerin klavuz talimatları doğrultusunda her kite özel standartlar ayrı ayrı hazırlandı ve kitlerde standartların koyulacağı her bir kuyucuğa 50µl standart eklendi. (Her kitte standartlar için 6 kuyucuk ayrılmıştır.)

Standartların hazırlanışı:

•İnterlökin-1β için; 300 pg/ml, 600 pg/ml, 1200 pg/ml, 2400 pg/ml, 4800 pg/ml, 9600 pg/ml konsantrasyonlarında hazırlandı.

•İnterlökin-1Ra için; 7.5 ng/L, 15 ng/L, 30 ng/L, 60 ng/L, 120 ng/L, 240 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı.

•İnterlökin-4 için; 15 ng/L, 30 ng/L, 60 ng/L, 120 ng/L, 240 ng/L, 480 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı.

•İnterlökin-6 için; 1.5 ng/L, 3 ng/L, 6 ng/L, 12 ng/L, 24 ng/L, 48 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı.

•İnterlökin-10 için; 30 pg/ml, 60 pg/ml, 120 pg/ml, 240 pg/ml, 480 pg/ml, 960 pg/ml konsantrasyonlarında hazırlandı.

•TNF-α için; 40 ng/L, 80 ng/L, 160 ng/L, 320 ng/L, 640 ng/L, 1280 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı.

3. Tüm kitlerin numune kuyularının her birine 40µl numune eklendi ve ardından numune kuyularına her bir kit için kendi interlökinine özel antikorundan 10µl eklendi, ardından numune kuyularına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldıktan sonra plaka bir kapatıcı ile örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyondan sonra, kapatıcı çıkarıldı ve plakalar 5 kez yıkama tamponu ile tüm kitler iyice yıkandı. Plakaların üzeri yıkama sonrasında kâğıt havlu ile kurulandı.
5. Tüm kitlerde bulunan her bir kuyucuğa, kitlerin kendilerine özgü substrat solisyonlarından önce 50µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her bir kuyuya 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de ve 10 dakika boyunca plakaların üstü yeni temiz bir kapatıcı kullanılarak inkübasyona bırakıldı.
6. İnkübasyondan sonra, her kitin kendine özgü durdurma solüsyonu kullanılarak kitteki her bir kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda önceden oluşmuş mavi rengin, durdurma solüsyonu eklendikten hemen sonra sarıya döndüğü gözlemlendi.

Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde, kitlerin kullanım klavuzunda belirtildiği şekilde her bir kit için 450 nm'ye ayarlanmış ELISA cihazı kullanılarak, tüm kitlerde bulunan hemen her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi ve ELISA testi sonuçlandırıldı.

### **3.8. Deneyleerde Kullanılan Kimyasallar**

Çalışmamızda, sadece hayvanlar üstünde yapılan cerrahi işlemler ve ötenazi işlemleri gerçekleştirebilmek için; anestezi etkiye sahip iki kimyasal madde kullanılmıştır.

Deney süresince kullanılan tüm kimyasal malzemelerin adları, kapalı formülleri ve temin edildikleri firmaların isimleri aşağıda verilmiştir.

Ketamin (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>CINO): Ketalar® Pfizer İlaçları Ltd. Şti. ABD

Xylazine (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S): Xylazin Bio® Bioveta Plc. Çek Cumhuriyeti

### **3.9. Deneyleerde Kullanılan Cihazlar**

Hassas Terazı: Denver Instrument

Santrifüj Cihazı: Beckman Coulter (Allegra x-30R)

ELISA Cihazı: BioTek PowerWave XS

İnkübasyon Cihazı: Eppendorf ThermoStat Plus

Yıkayıcı: Bio-Rad PW-40

Vortex: Velp Scientifica ZX3

Derin Dondurucu (-80 C°): Nüve DF-290

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda, verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 (IBM, NY, USA) programı kullanılmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile nümerik veriler ise ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Verilerin analizinden önce normal dağılım olup olmadığı Spearman's dağılım testi bakılmıştır. İki grubunda istatistiksel analizinde, normal dağılım gösteriyorsa Student t–testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren üç ve üçten fazla grubun istatistiksel analizinde one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üçten fazla grubun analizinde ise Kruskal Wallis testi bakılmıştır. Verilerin post–hoc analizinde, varyansların eşit olmaması nedeniyle Dunnet's T3 testi kullanılmıştır. Çalışmanın tümünde istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda “cotton pellet” yöntemi ile kronik inflamasyon oluşturulan ratlarda, arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliği araştırılmış, yedi günlük tedavi sonrası sakrifiye edilen ratlardan kanları alınarak, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri çalışılmıştır.

Anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-4 düzeylerine bakıldığında, sağlıklı gruba göre kontrol grubu IL-4 düzeyi azalmışken, tüm arı ürünlerinde sağlıklı gruba ve kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Çalışma gruplarının IL-4 düzeyleri Tablo 19’da sunulmuştur.

**Tablo 19.** Çalışma gruplarının IL-4 düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (ng/L)	44.91	2.02	45.25	3.21	<0.001
Kontrol (ng/L)	32.33	5.19	32.66	7.08	
Propolis (ng/L)	63.19	3.10	62.11	6.13	
Bal (ng/L)	55.70	1.53	55.38	2.61	
Arı Sütü (ng/L)	51.92	2.55	52.69	4.31	
Polen (ng/L)	92.05	10.38	90.29	19.51	
Arı Ekmeği (ng/L)	71.92	4.01	71.76	7.28	

Diğer bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyine bakıldığında, IL-4 düzey değişimlerine benzer şekilde, sağlıklı gruba göre kontrol grubun IL-10 düzeylerinin düşük olduğu, tam tersi tüm arı ürünleri gruplarının IL-10 düzeyleri sağlıklı gruptan yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ( $p<0.001$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Çalışma gruplarının IL-10 düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (pg/ml)	56.76	6.04	57.40	8.69	<0.001
Kontrol (pg/ml)	41.28	4.91	42.72	10.16	
Propolis (pg/ml)	73.09	1.59	73.54	2.59	
Bal (pg/ml)	71.02	2.56	71.95	3.93	
Arı Sütü (pg/ml)	68.06	1.89	68.35	3.94	
Polen (pg/ml)	92.23	7.33	93.22	11.21	
Arı Ekmeği (pg/ml)	76.24	0.82	76.28	1.35	

Çalışmamızda bakılan diğer bir önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-1RA düzeyi incelendiğinde, kontrol grubun IL-1RA düzeyi sağlıklı gruba göre daha düşük iken, tüm arı ürünleri gruplarında IL-1RA düzeylerinde kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Çalışma gruplarının IL-1RA düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (ng/L)	12.68	0.57	12.63	0.98	<0.001
Kontrol (ng/L)	8.40	0.33	8.41	0.53	
Propolis (ng/L)	17.84	1.88	17.93	3.67	
Bal (ng/L)	14.25	0.34	14.23	0.63	
Arı Sütü (ng/L)	11.36	0.65	11.25	1.29	
Polen (ng/L)	34.17	6.82	31.28	9.54	
Arı Ekmeği (ng/L)	22.00	3.03	20.66	3.68	

Çalışma kapsamında kan düzeyi bakılan pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1beta düzeyleri incelendiğinde, kontrol grup IL-1beta düzeyinin sağlıklı gruba göre arttığı, tüm arı ürünlerinde ise IL-1beta düzeylerinin ise hem kontrol hem de sağlıklı gruba göre düşük oldukları ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22.** Çalışma gruplarının IL-1Beta düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (pg/ml)	90.55	7.08	90.54	10.62	<0.001
Kontrol (pg/ml)	103.63	13.35	100.31	24.48	
Propolis (pg/ml)	49.19	8.26	48.62	17.28	
Bal (pg/ml)	45.14	30.13	60.21	61.51	
Arı Sütü (pg/ml)	73.60	2.28	73.61	3.66	
Polen (pg/ml)	23.18	4.06	22.60	7.81	
Arı Ekmeği (pg/ml)	34.16	2.83	34.73	4.34	

Çalışmamızda bakılan diğer bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 açısından benzer bir görüntü saptanmış, sağlıklı gruba göre kontrol grubunda IL-6 düzeyi yüksek olduğu, tüm arı ürünleri gruplarında ise IL-6 düzeyleri hem kontrol grubundan hem de sağlıklı gruptan belirgin düşük oldukları, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Çalışma gruplarının IL-6 düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (ng/L)	8.23	0.15	8.25	0.25	<0.001
Kontrol (ng/L)	10.29	1.24	10.11	2.61	
Propolis (ng/L)	6.98	0.18	7.01	0.35	
Bal (ng/L)	7.36	0.23	7.36	0.36	
Arı Sütü (ng/L)	7.79	0.21	7.71	0.38	
Polen (ng/L)	6.00	0.12	6.02	0.21	
Arı Ekmeği (ng/L)	6.42	0.26	6.40	0.37	

Çalışmamızda bakılan son pro-inflamatuvar sitokin olan TNF-alfa düzeylerinde ise, kontro grup TNF-alfa düzeyi sağlıklı gruptan yüksek olduğu saptanmış, ancak tüm arı ürünleri gruplarının TNF-alfa düzeyleri ise hem kontrol grubundan hem de sağlıklı gruptan belirgin düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24.** Çalışma gruplarının TNF-alfa düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Interquartile Range	P
Sağlıklı (ng/L)	117.07	7.25	115.19	11.99	<0.001
Kontrol (ng/L)	129.33	5.76	130.53	9.58	
Propolis (ng/L)	63.32	5.35	62.51	9.42	
Bal (ng/L)	87.66	7.87	90.46	13.49	
Arı Sütü (ng/L)	108.95	7.75	107.29	15.05	
Polen (ng/L)	17.94	2.01	17.93	3.81	
Arı Ekmeği (ng/L)	42.52	3.57	40.64	7.17	

Çalışmamızda, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı tek yönlü ANOVA analizi ile araştırıldığında, tüm sitokinlerde anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25.** Çalışma gruplarının pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması

	P*
IL-4	<0.001
IL-6	<0.001
IL-10	<0.001
IL-1beta	<0.001
IL-1RA	<0.001
TNF-alfa	<0.001

\*One-way ANOVA

Çalışma gruplarının pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin anlamlı bulunması üzerine post-hoc analiz yapılarak gruplar arası anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Bu kapsamda ilk olarak bakılan IL-4 düzeyi tüm gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuş ( $p < 0.05$ ), sadece arı sütü ile bal grupları arası anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p = 0.174$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26.** Çalışma gruplarının IL-4 düzeylerinin post–hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	0.015
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	0.007
	Polen	0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Kontrol	Sağlıklı	0.015
	Propolis	<0.001
	Bal	0.001
	Arı sütü	0.001
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Propolis	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Bal	0.014
	Arı sütü	0.001
	Polen	0.009
	Arı Ekmeği	0.032
Bal	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	0.001
	Propolis	0.014
	Arı sütü	0.174
	Polen	0.004
	Arı Ekmeği	0.001
Arı sütü	Sağlıklı	0.007
	Kontrol	0.001
	Propolis	0.001
	Bal	0.174
	Polen	0.002
	Arı Ekmeği	<0.001
Polen	Sağlıklı	0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.009
	Bal	0.004
	Arı sütü	0.002
	Arı Ekmeği	0.047
Arı Ekmeği	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.032
	Bal	0.001
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.047

\* Dunnett T3

Diğer bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyinin gruplar arası post–hoc analizinde, tüm gruplar arası anlamlı farklılık olduğu, sadece bal ile propolis ve bal ile arı

sütü arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). IL-10'un post-hoc analizi Tablo 27'de sunulmuştur.

**Tablo 27.** Çalışma gruplarının IL-10 düzeylerinin post-hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	0.012
	Propolis	0.011
	Bal	0.017
	Arı sütü	0.057
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	0.006
Kontrol	Sağlıklı	0.012
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	<0.001
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Propolis	Sağlıklı	0.011
	Kontrol	<0.001
	Bal	0.814
	Arı sütü	0.010
	Polen	0.013
	Arı Ekmeği	0.042
Bal	Sağlıklı	0.017
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.814
	Arı sütü	0.477
	Polen	0.006
	Arı Ekmeği	0.038
Arı sütü	Sağlıklı	0.057
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.010
	Bal	0.477
	Polen	0.004
	Arı Ekmeği	<0.001
Polen	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.013
	Bal	0.006
	Arı sütü	0.004
	Arı Ekmeği	0.033
Arı Ekmeği	Sağlıklı	0.006
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.042
	Bal	0.038
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.033

\* Dunnett T3

Çalışmamızda bakılan diğer bir önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-1RA düzeylerinin post-hoc analizi Tablo 28’de sunulmuştur. Buna göre arı sütü ile sağlıklı grup arasında, propolis ile bal ve arı ekmeği arasında anlamlı farklılık bulunmamışken ( $p>0.05$ ), diğer gruplar arası anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 28.** Çalışma gruplarının IL-1RA düzeylerinin post-hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.009
	Bal	0.006
	Arı sütü	0.061
	Polen	0.007
	Arı Ekmeği	0.006
Kontrol	Sağlıklı	<0.001
	Propolis	0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.003
	Arı Ekmeği	0.001
Propolis	Sağlıklı	0.009
	Kontrol	0.001
	Bal	0.055
	Arı sütü	0.002
	Polen	0.019
	Arı Ekmeği	0.241
Bal	Sağlıklı	0.006
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.055
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.009
	Arı Ekmeği	0.017
Arı sütü	Sağlıklı	0.061
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.002
	Bal	<0.001
	Polen	0.005
	Arı Ekmeği	0.003
Polen	Sağlıklı	0.007
	Kontrol	0.003
	Propolis	0.019
	Bal	0.009
	Arı sütü	0.005
	Arı Ekmeği	0.069
Arı Ekmeği	Sağlıklı	0.006
	Kontrol	0.001
	Propolis	0.241
	Bal	0.017
	Arı sütü	0.003
	Polen	0.069

\* Dunnett T3

Pro-inflamatuar sitokin olan IL-1beta'nın post-hoc analizine göre özellikle bal ile kontrol grubu hariç tüm gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ( $p>0.05$ ), ancak diğer gruplar arası genel olarak anlamlı fark olduğu ( $p<0.05$ ) saptanmıştır (Tablo 29).

**Tablo 29.** Çalışma gruplarının IL-1beta düzeylerinin post-hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	0.573
	Propolis	<0.001
	Bal	0.137
	Arı sütü	0.018
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Kontrol	Sağlıklı	0.573
	Propolis	<0.001
	Bal	0.046
	Arı sütü	0.028
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Propolis	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Bal	1.000
	Arı sütü	0.007
	Polen	0.003
	Arı Ekmeği	0.064
Bal	Sağlıklı	0.137
	Kontrol	0.046
	Propolis	1.000
	Arı sütü	0.503
	Polen	0.761
	Arı Ekmeği	0.997
Arı sütü	Sağlıklı	0.018
	Kontrol	0.028
	Propolis	0.007
	Bal	0.503
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Polen	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.003
	Bal	0.761
	Arı sütü	<0.001
	Arı Ekmeği	0.007
Arı Ekmeği	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.064
	Bal	0.997
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.007

\* Dunnett T3

Diğer bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeylerinin post-hoc analizi Tablo 30'da sunulmuştur.

**Tablo 30.** Çalışma gruplarının IL-6 düzeylerinin post-hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	0.098
	Propolis	<0.001
	Bal	0.001
	Arı sütü	0.034
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Kontrol	Sağlıklı	0.098
	Propolis	0.013
	Bal	0.022
	Arı sütü	0.045
	Polen	0.004
	Arı Ekmeği	0.006
Propolis	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	0.013
	Bal	0.144
	Arı sütü	0.001
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	0.029
Bal	Sağlıklı	0.001
	Kontrol	0.022
	Propolis	0.144
	Arı sütü	0.100
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	0.001
Arı sütü	Sağlıklı	0.034
	Kontrol	0.045
	Propolis	0.001
	Bal	0.100
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Polen	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	0.004
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	<0.001
	Arı Ekmeği	0.105
Arı Ekmeği	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	0.006
	Propolis	0.029
	Bal	0.001
	Arı sütü	<0.001
	Polen	0.105

\* Dunnett T3

Bir pro-inflamatuvar sitokin olan TNF-alfa'nın post-hoc analizi ise Tablo 31'de sunulmuştur. Buna göre sadece sağlıklı grup ile kontrol ve arı sütü grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı ( $p>0.05$ ), diğer tüm gruplar arası anlamlı farklılık olduğu ( $p<0.001$ ) görülmektedir.

**Tablo 31.** Çalışma gruplarının TNF-alfa düzeylerinin post-hoc analizi

		P*
Sağlıklı	Kontrol	0.129
	Propolis	<0.001
	Bal	0.001
	Arı sütü	0.712
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Kontrol	Sağlıklı	0.129
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	0.009
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Propolis	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Bal	0.003
	Arı sütü	<0.001
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Bal	Sağlıklı	0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	0.003
	Arı sütü	0.014
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Arı sütü	Sağlıklı	0.712
	Kontrol	0.009
	Propolis	<0.001
	Bal	0.014
	Polen	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Polen	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	<0.001
	Arı Ekmeği	<0.001
Arı Ekmeği	Sağlıklı	<0.001
	Kontrol	<0.001
	Propolis	<0.001
	Bal	<0.001
	Arı sütü	<0.001
	Polen	<0.001

\* Dunnett T3

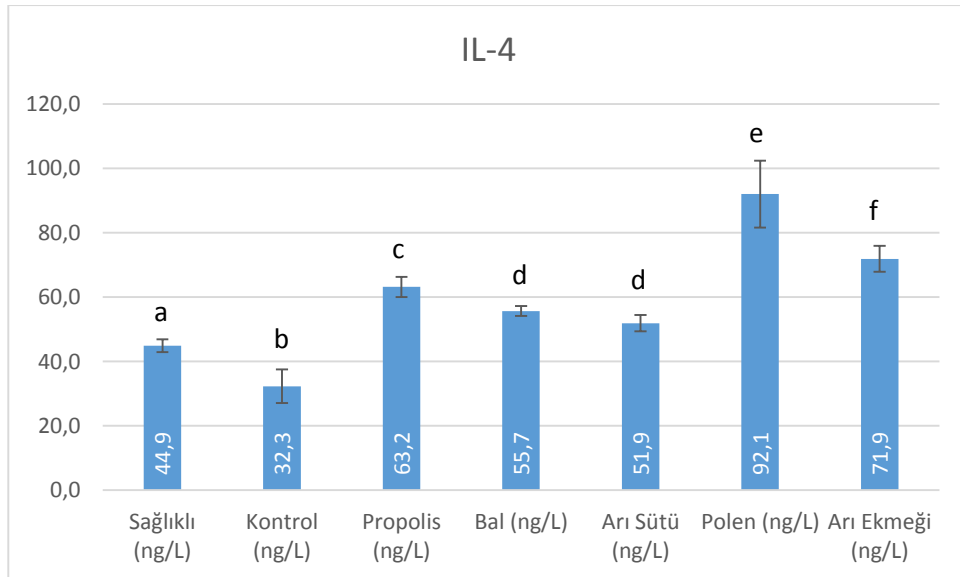
Çalışma sonrasında yerleştirilmiş tüm “cotton pelletler” etraflarındaki granulasyon dokuları ile birlikte çıkarılmışlar ve 60<sup>0</sup> derecede iki saat boyunca etüvde kurutulmuş ve sonrasında tartılmışlardır. Grupların cotton pellet ağırlıkları ve istatistiksel analizi Tablo 32’de sunulmuştur.

**Tablo 32.** Çalışma gruplarının “cotton pellet” kuru ağırlıklarının karşılaştırılması

	Ortalama	Standart sapma	P*
Kontrol	154.37	20.39	0.668
Propolis	183.60	47.71	
Bal	180.57	47.56	
Arı Sütü	176.74	47.69	
Polen	134.97	33.77	
Arı Ekmeği	172.73	61.73	

\*One-way ANOVA test

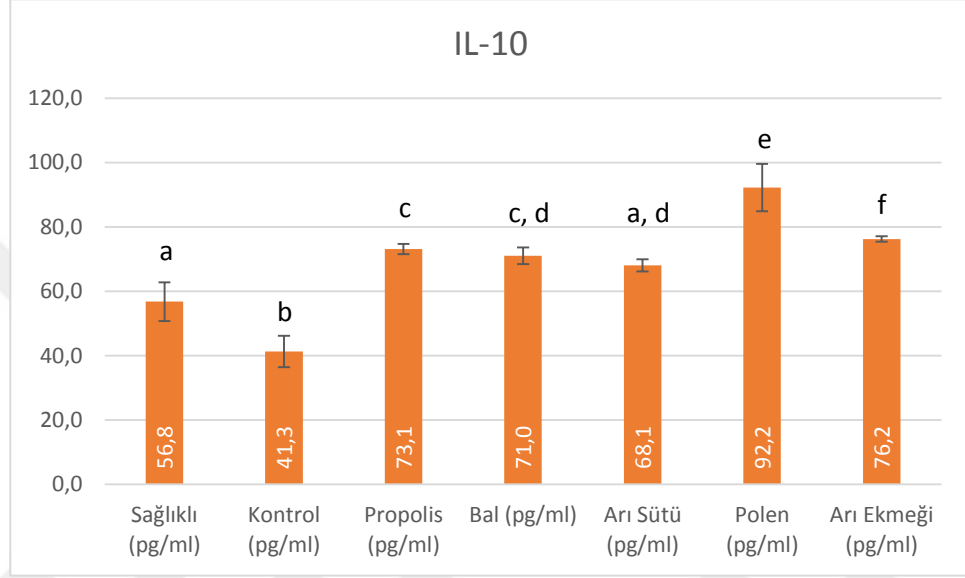
Çalışmamızda kullanılan arı ürünlerinin IL-4 düzeyleri ve birbirleriyle olan istatistiksel post-hoc analizi grafiği Şekil 5’de sunulmuştur.



**Şekil 5.** Arı ürünlerinin IL-4 düzeyleri ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

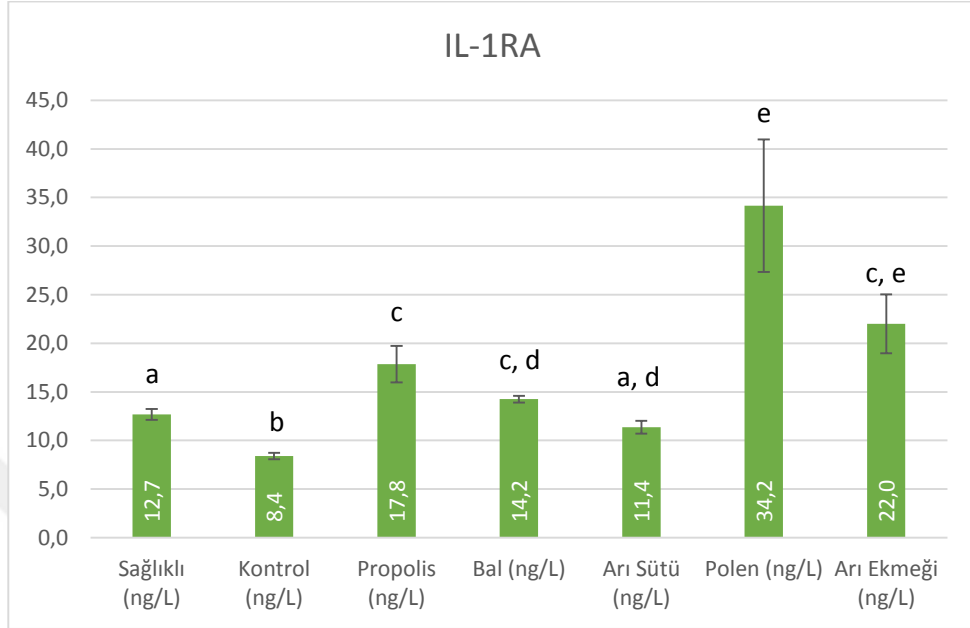
Arı ürünlerinin IL-10 düzeylerinin grafiksel gösterimi ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması Şekil 6'da sunulmuştur.



**Şekil 6.** Arı ürünlerinin IL-10 düzeyleri ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

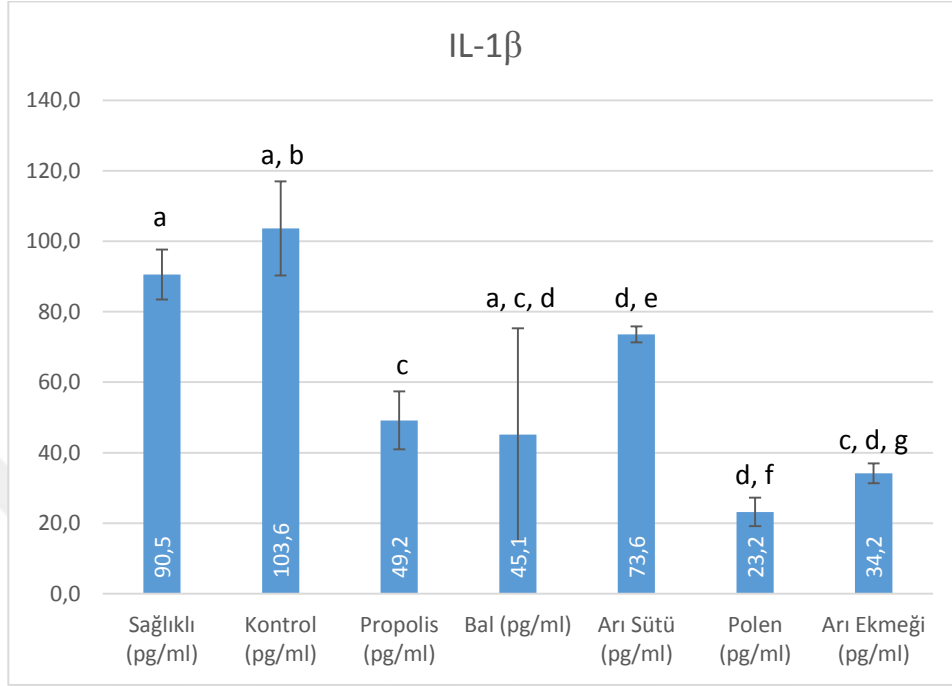
Arı ürünlerinin IL-1RA düzeylerinin grafiksel olarak gösterimi ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması Şekil 7’de sunulmuştur.



**Şekil 7.** Arı ürünlerinin IL-1RA düzeyleri ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

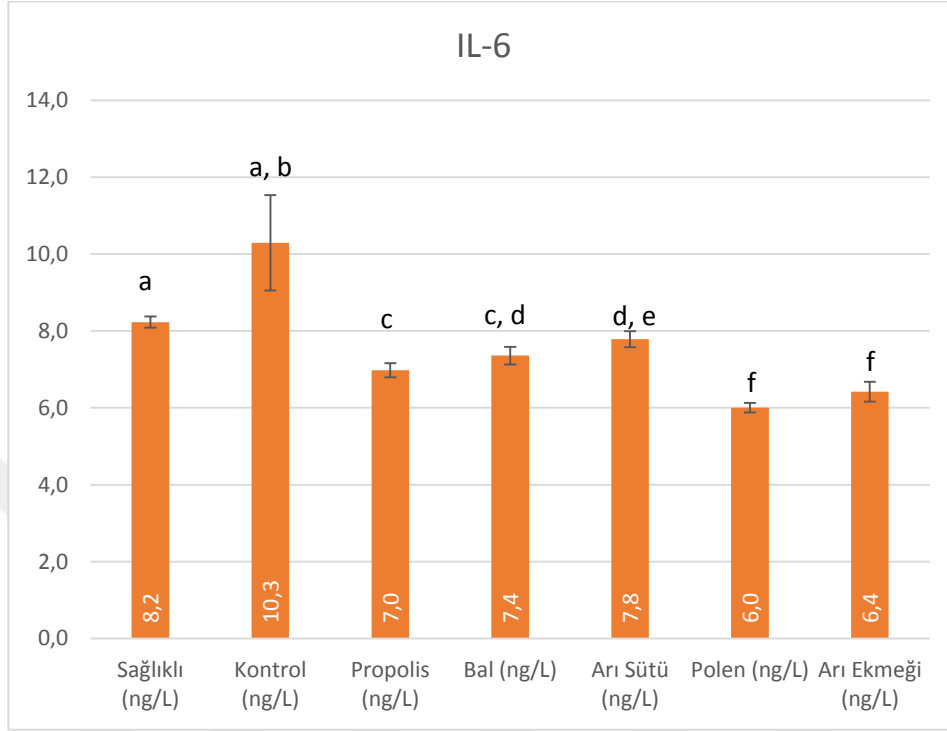
Arı ürünlerinin pro-inflamatuar IL-1 $\beta$  düzeylerinin grafiksel olarak gösterimi ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması Şekil 8’de sunulmuştur.



**Şekil 8.** Arı ürünlerinin IL-1 $\beta$  düzeyleri ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

Arı ürünlerinin pro-inflamatuar IL-6 düzeylerinin grafiksel olarak gösterimi ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması Şekil 9’da sunulmuştur.

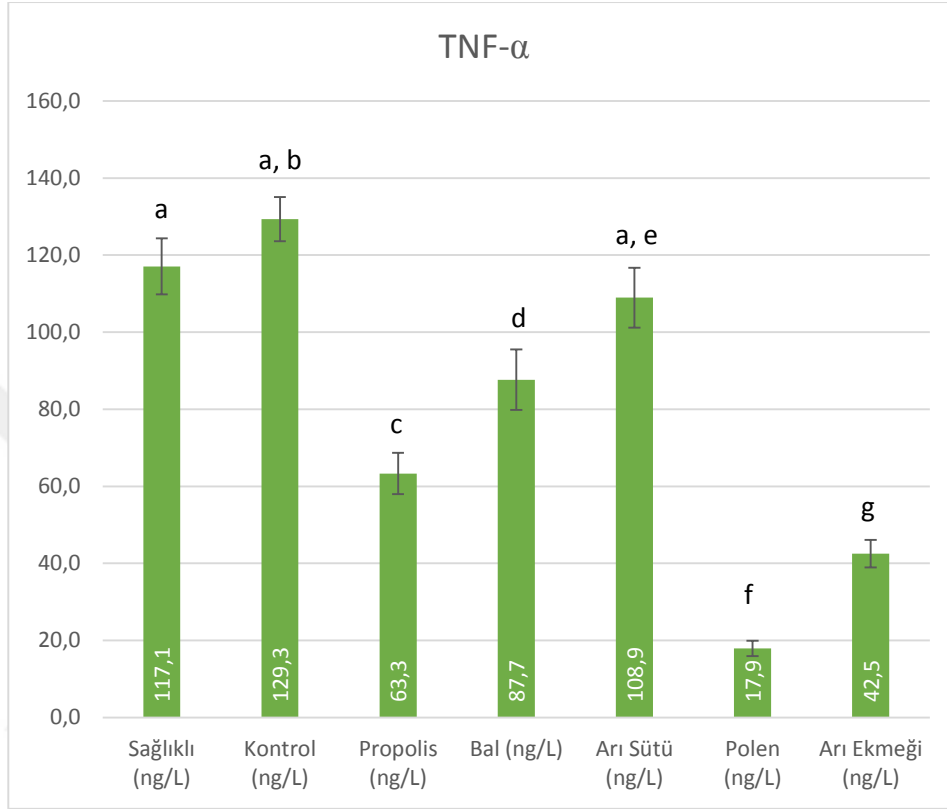


**Şekil 9.** Arı ürünlerinin IL-6 düzeyleri ve istatistiksel olarak

post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

Arı ürünlerinin pro-inflamatuar TNF- $\alpha$  düzeylerinin grafiksel olarak gösterimi ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması Şekil 10'da sunulmuştur.



**Şekil 10.** Arı ürünlerinin TNF- $\alpha$  düzeyleri ve istatistiksel olarak post-hoc analizine göre karşılaştırılması

(Grafikteki kutucukların üstünde aynı harfler bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), farklı harf içeren kutucuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulunmaktadır)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda arı ürünlerinin anti-inflamatuvar ve pro-inflamtuvar etkinlikleri, “cotton pellet” yöntemi ile deneysel olarak ratlarda oluşturulan kronik inflamasyon modelinde araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, araştırılan arı ürünleri olan bal, propolis, polen, arı ekmeği ve arı sütünün istatistiksel olarak anlamlı anti-inflamatuvar etkinliklerinin olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda kullanılan tüm arı ürünlerinin, pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdükleri saptanmıştır.

Arı ürünlerinin pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkinlikleri karşılaştırıldığında, anti inflamatuvar olan IL-4, IL-10 ve IL-1RA sitokin düzeylerini en fazla yükselten arı ürünleri sırasıyla polen, arı ekmeği ve propolis olarak ilk üç sırada yer aldıkları görülmektedir (tümünde  $p<0.001$ ). Diğer taraftan pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini en fazla düşüren arı ürünleri sırayla, polen, arı ekmeği ve propolis olarak saptanmışken, IL-1 $\beta$ 'yi en fazla düşüren arı ürünleri ise polen, arı ekmeği ve bal olarak bulunmuştur (tümünde  $p<0.001$ ). Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre, en etkili anti-inflamatuvar arı ürününün polen olduğu, ikinci sırada arı ekmeği ve üçüncü sırada ise propolis'in etkin anti-inflamatuvar etkinliklerinin olduğu (tümünde  $p<0.001$ ) saptanmıştır.

Literatürde farklı arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliklerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bal arısının (*Apis mellifera*) ürünlerinden olan “bal, propolis, arı sütü, polen ve arı ekmeği” hakkında tıbbi kullanımlarına yönelik değişik çalışmalar bulunmaktadır. Arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliklerini araştıran muhtelif çalışmalar da mevcuttur.<sup>1</sup> Bu çalışmalar arasında, Candiracci ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir hücre kültürü çalışmasında, balın içerisindeki flavonoidlerin, inflamasyon sonucu oluşan sinir dejenerasyonunda koruyucu olup olmadığını

araştırmıştır. Balın, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  pro-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini istatistiksel olarak düşürdüğünü tespit etmişlerdir.<sup>125</sup>

Almasaudi ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda oluşturdukları gastrik ülser üzerinde manuka balının etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, manuka balının anti-inflamatuar etkinliği tespit edilmiş; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 sitokin düzeylerinin azaldığı, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyinde ise artış olduğu saptanmıştır.<sup>122</sup> Bu sonuçlar ile bizim bal ile elde ettiğimiz sonuçların tamamen benzer olduğu görülmektedir.

Cotton-pellet yöntemi ile yapılan bir çalışmada, balın, inflamasyon sonucu oluşan granülom ağırlığını istatistiksel olarak azalttığı tespit edilmiştir.<sup>126</sup> Ancak bu çalışmada, anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokin düzeyi ölçülmemiştir. Bizim çalışmamızda cotton pellet'lerin ağırlıkları ölçülmüş, ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Cotton pellet'ler her ne kadar etrafındaki granülasyon dokusu ile çıkarılmaya gayret edilse de, çıkarılma esnasında insan faktörü öne çıkmış, kimi doku tam ve büyük, kimisi ise kısmen, küçük olarak çıkarılmışlar ve bu durum dolayısıyla ağırlıklarını da etkilemiştir. Bu sebeple bizim çalışmamızda cotton pellet ağırlıkları arası farklılık saptanamamıştır.

Al-Hariri ve arkadaşlarının, 2019 Eylül ayında yayımladıkları bir çalışmada, sıçanlarda oluşturdukları akut pankreatitte, propolisin pro-inflamatuar sitokin düzeyini azalttığı, anti-inflamatuar IL-22 düzeyini artırdığı yer almaktadır.<sup>127</sup> Bizim çalışmamızda da propolis anti-inflamatuar sitokin düzeylerini artırmış, pro-inflamatuar sitokin düzeylerini ise anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Yangı ve arkadaşlarının 2018 yılı çalışmalarında, intraperitoneal lipopolisakkarit enjekte edilen ratlarda serbest oksijen radikal düzeyi üzerine propolisin etkinliğini araştırmışlardır.<sup>128</sup> Bu çalışmada araştırmacılar propolis etkinliğini inflamasyon üzerinde

araştırmışlar, sonuç olarak propolisin etkin bir anti-inflamatuar madde olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak literatürde, cotton pellet yöntemi kullanılarak cilt altı oluşturulmuş kronik inflamasyon üzerinde propolisin etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, literatürde ilk defa, cotton pellet yöntemi ile kronik inflamasyon oluşturulmuş ve propolisin anti-inflamatuar etkinliği ortaya konulmuştur.

Arı sütü ile ilgili yapılmış çalışmalardan, Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir in-vitro çalışmada, arı sütü yağ asidi içeriklerinden olan üç yağ asit bileşenin anti-inflamatuar etkinliği araştırılmış ve bu üç bileşenin de nitrik oksit, TNF-alfa ve IL-10 sitokin düzeylerini azalttığı bulunmuştur.<sup>129</sup> Bu çalışma, arı sütünün bileşenlerinin anti-inflamatuar etkinliğini göstermesi açısından önemli olmakla birlikte, sadece hücre kültürü ortamında in-vitro olarak yapılmıştır. Yine bu çalışmada, zıt bir sonuç olarak anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, arı sütünün anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10 ve IL-1RA) arttırdığı, pro-inflamatuar sitokinleri (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) azalttığı belirlenmiştir.

Arzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile formalin ile sıçanın arka ayağında oluşturulan inflamasyonda, arı sütünün 50 ve 100 mg/kg dozlarının istatistiksel olarak tedavide etkin olduğu tespit edilmiştir.<sup>124</sup> Araştırmacılar bu çalışmada inflamasyon derecesi için ödem alanı ölçümü yapmışlar; ama biyokimyasal veya histolojik bir analiz yapmamışlardır. Bizim çalışmada 100 mg/kg dozunda arı sütü kullanılmış ve etkin bir anti-inflamatuar sitokin cevabı saptanmıştır.

Arı sütü ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise, etilen glikol ile oluşturulan urolitiaz ve buna bağlı renal inflamasyonda, anti-inflamatuar sitokin düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir.<sup>130</sup>

Diğer arı ürünlerinden polen ve arı ekmeğinin anti-inflamatuar etkinliğine yönelik çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Polenin biyolojik ve tedavi amaçlı kullanımını konu alan bir derlemede, anti-inflamatuar etkinliğinin olduğu; ancak genel bir problem olarak her polenin sahip olduğu içeriğin farklı olması sebebiyle farklı sonuçlar doğabileceği belirtilmiştir.<sup>131</sup>

Polen bileşenlerinin, yapılan güncel bir hücre kültürü çalışmasında anti-inflamatuar etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir.<sup>132</sup> Diğer bir çalışmada Maruyama ve arkadaşları, sıçan ayağında oluşturdukları ödem hacmini azaltmak için etanol ve su ekstraktlı iki farklı hazırlanmış polen örneğinin anti-inflamasyon rolünün olup olmadığını araştırmışlar, sonuç olarak ise etanol ekstraktının hafif anti-inflamatuar etkinliği olduğu; ancak su ekstraktlı polenin hiç anti-inflamatuar etkinliğinin olmadığını tespit etmişlerdir.<sup>133</sup> Araştırmacılar sıçanlarda sitokin ölçümü yapmamışlar, sadece nitrik oksit düzeyi ölçümü ile ödem kontrolü ile sonuca varmışlardır. Bizim çalışmamızda, su bazlı olarak hazırlanan polen kullanılmış ve elde ettiğimiz sonuçlara göre en etkili arı ürününün polen olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda polen hem anti-inflamatuar sitokinleri en fazla artıran, hem de pro-inflamatuar sitokin düzeylerini en fazla azaltan, en etkin arı ürünü olarak belirlenmiştir.

Arı ekmeğinin anti-inflamatuar etkinliğini inceleyen literatürdeki tek araştırmada, alüminyum sonrası oluşan inflamasyon ve hepatorenal toksisiteye yönelik etkinlik araştırılmış ve antioksidan etkinlik ile alüminyum etkilerini düzelttiğini saptamışlardır.<sup>134</sup>

Bizim yaptığımız bu çalışma, arı ekmeğinin anti-inflamatuar etkinliğini araştıran literatürdeki tek çalışma olarak dikkat çekmektedir. Diğer bir önemli nokta ise, arı ekmeğinin polenden sonra en etkin anti-inflamatuar özellik gösteren arı ürünü olduğunu

saptamamızdır. Arı ekmeği, hem pro-inflamatuvar, hem de anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin tümünde en iyi ikinci arı ürünü olmuştur.

Farklı arı ürünlerinin aynı anda kullanılıp karşılaştırıldığı çalışma sayısı da sınırlıdır. El-Aidy ve arkadaşlarının 2015'te yaptıkları bir çalışmada, astım modeli ve akciğer inflamasyonu oluşturdukları sıçanlarda propolis, bal ve arı sütünün anti-inflamatuvar etkinliğini araştırmışlardır.<sup>120</sup> Araştırmacılar, alışma sonucunda propolisin anti-inflamatuvar etkinliği olduğunu tespit etmişler; ancak bal ve arı sütünün, astım ataklarını artırdığını bulmuşlardır. Bu durum, bal ve arı sütünün immun-stimulan etkinliğine dayandırmışlardır.

Bizim alışmamızda, literatürde ilk defa olarak, cotton pellet yöntemi ile kronik inflamasyon oluşturulmuş sıçanlarda beş farklı arı ürününün anti-inflamatuvar etkinlikleri araştırılmış ve polen, arı ekmeği, propolis, bal ve arı sütünün istatistiksel olarak anlamlı etkinlikleri olduğu saptanmıştır (tümünde  $p < 0.001$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinlikleri araştırılarak karşılaştırılmıştır. Literatürde bazı arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliklerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar genellikle tek bir arı ürününün etkinliğini araştıran çalışmalar olduğu dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, yaptığımız literatür taramasına göre, ilk kez arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliklerinin karşılaştırılması, yaptığımız bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

Elde ettiğimiz verilere göre, tüm arı ürünlerinin anlamlı anti-inflamatuvar etkinleri bulunmuştur. Anti-inflamatuvar etkinliği en yüksek arı ürününün polen olduğu, daha sonra ise sırayla arı ekmeği ve propolisin ikinci ve üçüncü sırada yer aldıkları belirlenmiştir.

Yaptığımız bu çalışma ile arı ürünlerinin anti-inflamatuvar etkinliklerinin hayvan deneyi ile tespit edilmesi ile tıbbi kullanımına yönelik insan deneylerinin yapılmasının yolu açılmış olmaktadır. Arı ürünlerinin bilinen alerjik reaksiyon dışında önemli yan etkilerinin olmaması ve maliyet etkin olmaları nedeniyle, bilimsel kanıta dayalı olarak anti-inflamatuvar olarak kullanımının ülkemiz açısından önemli bir kazanım olacağını düşünmekteyiz. Arı ürünleri üretiminde dünyada sayılı ülkeler arasında yer alan ülkemizde, arı ürünlerinin sağlık sektöründe ilaç ve ürün olarak üretilmesi ile dışa bağımlılığı azaltacak, ucuz, kolay ve ulaşılabilir tedavi alternatiflerinin ülkemize kazandırılması sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Front Pharmacol.* 2017;8:412-412.
2. Mutlu C, Erbaş M, Arslan Tontul S. Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda.* 2017:75-75.
3. Spilioti E, Jaakkola M, Tolonen T, et al. Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PLoS One.* 2014;9(4):e94860.
4. Islam A, Khalil I, Islam N, et al. Physicochemical and antioxidant properties of Bangladeshi honeys stored for more than one year. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2012;12(1):177.
5. Hışıl Y, Börekçioğlu N. Balın bileşimi ve bala yapılan hileler. *Gıda.* 1986;11(2).
6. Özmen N, Alkın E. Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi.* 2006;6(4):155-160.
7. Karabagias IK, Badeka AV, Kontakos S, Karabournioti S, Kontominas MG. Botanical discrimination of Greek unifloral honeys with physico-chemical and chemometric analyses. *Food Chemistry.* 2014;165:181-190.
8. Sunay A, Samancı T. Arı ürünlerinin üretimi. *Erişim adresi: [http://www.ariplatformu.org/storage/ilgi\\_cekici\\_bilgiler.pdf](http://www.ariplatformu.org/storage/ilgi_cekici_bilgiler.pdf)* Erişim tarihi. 2016;10:2016.
9. Oroian M. Measurement, prediction and correlation of density, viscosity, surface tension and ultrasonic velocity of different honey types at different temperatures. *Journal of Food Engineering.* 2013;119(1):167-172.
10. Krell R. *Value-added products from beekeeping.* Food & Agriculture Org.; 1996.
11. Brudzynski K, Kim L. Storage-induced chemical changes in active components of honey de-regulate its antibacterial activity. *Food Chemistry.* 2011;126(3):1155-1163.
12. Kolankaya D. Antioxidant Effect and Honey. *Mellifera.* 2001;1(1).
13. Finola MS, Lasagno MC, Marioli JM. Microbiological and chemical characterization of honeys from central Argentina. *Food Chemistry.* 2007;100(4):1649-1653.

14. Escuredo O, Dobre I, Fernández-González M, Seijo MC. Contribution of botanical origin and sugar composition of honeys on the crystallization phenomenon. *Food chemistry*. 2014;149:84-90.
15. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği. *Tebliğ no: 2012* 2012. Accessed 30.04.2021, 2021.
16. Sak-Bosnar M, Sakač N. Direct potentiometric determination of diastase activity in honey. *Food chemistry*. 2012;135(2):827-831.
17. Ghisalberti E. Propolis: a review. *Bee world*. 1979;60(2):59-84.
18. Yeşilada E. Apiterapi, Arıyla Gelen Şifa. *İstanbul, Turkey: Hayy Publication (in Turkish)*. 2015.
19. Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, et al. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of ethnopharmacology*. 2002;80(1):67-73.
20. Kuropatnicki AK, Szliszka E, Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
21. Stepp JR. Plant Resins. Chemistry, Evolution, Ecology, Ethnobotany. *Economic Botany*. 2003;57(3):419-420.
22. Nicolas A. *Cire d'abeilles et propolis: caractères, composition, analyse, recherches et dosages des adultérants, usages pharmaceutiques et industriels*. G. Thomas; 1947.
23. Sforcin JM. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytotherapy Research*. 2016;30(6):894-905.
24. Husen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. *Contact Dermatitis*. 1987;17(3):171-177.
25. Atik A, Gümüş T. Propolisin Gıda Endüstrisinde Kullanım Olanakları. *Akademik Gıda*. 2017:60-60.
26. Park YK, Ikegaki M, Abreu Jads, Alcici Nmf. Estudo da Preparação Dos Extratos de Propolis e Suas Aplicações. *Food Science and Technology*. 1998;18:313-318.
27. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*. 1998;36(4):347-363.

28. Moreno MaIN, Isla MaI, Sampietro AR, Vattuone MA. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;71(1):109-114.
29. Murat K, Serdar K, Semra K. GC-MS Analysis of Propolis Samples from Two Different Regions of Turkey. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2002;57(9-10):905-909.
30. Paulino N, Abreu SR, Uto Y, et al. Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, Artepillin C, in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol*. 2008;587(1-3):296-301.
31. Sforcin JM, Fernandes A, Lopes Cam, Bankova V, Funari SRC. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;73(1):243-249.
32. Bankova VS, Castro SLd, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*. 2000;31(1):3-15.
33. Marcucci M, C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995;26(2):83-99.
34. Krell R, Food, Nations Aootu. *Value-added Products from Beekeeping*. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 1996.
35. de Groot AC. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*. 2013;24(6):263-282.
36. Sorkun K, Süer B, Salih B. Determination of Chemical Composition of Turkish Propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C, Journal of biosciences*. 2001;56:666-668.
37. Duman S. *Çanakkale (Türkiye) ilinde toplanan propolis örneklerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar*, Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri ...; 2010.
38. Albayrak S, Albayrak S. Propolis: doğal antimikrobiyal madde. 2008.
39. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SAH, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991;35(1):77-82.
40. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effects propolis extract. *Fitoterapia*. 2002;73 Suppl 1:S53-63.

41. Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1996;55(6):441-449.
42. Miyataka H, Nishiki M, Matsumoto H, Fujimoto T, Matsuka M, Satoh T. Evaluation of Propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese Propolis by Enzymatic and Physico-Chemical Methods. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 1997;20(5):496-501.
43. Krol W, Scheller S, Czuba Z, et al. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996;55(1):19-25.
44. Memmedov H, Aldemir O, Aliyev E. Propolisin Antikanser Etkisi Anti-Cancer Effect OF Propolis. 2018;10:20-27.
45. Patel S. Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *Journal of Dietary Supplements*. 2016;13(3):245-268.
46. Cohen NJ, Weiss G, Minde K. Cognitive Styles in Adolescents Previously Diagnosed as Hyperactive\*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1972;13(3):203-209.
47. Nagai T, Inoue R, Kanamori N, Suzuki N, Nagashima T. Characterization of honey from different floral sources. Its functional properties and effects of honey species on storage of meat. *Food Chemistry*. 2006;97:256–262.
48. Topal E, Yücel B, Köseoğlu M. Propolisin hayvancılık, tarım ve gıda teknolojisinde kullanımı. *Hasad Hayvancılık Dergisi*. 2013;29(341):58-65.
49. Pietta PG, Gardana C, Pietta AM. Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*. 2002;73:S7-S20.
50. Mello B, Petrus JC, Hubinger M. Concentration of flavonoids and phenolic compounds in aqueous and ethanolic propolis extracts through nanofiltration. *Journal of food engineering*. 2010;96(4):533-539.
51. Moura SALd, Negri G, Salatino A, et al. Aqueous Extract of Brazilian Green Propolis: Primary Components, Evaluation of Inflammation and Wound Healing by Using Subcutaneous Implanted Sponges. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:748283.
52. Kubilienė L, Laugaliene V, Pavilionis A, et al. Alternative preparation of propolis extracts: Comparison of their composition and biological activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015;15.

53. Farré R, Frasquet I, Sánchez A. Propolis and human health. *Ars Pharmaceutica*. 2004;45:21-43.
54. Regina V, Erich FE. Biochemical Activities of Propolis Extracts. II. Photodynamic Activities. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 1993;48(11-12):858-862.
55. Orsolic N, Basić I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *Journal of ethnopharmacology*. 2003;84:265-273.
56. Campos MGR, Frigerio C, Lopes J, Bogdanov S. What is the future of Bee-Pollen. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 2010;2(4):131-144.
57. Perveen S, Orfali R, Al-Taweel AM, Khan A, Alghanem B, Shaibah H. Simultaneous identification of phenolic and flavonoid contents in bee pollen by HPLC-ESI-MS data. 2019.
58. Saraiva LC, Cunha FV, Léllis DR, Nunes LC. Composition, biological activity and toxicity of bee pollen: State of the art. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2018;17(5).
59. Krell R. Pollen. *Value-added products from beekeeping Roma, FAO Fiat Panis*. 1996:87-115.
60. Silici S. Arı Poleni ve Arı Ekmeği. *Uludag Bee Journal*. 2014;14(2).
61. Genç F, Dodoloğlu A. Arıcılığın temel esasları. *Atatürk Üniv Ziraat Fak Ders Yayınları*. 2002(166):338.
62. Dogaroglu M. Modern Arıcılık Teknikleri. *Anadolu Matbaa ve Ambalaj San Istanbul*. 1999.
63. Korkmaz A. *Anlaşılabilir Arıcılık*. Vol 1: Ali Korkmaz; 2015.
64. Crailsheim K. The protein balance of the honey bee worker. *Apidologie*. 1990;21(5):417-429.
65. Schmidt JO. Bee products. In: *Bee Products*. Springer; 1997:15-26.
66. Pernal SF, Currie RW. The influence of pollen quality on foraging behavior in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Behavioral Ecology and Sociobiology*. 2001;51(1):53-68.
67. Erdoğan Y, Dodoloğlu A. Balarısı (*Apis mellifera* L.) kolonilerin yaşamında polenin önemi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2005;5(2):79-84.
68. Çelik K, Aşgun H. *Apiterapi El Kitabı. AB Projesi*. 2014.

69. Karaman M, Artık N, Küçükersan K. Perga (Bee Bread) composition and health benefit. Paper presented at: The 2nd International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies, Skopje, Macedonia on October 2016.
70. Nagai T, Nagashima T, Myoda T, Inoue R. Preparation and functional properties of extracts from bee bread. *Food/nahrung*. 2004;48(3):226-229.
71. Herbert Jr EW, Shimanuki H. Chemical composition and nutritive value of bee-collected and bee-stored pollen. *apologie*. 1978;9(1):33-40.
72. Čeksterytė V, Račys J, Kaškonienė V, Venskutonis P. Fatty acid composition in beebread. *biologija*. 2008(4).
73. Vásquez A, Olofsson TC. The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and bee bread. *Journal of apicultural research*. 2009;48(3):189-195.
74. Zorba E. Perga (Arı Ekmeği) İçeren Perga Sport'un Farklı Spor Disiplinlerinde Sporcular ve Sedanterlerde Performans ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. *Spor ve Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2019;6:407-419.
75. Loglio G, Formato G, Pietropaoli M, Jannoni-Sebastianini R, Carreck N, van der Steen J. An Innovative Home-Made Beebread Collector as a Tool for Sampling and Harvesting. *Bee World*. 2019;96(1):16-18.
76. Gilliam M, Prest D, Lorenz B. Microbiology of pollen and bee bread: taxonomy and enzymology of molds. *Apidologie*. 1989;20(1):53-68.
77. Related titles from Woodhead's food science, technology and nutrition list. In: Steele R, ed. *Understanding and Measuring the Shelf-Life of Food*. Woodhead Publishing; 2004:ii.
78. Akyol E, Baran Y. Arı Sütünün Yapısı, İnsanlar ve Arılar İçin Önemi. *Uludağ Bee Journal*. 2015;15(1).
79. Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological Research*. 2016;192:130-141.
80. Cassaignau C, Viel C. *L'Abeille et les produits de la ruche utilisés en nutrition et en thérapeutique*. 1991.
81. Meltem U. Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):193-202.
82. Uçar M. Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):193-202.

83. Nagai T, Inoue R. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food chemistry*. 2004;84(2):181-186.
84. Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, Almeida-Muradian L. Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 2009;1(1):1-6.
85. Tamura S, Kono T, Harada C, Yamaguchi K, Moriyama T. Estimation and characterisation of major royal jelly proteins obtained from the honeybee *Apis mellifera*. *Food Chemistry*. 2009;114(4):1491-1497.
86. Albert S, Klaudiny J. The MRJP/Yellow protein family of *Apis mellifera*: identification of new members in the EST library. *Journal of insect physiology*. 2004;50:51-59.
87. Bărnuțiu LI, Mărghitaș LA, Dezmirean DS, Mihai CM, Bobiș O. Chemical composition and antimicrobial activity of royal jelly-review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*. 2011;44(2):67-72.
88. Isidorov V, Czyżewska U, Isidorova A, Bakier S. Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of the organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(29):3776-3780.
89. Albert S, Bhattacharya D, Klaudiny J, Schmitzová J, Simúth J. The family of major royal jelly proteins and its evolution. *Journal of Molecular Evolution*. 1999;49(2):290-297.
90. Tunca Rİ, Taşkın A, Karadavut U. Determination of bee products consumption habits and awareness level in some provinces in Turkey. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*. 2015;3(7):556-561.
91. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of Functional Foods*. 2012;4(1):39-52.
92. Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomedical research*. 2007;28(5):261-266.
93. Haddadin MS, Haddadin J, Benguiar R. The effect of royal jelly on growth and short-chain fatty acid production of probiotic bacteria and activity of bacterial procarcinogenic enzymes in rat faeces. *Polish journal of food and nutrition sciences*. 2012;62(4):251-258.

94. Karabağ K, Dinç H, Selçuk M. Arı sütünün insan sağlığı için önemi. *Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu, Düzce*. 2010.
95. Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats. *North American journal of medical sciences*. 2011;3(6):268.
96. Kohguchi M, Inoue S-I, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters. *Food science and technology research*. 2007;10(4):420-423.
97. Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoishi A, Tachibana H, Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2007;71(1):253-255.
98. Fleit HB. Chronic Inflammation. In: McManus LM, Mitchell RN, eds. *Pathobiology of Human Disease*. San Diego: Academic Press; 2014:300-314.
99. King TC. 2 - Inflammation, Inflammatory Mediators, and Immune-Mediated Disease. In: King TC, ed. *Elsevier's Integrated Pathology*. Philadelphia: Mosby; 2007:21-57.
100. Saçu D. *Deneyisel olarak fibrosarkoma oluşturulan ratların serumlarında interlökin-6 ve tümör nekrosis faktör alfa düzeylerinin belirlenmesi*, Adnan Menderes Üniversitesi; 2008.
101. Yalçın SY, Söylemezoğlu TTD. *IL-6 polimorfizminin doku metal düzeylerine etkisi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Adli Tıp ....
102. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes & immunity*. 1999;1(1):3-19.
103. Salgame P, Abrams JS, Clayberger C, et al. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science*. 1991;254(5029):279-282.
104. Özgönen Ö. *Malign ve tüberküloz plörezi ayırıcı tanısında T helper 1 ve T helper 2 sitokinlerden IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 ve IL-10'un tanısal değeri*, SDÜ Tıp Fakültesi; 2006.
105. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 1(Suppl 1):S34-45.
106. Akyol G. Interloons. *Selcuk Medical Journal*. 1994;10(1):117-123.

107. Van Crevel R, Ottenhoff TH, Van Der Meer JW. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(2):294-309.
108. Elmslie RE, Dow SW, Ogilvie GK. Interleukins: biological properties and therapeutic potential. *J Vet Intern Med*. 1991;5(5):283-293.
109. Guner I, Ozmen D, Bayındır OS. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1997.
110. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;3(1):36-45.
111. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Advances in clinical chemistry*. 2009;48:111-136.
112. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences; 2012.
113. Kocatürk T. *Farelerde deneysel alerjik konjonktivit modeli oluşturulması*, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2008.
114. Judith A. Owen JP, Sharon A. Stranford. *Kuby Immunology*. 2007.
115. Noronha I, Niemir Z, Stein H, Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(6):775-786.
116. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences; 2014.
117. Özdemir Ö. Mast hücresi ve kanser: Tümör dokusunda mast hücre yoğunluğu, etkileyen faktörler ve mast hücre-tümör etkileşimleri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5(2).
118. Wong CM. Post-traumatic stress disorder: advances in psychoneuroimmunology. *The Psychiatric clinics of North America*. 2002;25(2):369-383, vii.
119. Winter CA, Porter CC. Effect of Alterations in Side Chain upon Anti-inflammatory and Liver Glycogen Activities of Hydrocortisone Esters\*\*Merck Institute for Therapeutic Research, West Point, Pa. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed)*. 1957;46(9):515-519.
120. El-Aidy WK, Ebeid AA, Sallam Ael R, et al. Evaluation of propolis, honey, and royal jelly in amelioration of peripheral blood leukocytes and lung inflammation in mouse conalbumin-induced asthma model. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(6):780-788.

121. Maruyama H, Sakamoto T, Araki Y, Hara H. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:30-30.
122. Almasaudi SB, Abbas AT, Al-Hindi RR, et al. Manuka Honey Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities That Promote Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:5413917.
123. Chen Y-F, Wang K, Zhang Y-Z, Zheng Y-F, Hu F-L. In Vitro Anti-Inflammatory Effects of Three Fatty Acids from Royal Jelly. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3583684.
124. Arzi A, Olapour S, Yaghooti H, Sistani Karampour N. Effect of royal jelly on formalin induced-inflammation in rat hind paw. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2015;10(1):e22466.
125. Candiracci M, Piatti E, Dominguez-Barragán M, et al. Anti-inflammatory activity of a honey flavonoid extract on lipopolysaccharide-activated N13 microglial cells. *J Agric Food Chem.* 2012;60(50):12304-12311.
126. Owoyele BV, Adenekan OT, Soladoye AO. Effects of honey on inflammation and nitric oxide production in Wistar rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2011;9(4):447-452.
127. Al-Hariri MT, Eldin TG, Hashim T, Chathoth S, Alswied A. Propolis Modulates Inflammatory Mediators and Improves Histopathology in Male Rats with L-arginine-induced Acute Pancreatitis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2019;19(2):e103-e107.
128. Yangi B, Cengiz Ustuner M, Dincer M, et al. Propolis Protects Endotoxin Induced Acute Lung and Liver Inflammation Through Attenuating Inflammatory Responses and Oxidative Stress. *J Med Food.* 2018;21(11):1096-1105.
129. Chen YF, Wang K, Zhang YZ, Zheng YF, Hu FL. In Vitro Anti-Inflammatory Effects of Three Fatty Acids from Royal Jelly. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3583684.
130. Aslan Z, Aksoy L. Anti-inflammatory effects of royal jelly on ethylene glycol induced renal inflammation in rats. *Int Braz J Urol.* 2015;41(5):1008-1013.
131. Denisow B, Denisow-Pietrzyk M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *J Sci Food Agric.* 2016;96(13):4303-4309.

132. Li Q, Sun M, Wan Z, et al. Bee Pollen Extracts Modulate Serum Metabolism in Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury Mice with Anti-Inflammatory Effects. *J Agric Food Chem.* 2019;67(28):7855-7868.
133. Maruyama H, Sakamoto T, Araki Y, Hara H. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:30.
134. Bakour M, Al-Waili NS, El Menyiy N, et al. Antioxidant activity and protective effect of bee bread (honey and pollen) in aluminum-induced anemia, elevation of inflammatory makers and hepato-renal toxicity. *J Food Sci Technol.* 2017;54(13):4205-4212.



## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<b>Adı Soyadı:</b> Murat KÖSEDAĞ
<b>Doğum tarihi:</b>
<b>Doğum Yeri:</b>
<b>Medeni Hali:</b>
<b>Uyruğu:</b>
<b>Adres:</b>
<b>Tel:</b>
<b>E-mail:</b>
Eğitim
Yabancı Dil Bilgisi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

## EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

### ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU<sup>1</sup>

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Murat KÖSEDAĞ
Öğrencinin Numarası	17020901004
Ana Bilim Dalı	Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%8	% 15
II. Genel Bilgiler	%30	% 35
III. Materyal ve Metod	%9	% 35
IV. Bulgular	%9	% 15
V. Tartışma	%1	% 20

*Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

<b>Tez Yazarı (Öğrenci)</b>	<b>Tez Danışmanı</b>
Murat KÖSEDAĞ	Prof. Dr. Mine GÜLABOĞLU
16.7.2021	16.7.2021

<sup>1</sup> Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

## EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Rektörlük



Sayı : 75296309-050.01.04-E.1900348040  
Konu : HADYEK Kararı.

03.12.2019

### ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 28.11.2019 tarihli ve 93722986-000-E.1900340587 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 28.11.2019 tarih ve 15 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 233 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ  
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum  
Tel: +90 442 2317222  
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/birimler/veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: [atauni@h01.kep.tr](mailto:atauni@h01.kep.tr)

Bilgi: Mahmut KOCA  
Faks: +90 442 2317244  
E-Posta: [vtfak@atauni.edu.tr](mailto:vtfak@atauni.edu.tr)



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=73156A4D35A>

**TOPLANTI TARİHİ** : 28.11.2019

**TOPLANTI SAYISI** : 15

**KARAR N0 233:** Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Mine GÜLABOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan “**Cotton Pellet Yöntemi İle Kronik İnflamasyon Oluşturulan Ratlarda, Arı Ürünlerinin Anti-inflamatuar Etkinliklerinin Karşılaştırılması**” isimli araştırma çalışması ile ilgili Eczacılık Fakültesi Dekanlığının 28.11.2019 tarihli ve 93722986-000-E.1900340587 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesinin, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

