

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
ARI SÜTÜNÜN DNA KORUYUCU ETKİNLİĞİ

Sultan GÜNDEŞ KUT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selim SEKKİN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-20008 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Selim SEKKİN'e teşekkürü bir borç bilirim. Çalışma sırasında yardımlarını esirgemeyen ADÜ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim elemanları Prof. Dr. Cavit KUM, Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU ve Arş. Gör. Dr. Hande Sultan ŞAHİNER'e, Arş. Gör. Mehmet Onur AK, Öğretim görevlisi Özge BARDAKÇI, Doktora öğr. Merve AVCIOĞLU ve Doktora öğr. Aybike TÜRKMEN'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için eşime/aileme ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diyabet	4
2.1.1. Diyabet Tanımı	4
2.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması	6
2.1.3.1. Tip-1 Diyabet (IDDM)	6
2.1.3.2. Tip 2 Diyabet (DM).....	7
2.1.3.3. Gestasyonel Diyabet	9
2.1.3.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet Tipleri	10
2.1.4. Diyabetin Komplikasyonları	10
2.1.4.1. Hipoglisemi	10
2.1.4.2. Diyabetik Ketoasidoz	11
2.1.4.3. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	11

2.1.4.4. Kronik Komplikasyonlar	12
2.1.4.5. Diyabetik Retinopati.....	12
2.1.4.6. Diyabetik Nefropati	12
2.1.4.7. Diyabetik Nöropati	12
2.1.4.8. Kardiyovasküler Hastalık	13
2.2. Balın Kimyasal Bileşimi, Propolis ve Arı Sütü.....	13
2.2.1. Arı Sütü ve Faydaları.....	16
2.2.1.1. Antimikrobiyal Etkinlik.....	18
2.2.1.2. Yara İyileştirici Etkinlik	19
2.2.1.3. Antioksidan Etkinlik.....	19
2.2.1.4. Antikanser Etkinlik.....	200
2.2.1.5. İmmünomodülatör ve Antiinflamatuvar Etkinlik	21
2.2.1.6. Antihiperlipidemik Etkinlik.....	221
2.2.1.7. Antihipertansiyon Etkinlik	22
2.2.1.8. Östrojenik Etkinlik	233
2.3. Diyabet ve Arı Sütü.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Gereç.....	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.1.2. Cihazlar.....	27
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı	29
3.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	29
3.2.3. Hayvan Deneyinin Yürütülmesi.....	29
3.2.4. Canlı Ağırlık Ölçümü	31
3.2.5. Kan Glukozu Ölçümü.....	31

3.2.6. Deneyin Sonlandırılması.....	32
3.2.7. Comet Analizi.....	31
3.2.8. Antioksidan/Oksidan Parametre Analizleri	32
3.2.8.1. Doku Homojenizasyonu	32
3.2.8.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi	33
3.2.8.3. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Analizi	33
3.2.8.4. Katalaz (CAT) Analizi	33
3.2.8.5. Malondialdehit (MDA) Analizi	33
3.2.8.6. Total Protein Analizi	33
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Canlı Ağırlık Ölçümü	36
4.2. Plazma HbA1c Düzeyleri ve Kan Glukozu Ölçümleri.....	39
4.3. Comet Analizi.....	38
4.4. Antioksidan/Oksidan Parametreler.....	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	53
EK-1 (ADÜ-HADYEK).....	68
BİLİMSEL ETİK BEYANI	69
ÖZ GEÇMİŞ.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliđi
AS	: Arı sütü (Royal jelly, RJ)
CAT	: Katalaz
COMET	: Kuyruklu Yıldız Analizi
DAS	: Diyabetik Arı Sütü
DK	: Diyabet Kontrol
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IDA	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
LMA	: Düşük Erime Noktalı Agar
MDA	: Malondialdehit
NMA	: Normal Erime Noktalı Agar
PBS	: Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik Çözeltilisi
SAS	: Sağlıklı Arı sütü
SK	: Sağlıklı Kontrol
SOD	: Süperoksit dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TP	: Total Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ratlarda canlı ağırlığın zamana bağlı değişimi.....	37
Şekil 2. Arı sütünün plazma HbA _{1c} (%) üzerine etkisi	39
Şekil 3. Kan glukoz düzeylerinin zamana bağlı değişimi	41
Şekil 4. Arı sütünün DNA kuyruk momentine etkisi	43
Şekil 5. Arı sütünün DNA kuyruk yüzdesine etkisi	44
Şekil 6. Karaciğer SOD, CAT, GSH ve MDA değerleri.....	47

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Arı sütü ile çevrili kraliçe larvalarının geliştirilmesi	16
Resim 2. Arı sütü ile gavaj uygulaması	29
Resim 3. Ratlarda canlı ağırlık ölçümü	30
Resim 4. Kuyruk veninden alınan kan örneği	30
Resim 5. Kuyruk veninden alınan kan örneğinin glucometre ile ölçümü	31

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Comet Assay analizinde kullanılan kimyasal maddeler	25
Tablo 2. Oksidan ve antioksidan parametrelerin analizinde kullanılan kimyasallar.....	26
Tablo 3. Antioksidan, oksidan ve Comet Assay analizlerinde kullanılan cihaz ve malzemeler	28
Tablo 4. Comet Assay basamakları	32
Tablo 5. Arı sütü uygulanan grupların canlı ağırlıklarının zamana bağlı değişimi	36
Tablo 6. Farklı dozlardaki arı sütünün plazma % HbA _{1c} düzeyine etkisi	39
Tablo 7. Arı sütü uygulanan grupların kan glikoz seviyelerinin zamana bağlı değişimi	40
Tablo 8. Farklı dozlardaki arı sütünün DNA hasarına yönelik etkisi.	42
Tablo 9. Farklı dozlardaki arı sütünün karaciğer dokusu antioksidan ve oksidan parametrelere etkisi.	46

ÖZET

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA ARI SÜTÜNÜN DNA KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Günder Kut S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş erkek ratlarda, arı sütünün artan dozlarda intragastrik sonda uygulanması ile olası antihiperglisemik, antioksidan ve DNA hasarındaki koruyucu etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 330-400 g ağırlığında erişkin 38 adet Sprague dawley erkek rat kullanıldı. 50mg/kg streptozotosin intraperitoneal enjeksiyonla uygulanarak diyabet oluşturuldu. Kan glukoz düzeyi 200mg/dl üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Arı sütü sağlıklı arı sütü (Sas) grubuna 300 mg/kg, diyabetik üç gruba (Das50, Das150, Das300), sırasıyla, 50-150-300 mg/kg dozlarında, 2ml %0,9 NaCl solüsyonu sağlıklı kontrol (Sk) ve diyabetik kontrol (Dk) gruplarına 28 gün boyunca intragastrik sonda ile uygulandı. DNA hasarının değerlendirilmesi için kan numunelerinden comet analizi yapıldı ve kuyruk momenti ile kuyruk yüzdesi parametreleri incelendi. Oksidatif stresin değerlendirilmesi için karaciğer numunelerinden Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), İndirgenmiş glutasyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) parametreleri incelendi.

Bulgular: Das300 grubunda canlı ağırlık ölçümlerinde haftalar arası anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p=0,307$). Das300 grubunda kan glukozu ölçümlerinde haftalar arası anlamlı farklılık gözlenmedi. Dk grubuna göre Das50, Das150 ve Das300 gruplarında kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğu verilerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,001$). Das gruplarında SOD düzeyinin anlamlı olarak arı sütü dozuna bağlı arttığı saptanmıştır ($p=0,002$). Yine, Das gruplarında CAT ve GSH düzeyinin anlamlı olarak arı sütü dozuna bağlı arttığı saptanmıştır. Das150 grubunda MDA düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Sonuç: Arı sütünün diyabete bağlı gelişen oksidatif stres ve DNA hasarını azaltabileceği, canlı ağırlık kaybını kısmen engelleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Arı sütü, comet assay, diyabet, oksidan, streptozotosin.

ABSTRACT

DNA PROTECTIVE EFFICACY OF ROYAL JELLY IN EXPERIMENTAL DIABETIC RATS

Günder Kut S. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Pharmacology and Toxicology (Veterinary) Program, Master Thesis, Aydın, 2021.

Objective: The aim of this study was to evaluate the possible antihyperglycemic, antioxidant and protective effects of DNA damage by administering increasing doses of royal jelly by intragastric tube in streptozotocin-induced diabetic male rats.

Material and Methods: In this study, 38 adult *Sprague dawley* male rats weighing 330-400 g were used. Diabetes was induced by administering 50 mg/kg streptozotocin by intraperitoneal injection. Rats with blood glucose levels above 200mg/dl were considered diabetic. Royal jelly was given at doses of 300 mg/kg to healthy royal jelly (Sas) group, 50-150-300 mg/kg to three diabetic groups (Das50, Das150, Das300), 2ml 0.9% NaCl solution for healthy control (Sk) and diabetic control (Dk) groups were administered with an intragastric tube for 28 days. For the evaluation of DNA damage, comet analysis was performed from blood samples and tail moment and tail percentage parameters were examined. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) parameters from liver samples were examined for the evaluation of oxidative stress.

Results: In the Das300 group, no significant difference was observed between weeks in body weight measurements ($p=0.307$). There was no significant difference between weeks in blood glucose measurements in the Das300 group. A significant decrease was found in the tail moment and tail density data in the Das50, Das150 and Das300 groups compared to the Dk group ($p=0.001$). It was determined that the SOD level increased significantly in the Das groups ($p=0.002$). Again, it was determined that CAT and GSH levels increased significantly in Das groups. It was determined that MDA level decreased significantly in the Das150 group.

Conclusion: It has been concluded that royal jelly can reduce oxidative stress and DNA damage due to diabetes and partially prevent body weight loss.

Keywords: Royal jelly, comet assay, diabetes, oxidant, streptozotocin.

1. GİRİŞ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde pahalı tedavisi ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (TEMD, 2019). İyi yönetilmediği takdirde yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır, hatta beklenen yaşam süresini 5-10 yıl kısaltabilir. Diyabet tüm dünyada hızla yayılması, hemen hemen tüm yaş gruplarında görülmesi, akut ve kronik komplikasyonlarla ilerlemesi, tüm yaşamsal organlarda kalıcı bozukluklara yol açabilmesi, yüksek maliyetli tedavisi ve ilk beş ölüm nedeninden birisi olması nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bu tezde ‘diyabet’ bir bütün olarak ele alınmış, tiplerine, yaş gruplarına ya da cinsiyete göre bir ayrıma gidilmemiştir (WEB1, 2010; WHO, 2016a,b).

Diyabet, sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık, kronik bir hastalıktır. Çok faktörlü risk azaltma stratejileri için glisemik kontrolün ötesinde sürekli diyabet öz-yönetim eğitimi ve destek sağlanması hastalığı önlemek için önemlidir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA, 2010, 2019) diyabet sonuçlarını iyileştirmek için çeşitli müdahaleleri destekleyen Diyabette Tıbbi Bakım Standartları geliştirmiştir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2015 yılında diyabete bağlı oluşan komplikasyonlardan dolayı dünyada her 6 saniyede 1 kişinin, toplamda 5 milyon kişinin hayatını kaybettiğini, yaklaşık yarısının ise hastalığının farkında olmadığını bildirmektedir (IDF, 2015). IDF 2017 raporunda ise, tüm dünyada her yıl 20-79 yaş arası 4 milyon erişkinin, diyabete bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybettiği, bu yaş grubundaki bütün ölüm nedenleri arasında %10,7 gibi bir orana sahip olduğu, gerekli önlemler alınmazsa diyabetin her geçen gün daha fazla insanın sağlığını etkileyeceği bildirilmektedir (IDF, 2017).

Küresel bir sağlık sorunu olan ‘diyabet’, Türkiye’de hesap edilenin ötesinde bir hızla yaygınlaşmaktadır: IDF’in 2030 yılı için öngördüğü yaygınlığa bugünden ulaşılmıştır. Diyabetle mücadele konusunda atılmış uluslararası adımlar bulunmakla beraber, ne var ki, arzu edilen düzeyde bir başarı elde edilememiştir (WEB 3, 2020).

Son yıllarda arı ürünlerinin hem geleneksel hem de modern uygulama ilaçlara dönüştüğü söylenebilir. Yapılan birçok çalışma arı ürünlerinin etkinliklerinden dolayı nutrasötiklerin ve fonksiyonel gıdaların artan gelişimine işaret etmektedir. Gıda da fonksiyonel kavramı daha iyi tanıma yeteneğine sahip gıdaları ifade ederken, geleneksel ile karşılaştırıldığında fizyolojik veya psikolojik sağlık iyileştirme ve besleyici yiyecekler olarak adlandırılır. Bu önemli etkileri göz önünde bulundurulduğunda bal ve propolis ve arı sütü (AS) - Royal Jelly, (RJ) gibi arı ürünlerinin diyabette de önemi artmaktadır (Molan, 1999).

Bal, bal arısı tarafından işlenen tatlı bir sıvıdır. Bal, yüksek besleyici özelliği ile dünya çapında tanınmakta ve insan sağlığı için faydalı bileşenler içermektedir. Geleneksel olarak Mısırlılar, Yunanlılar, Romalılar ve Çinliler bağırsak ve mide yaralarını iyileştirdiğini fark ederek uygulamışlardır. Ayrıca tarihsel süreçte öksürük, boğaz ağrısı ve kulak ağrısı için de bir çare olarak kullanılmıştır (Rao ve diğerleri, 2016). Hindistan'da Lotus balı geleneksel olarak göz enfeksiyonlarını ve diğer hastalıkları tedavi etmek için kullanılmış ve kullanılmaktadır. Herhangi bir rahatsızlık olmaması durumunda da bal vücutta hayati organları güçlendirmek için enerji ve beslenme sağlamak üzere fonksiyonel bir besin olarak da kullanılır (Ajibola, 2015). Balın aktif bileşenleri glikoz, fruktoz, flavonoid, polifenoller gibi bal ve organik asitlerdir (Alvarez-Suarez ve diğerleri, 2010).

Bal, dünyanın birçok ülkesinde üretilmekte ve önemli bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel özellikleri nedeniyle enerji sağlayan gıdalar ve besin değerlerine ek olarak, bal, biyolojik, fizyolojik ve farmakolojik faydaları da vardır. Propolis genellikle "arı tutkalı" olarak bilinir. Farklı bitki türlerinden arılar tarafından biriken reçineli maddeyi ifade eden jeneriktir. Kelime "Propolis" Yunancadan "pro" koruyan anlamına, "polis" de arı kovanı için kullanılan şehir ya da topluluk anlamına gelmektedir (Castaldo ve Capasso, 2002). Propolis arı kovanının yeniden inşası, çatlak ve yarıkların kapatılması görevini görür. Ayrıca arı kovanının iç yüzeyini düzleştirmek, kovanın iç sıcaklığını (35 ° C) stabil tutmak, kötü hava şartlarının önlenmesini ve avcılarının istilasından sakınmak içinde etkilidir. Propolis genellikle ısındığında yumuşak ve yapışkan hale gelir (Shehu ve diğerleri, 2016). Bunlarla birlikte hoş bir kokuya da sahiptir.

Beyaz ve yapışkan bir jölemsi madde olan AS, "Süper yiyecek" olarak da bilinir. Sadece kraliçe arı tarafından tüketilir. Bal arısı larvaları yumurtadan çıktıktan sonra AS ile beslenir (Buttstedt ve diğerleri, 2013). Olgunlaşmamış ilk 2-3 günlük genç larvalara olgunlaşmalarında sunulan özel besindir. Royalactin, ana bileşiktir. Larvaların morfolojik değişimine katkı sağlayan arı sütüdür (Kamakura, 2011). AS kraliçe arının diğer arılara göre

daha uzun ömürlü olmasının nedenidir. AS yaygın olarak diyet beslenme kompleksi olarak kullanılır ve çeşitli kronik sağlık durumlarıyla mücadeleye yardımcı olur. Ayrıca, her ikisinde de insanlar için olumlu sonuçlar sağlar. Geleneksel ve modern tıpta birçok farmakolojik antibakteriyel, antitümör, antialerjik, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiler sağlar.

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biridir. DM insülin sekresyonu ve/veya insülin kullanımındaki sorunlar neticesinde gelişen hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Günümüzde DM, görülme sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. AS, işçi arıların yutak üstü salgı bezlerinden üretilen, jel formunda akıcı, kremi beyaz renkli bir salgıdır. Ekşi, keskin ve fenolik kokuludur, suda kısmen çözünür. AS, arı larvalarının ilk dönem gelişiminde yer alan tek besin maddesi ve kraliçe arının besinidir. Kraliçe arının, işçi arılardan yaklaşık 50 kat uzun ömre sahip olmasında AS'nin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş erkek ratlarda, AS'nin artan dozlarda oral yolla (gavajla) uygulanması ile olası antihiperglisemik, antioksidan ve DNA hasarındaki koruyucu etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

2.1.1. Diyabet Tanımı

Diyabet mellitus, pankreas yeterince insülin üretmediğinde veya üretilen insülin etkin bir şekilde kullanılmadığında ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır (Kerner ve diğerleri, 2014). Diyabetin kökenine ait bilinen en eski kayıt milattan önce 1500'lere uzanan bir Mısır el yazmasıdır. Burada Doktor Hesy-Ra, bu hastalığı çok fazla idrara çıkma olarak tanımlamıştır. Milattan sonra 30-50 yılları civarında, diyabetin ilk tam klinik açıklaması, Aulus Cornelius Celsus tarafından önemli çalışması *De medicina*'da ortaya çıkmıştır. Günümüzde bilinen diabetes mellitus ve diabetes insipidus'u ayırt eden ilk kişi, ikinci yüzyılda bir Yunan doktoru olan Kapadokya'lı Arateus'tur. Milattan sonra (M.S.) 400-500 yıllarında antik Hindistan'lı doktor ve cerrah Sushruta ve Charaka, diyabetli kişilerden gelen idrarın karınca ve sinekleri çektiğini gözlemledi ve durumu “madhumeha” veya “bal idrarı” olarak adlandırdılar. Pers Doktor Avicenna (M.S. 980-1037), diyabet durumunu anormal iştah ve gözlemlenen kangren olarak nitelendirmiş ve tedavi olarak bir tohum karışımı geliştirmiştir (acı bakla, çemen otu, beyaz zerdeçal) ve bu karışımı Tıbbın kanunu isimli çalışmasında yayınlamıştır (Lakhtakia ve diğerleri, 2013).

2.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

M.S 2. yüzyılda Arateus bu hastalığı ‘diabetes’, diğer anlamı ile ‘sifon’ olarak tanımlamıştır (Basha ve diğerleri, 2015). İbni Sina, 11. yüzyılda hastalığın kalıtsal karakterini, damar komplikasyonlarını açıklamış ve idrarın tadını bala benzetererek diyabeti tarif etmiştir (Sağlam, 2008).

Thomas Willis 17. yüzyılda idrarda tatlılığı keşfetmiş ve tatlı anlamına gelen ‘mellitus’ kelimesini eklemiştir. Sonraki yüzyılda William Dobson ise idrara ek, kandaki tatlılığı

keşfetmiştir. Cawley, 1788 yılında diyabetin pankreasta bir harabiyet nedeniyle oluştuğunu belirtmiştir. Joseph Von Mering ve Oskar Minkowski 1889'da Strasbourg'da bir köpeğin pankreasını çıkarttıklarında köpeğin diyabet hastası olduğunu gözlemlemişlerdir. Tıp öğrencisi Paul Langerhans 1869'da diyabete sebep olan pankreastaki hücreleri tanımlamış, 1901 yılında diyabetin bu tanımladığı hücre adacıklarındaki harabiyetin veya eksikliğinin sonucunda geliştiğini bulmuştur (Basha ve diğerleri, 2015).

Frederick Banting ve Charles Best 1921 yılında köpek pankreasından insülini ayırtırmayı başarmıştır. Daha sonra Banting ve Best, Collip ve diğer meslektaşlarıyla sığır pankreasından insülin hormonunu ayırtırıp saflaştırmışlardır. Bu başarılar 6 Banting'e 1923 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır. Collip ise 1922'de sığır pankreasından ayırtırdığı insülini diyabet hastası olan Leonard Thompson üzerinde denemiştir. İnsülinin bir tedavi aracı olarak kullanılması 1923 yılında Toronto Üniversitesi'nde başlamıştır. Frederick Sanger, bu hormonun amino asit dizilimini ilk kez ortaya koymayı 1958'de başarmış ve bu başarı kendisine Nobel Ödülü getirmiştir. Dorothy Croowfoot ise 1964 yılında insülinin aminoasit dizilimini X-ray ışınları ile ortaya koyması ile Nobel Kimya Ödülü ile ödüllendirilmiştir. Biyosentetik insülinlerin ticari olarak satılması 1982'de başlamıştır. Daha sonra hızlı etkili ve uzun etkili analog insülinler geliştirilmeye başlanmıştır. Birleşmiş Milletler, 2007'de diyabeti küresel bir tehdit olarak ilan etmiştir (WEB1; WEB2).

Diyabet prevalansı son otuz yılda, dünyada ikiye katlanarak tüm ulusların en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmuştur (WHO 2016a; IDF 2017). IDF verilerine göre; 1980'li yıllarda 30 milyon olan diyabetli birey sayısı beklenenin çok üstünde artarak, 2000 yılında 151 milyona, 2006 yılında 246 milyona, 2011 yılında 366 milyona, 2015 yılında ise 415 milyona, 2017 yılında ise 425 milyona ulaşmıştır. Bu hızlı artışın devam edeceği, 2045 yılında %48 artış ile 629 milyon insanın diyabetli, 531 milyon insanın da diyabet adayı (bozulmuş glukoz toleransı) olacağı öngörülmektedir. IDF yayınlamış olduğu güncel kaynaklarda, 2017 yılı için diyabet prevalansını %8,8, Bozulmuş Glukoz Toleransı prevalansını %7,3 olarak bildirmiştir. Bu oranların da 2045 yılında sırasıyla %9,9 ve %7,3'e yükseleceğini tahmin edilmektedir. Bununla birlikte henüz diyabet tanısı konulmamış 212 milyon erişkin olduğu, diyabetli bireylerin yaklaşık üçte ikisinin (327 milyon) 20 – 64 yaş aralığında olduğu, 146 milyon diyabetlinin kırsalda, 279 milyon diyabetlinin ise şehirlerde yaşadığı belirtilmiştir (IDF 2017).

Diyabet, dünya genelinde meydana gelen ölümlerin en önemli 10 nedeni arasındadır ve bulaşıcı olmayan diğer üç temel hastalıkla (kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve solunum

yolu hastalıkları) birlikte bulaşıcı olmayan tüm hastalıklara bağlı erken ölümlerin %80,0'inden fazlasını oluşturur (IDF, 2017). 2015 yılında, dünyadaki 56,4 milyon ölümün 39,5 milyonunun bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklandığı belirtilmektedir. DSÖ'nün 2016 yılında yayınlanan Küresel Diyabet Raporu'nda diyabetin 2012 yılında 1,5 milyon ölüme neden olduğu rapor edilmiştir. Glisemik kontrolün kötü düzeyde olması, kardiyovasküler ve diğer hastalıkların risklerini artırarak ek bir 2,2 milyon ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Bildirilen bu 3,7 milyon ölümün %43,0'ü, 70 yaşından önce görülmüştür. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, 70 yaşından önce meydana gelen yüksek kan glukozu ve diyabete bağlı ölümlerin yüzdesi, yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksektir (WHO, 2016b).

Türkiye Diyabet Vakfı (2017) verilerine göre Türkiye'de mevcut durumun diyabet prevalansının küresel düzeydeki artışına paralel olarak ülkemizde de prevalansı ve diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır. Türkiye'de farklı zamanlarda yapılan ve diyabet prevalansını değerlendiren çeşitli çalışmalarda diyabet prevalansı %7,2-13,7 arasında bulunmuştur (Satman ve diğerleri, 2002; Süleymanlar ve diğerleri, 2010; Satman ve diğerleri, 2013; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013).

2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması

İnsanda diyabet, daha çok otozomal resesif kalıtsal yatkınlık mekanizmasına dayalı, kendiliğinden oluşan bir hastalıktır. Genel olarak β hücrelerinin aşırı çalışmaya zorlanması sonucu dejenerasyona uğramalarıyla diyabet oluşmaktadır (Kumar ve diğerleri, 2013).

2.1.3.1. Tip-1 diyabet (IDDM)

β hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle gelişen insülin yetmezliğine bağlı bir hastalık tablosudur. Genellikle 40 yaşından önce gelişir. Bu nedenle Juvenil Diyabet olarak da adlandırılır. Bu hastalar obez değildir ve bunlarda ketoz ve asidoz insidansı yüksektir. Hastalığa genetik bir hassasiyet söz konusudur. Plazmada β hücrelerini haraplayan çeşitli anti-B antikörleri bulunmakla beraber, bugün Tip-1 diyabette kabul edilen görüş T-lenfositlerin aracılık ettiği bir hastalık olduğudur (Lasaridis ve Sarafidis 2003).

Diyabet hastalarının %5-10'unu Tip 1 diyabetliler oluşturur. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında idiyopatik β -hücre yıkımı görülmektedir. Tip 1A diyabette, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre harabiyeti oluşur. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında, diyabetin klinik bulguları görülmeye başlar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur. Tip 1B diyabet ise otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri saptanmaz. Çoğunlukla 30 yaşından önce başlayan Tip 1 diyabet; çocukluk, adölesan ve geç adölesan dönemde olmak üzere üç evrede sık görülür. Son yıllarda daha yaşlı bireylerde görülebilen Latent Otoimmün Diyabet (LADA) formunun da yaygınlaştığı belirtilmektedir. Ağızda kuruluk hissi, polidipsi, poliüri, vücut ağırlığında azalma gibi semptomlarla ani bulgular verir. Ketoasidoz görülme sıklığı yüksektir. İnsülin tedavisi, Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), egzersiz, karbonhidrat sayımı eğitimi düzenlenerek tedavi oluşturulur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017).

2.1.3.2 Tip 2 diyabet (DM)

Tip 2 DM dünyada en çok rastlanan diyabet türüdür. İnsüline karşı kas, karaciğer ve dokularda azalmış insülin aktivasyonu ve pankreatik beta hücresinde oluşan bir defekt nedeniyle azalmış insülin sekresyonu ile karakterize olan bu hastalıkta azalan insülin sensitivitesi ve insülin sekresyonu nedeniyle tanıda primer bozukluğu tanımlamak zordur (IDF, 2017).

Tip 2 DM görülmesinin nedenleri; hiperglisemi, hiperinsüline karşı oluşan hiperinsülinizm ile oluşan insülin direnci ve β hücrelerinin çalışmaz hale gelmesidir. Bu faktörler insülin salınımının bozulmasına neden olmasına rağmen, yağ yakımı ve keton cisimlerinin oluşumunu önleyecek kadar yeterli insülin bulunmaktadır. Bu nedenle ketoasidoz oluşmaz (Bingöl ve Akbulut, 2014). Her yaşta görülme sıklığının artabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Genellikle 40 yaş üstü ilk yakınmalar ortaya çıkar. Gelişmekte olan toplumlarda kadınlarda daha sık görülmektedir (Çelik ve Pınar, 2014).

Hastaların çoğu obezdir, obezitenin artması insülin direncinin artmasına neden olur. Tip2 DM, özellikle obez hastalarda belirti ve bulgular sinsi ilerleyebilir. Bulgular Tip1 DM'de olduğu kadar belirgin olmayabilir. Genel belirtiler, ağız kuruluğu, yorgunluk hissi, poliüri, polidipsi, parestezi, impotans, menstrüasyon düzensizlikleri, deri rahatsızlıkları

şeklindedir (Doğan, 2008). Obez kadın bireylerde bir diğer belirgin özellik prutitis vulva ve candidal vulvo vaginitistir. Tip2 DM görülme sıklığını arttıran faktörler arasında; teknolojik ve endüstriyel gelişme, kilo artışı, fiziksel inaktivite, düzensiz beslenme bulunmaktadır. Birçok toplumda yaşlanma ile Tip2 DM paralellik gösterdiği bilinmektedir. Siyah ırkta, beyaz ırka göre her yaş ve cinsiyette daha fazladır. Ailede birinci derecede diyabetes mellitusun bulunması Tip2 DM riskini arttırır. Ailede bulunan Tip2 DM'li sayısı arttıkça Tip2 DM riski artar. Sedanter yaşam biçiminin Tip2 DM oluşumunda etkisi vardır (Johnson, 2008).

Beden kitle indeksi yüksek olan bireylerinde Tip2 DM yakalanma oranları yüksektir. Yavaş seyreden Tip2 DM'li bireylerin yaklaşık %75 'i rutin laboratuvar testlerinde tesadüfen ortaya çıkar. Tip2 DM uzun dönem komplikasyonları (gözlerde, sinir sisteminde, böbreklerde) yıpratıcıdır (Johnson ve diğerleri, 2008; Enç ve diğerleri, 2014). Beslenmenin düzenlenmesi öncelikli hedefler arasında olmalıdır. Çünkü Tip2 DM, obezite ve insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir. Tip2 DM'de egzersiz ve beslenme de çok önemlidir. Bu faktörlerin düzenlenmesine rağmen kan glikoz düzeyi kontrol altında tutulamazsa o zaman oral antidiyabetik ve insülin tedaviye eklenebilir (Karadokovan ve Aslan, 2010).

Tip2 DM oluşum mekanizması Tip 1 diyabetin oluşumundan farklıdır. Hiperglisemiye karşı beta hücrelerinin sınırlı cevabı Tip2 DM gelişiminde büyük etkenlerdendir. Sürekli hiperglisemiye maruz kalan beta hücreleri daha yüksek glikoz değerine yanıtta yetersiz olmaya başlarlar ve bu durum desensitizasyon olarak adlandırılır (Karadokovan ve diğerleri, 2010; Enç, 2017). Karaciğer ve periferal dokularda insülinin biyolojik aktivitesine karşı meydana gelen dirence insülin direnci denir. İnsülin olmadığında üç metabolik problem meydana gelir; azalmış glikoz kullanımı, artmış yağ mobilizasyonu ve artmış protein kullanımınıdır. Azalmış glikoz kullanımında, glikozun taşınmasında insüline ihtiyaç duyan hücreler bunu karşılayabilmek için glikozun %25'ini kullanırlar. Eritrositler, sinir dokuları, karaciğer ve böbrek tübülleri glikoz transferi için insüline ihtiyaç duymazlar, diğer yandan kalp kası, iskelet ve yağ dokusu glikoz transportu için insüline ihtiyaç duyarlar. Yeteri kadar insülin olmazsa, kan glikoz değeri artar. Bu artış karaciğerde yeterince insülin olmadığı için sürekli devam eder. Karaciğer glikozu glikojen olarak depolayamaz. Böbrekler kan glikoz değerini normale çekmek ve dengeyi sağlamak için bol miktarda glikozu dışarı atar. Böylelikle idrarda glikoz görülür. İdrarda artmış glikoz osmatik diüretik etki gösterir ve fazla miktarda su kaybına neden olur. Bununla beraber sıvı volüm eksikliği meydana gelir (Şahin, 2016).

Tip2 DM kısa dönemde kan glikozunu yönetememeye bağlı olarak akut olarak gelişen 3 önemli komplikasyonu vardır. Bunlar;

- Hiperglisemi,
- Diyabetik ketoasidoz,
- Hiperglisemik hipoozmolar nonketotik sendrom.

Uzun vadeli hiperglisemide kronik mikrovasküler komplikasyonlarda oluşabilir. DM’da ayrıca makrovasküler hastalıklar da gelişebilir. Koroner arter hastalıkları, serobravasküler hastalıklar ve periferel vasküler hastalıklar bunlar arasında yer alırlar (Karadokovan, 2010).

2.1.3.3 Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da gebelik sırasında ilk olarak tanı konulan karbonhidrat intoleranslarıdır. Küresel prevalansı giderek artmaktadır. Normal gebelikte açlık plazma glikozu, gebe olmayana göre %10-15 daha düşüktür. Gebelikte artan glikojen deposu, dolaşımda glikoz kullanımı, hepatik glikoz üretimi ve fetusun normale ek glikoz tüketiminin artışı GDM’nin oluşumuna zemin hazırlar. Anneye ek olarak fetusun glikoz tüketimi, primer insülin direnci olarak görülmektedir. GDM, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğın diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması durumunda oluşur. İnsülin salgısındaki yetersizliğe 10 sebep olan pankreas β -hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni tam olarak ortaya konulamamaktadır (Oğuz, 2016). Gestasyonel diyabette, doğumsal anomali, iri bebek ya da gelişme geriliğı, erken doğum, travma gibi fetal komplikasyonlar ve spontan abortus hiperglisemi, hipoglisemi, gebelik hipertansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, kronik anemi, sezaryen, lohusalık kanaması gibi maternal komplikasyonlar görülebilmektedir. Birinci derece akrabalarında diyabet hastalığı bulunması, gebelikte aşırı kilo artışı, gebelik öncesi vücut ağırlığının ideal ağırlığın en az %10’undan daha fazla olması, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı, 25 yaşından daha küçük olma, riskli etnik grup (Asyalı, Afrika-Amerikan kadınlar) gibi durumların gestasyonel diyabet oluşumunda risk faktörü olduğu belirtilmiştir. TBT ve egzersiz ile normoglisemi sağlanamazsa, insülin tedavisine doktor tarafından keton düzeyi ve glisemik duruma göre başlanabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı, 2019).

2.1.3.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet Tipleri

Sekonder ya da monogenik diyabet, daha çok Tip 1 ya da Tip 2 diyabet tanısının tam olarak konulamadığı durumlarda düşünülmelidir. Sekonder diyabet, birçok spesifik nedene bağlı olarak gelişebilir. En sık rastlanan spesifik diyabet tipi, ‘Gençlerde Erişkin Tipi Diyabet’ (MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young) olarak görülmektedir. MODY, insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabetin monogenik alt tipidir. β -hücre disfonksiyonuna bağlı olarak gelişir, bu hücrelerdeki bazı kromozomların gen mutasyonu sonucu oluşur. Tip 2 diyabetin aksine insülin direnci ve obezite görülmezken, Tip 1 diyabette olduğu gibi otoimmün bir fenomen de görülmemektedir. Genellikle 25 yaşın altında görülmesi ve ketoasidoz olmaması MODY’nin temel özelliklerindedir. C-peptit düzeyleri yeterli olduğundan en az 5 yıl boyunca insüline ihtiyaç duymazlar. MODY’nin yaklaşık 13 tipi bilinmektedir ve genellikle hafif-orta hiperglisemi ile seyretmektedir. En sık görülen türü, MODY3, hepatosit nükleer faktör-1 α mutasyonudur. MODY3 genellikle Tip 1 diyabet ile karışabilmektedir. Ayırıcı olarak C-reaktif protein düzeyine bakılmalıdır. İnsülin direnci bulunmayan genç diyabetlilerde, sülfonilüre grubu ilaçlara karşı aşırı duyarlılık varsa MODY’ten şüphe edilebilir (Gül, 2015).

2.1.4. Diyabetin Komplikasyonları

Dünyada artan diyabet yaygınlığı ile birlikte diyabetle ilişkili komplikasyonlara bağlı morbidite, mortalite ve ekonomik maliyet küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Cheloni, 2019). Diyabet komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Ek olarak, diyabet ayrıca artan kanser oranları, fiziksel ve bilişsel sakatlık, tüberküloz ve depresyon ile de ilişkilendirilmiştir. Akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, hiperglisemik diyabetik koma, nöbet veya bilinç kaybı ve enfeksiyonlar bulunur (IDF, 2017).

2.1.4.1. Hipoglisemi

ADA Çalışma Grubu, diyabeti olan hastalarda hipoglisemiyi, bireyi zarara maruz bırakan anormal derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonunun (semptomlu veya

semptomsuz) tüm atakları olarak tanımlamıştır (Seaquist ve diğerleri, 2013). Hipoglisemi, tip 1 ve tip 2 diyabetin glisemik yönetiminde ana sınırlayıcı faktördür (ADA, 2019). Hipoglisemi, diyabet tedavisinin en sık görülen yaşamı tehdit edici akut komplikasyonudur. Küçük çocuklar ve adölesanlar hipoglisemi açısından daha yüksek risk altındadır ve hipoglisemi sonuçları hafif bilişsel bozulmadan komaya, nöbet ve ani ölüme kadar değişmektedir (Rewers, 2018).

2.1.4.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, gençlerde diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından biridir. Diyabetik ketoasidoz, aşırı yüksek kan şekeri düzeyi, ciddi bir insülin eksikliği ve insülinin etkisine karşı çalışan hormonlarda (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) bir artış olduğunda ortaya çıkar. Bu, enerji için yağın yakılmasına yol açar ve bunun sonucunda kanda ve idrarda kimyasal maddeler (ketonlar) birikir (Aguiree ve diğerleri, 2013). Diyabetik ketoasidozlu kişilerin çoğu tip 1 diyabet hastalarıdır ancak tip 2 diyabet hastaları da akut hastalıklarda risk altındadır. Durum ne kadar geç fark edilirse, metabolik bozulma o kadar kötüleşir ve kalıcı sakatlık ve ölüm riski artar (Aguiree ve diğerleri, 2013).

2.1.4.3. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Hiperosmolar hiperglisemik durum, tip 2 diyabetli hastalarda en ciddi akut hiperglisemik acil durumdur. Hiperosmolar hiperglisemik durum, ketoasidoz yokluğunda ciddi hiperglisemi, hiperosmolalite ve dehidrasyon ile karakterize bir sendromdur (Pasquel ve Umpierrez, 2014). Enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, merkezi sinir sistemi hastalıkları, gastrointestinal sorunlar, böbrek yetersizliği, endokrin sistemin hastalıkları, karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar, bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması hiperosmolar hiperglisemik durumu hazırlayıcı faktörler olarak rapor edilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019).

2.1.4.4. Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopatidir. Kronik makrovasküler komplikasyonlar ise anjina veya miyokard infarktüsüne neden olan koroner arter hastalığı ve inme, diyabetik ensefalopati ve diyabetik ayağa neden olan periferik arter hastalığıdır (IDF, 2017).

2.1.4.5. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, küresel düzeyde görme kaybının önde gelen nedenleri arasındadır. Retina kılcal damarlarına zarar veren kronik yüksek kan glukoz seviyelerinden kaynaklanan diyabetik göz hastalığı, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (Cheloni ve diğerleri, 2019). Kalıcı olarak yüksek seviyelerde kan glukozu, retinopatinin ana nedenidir. Retinayı besleyen kan damarları ağı retinopatide hasar görerek kalıcı görme kaybına neden olabilir (IDF, 2015). Diyabetik retinopati, diyabet hastalarının üçte birinden fazlasını etkiler (IDF, 2017).

2.1.4.6. Diyabetik Nefropati

Nefropati (böbrek hastalığı), diyabeti olan kişilerde, diyabeti olmayan kişilere göre çok daha yaygındır ve diyabet kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden birisidir. Hastalığa böbreklerin daha az verimli olmasına veya tamamen yetersiz olmasına neden olabilecek küçük kan damarlarının zarar görmesi neden olur. Kan glukozu ve kan basıncını normale yakın seviyelerde tutmak nefropati riskini büyük ölçüde azaltır (IDF, 2015).

2.1.4.7. Diyabetik Nöropati

Nöropati uzun süreli yüksek kan glukoz seviyelerinden kaynaklanabilir ve vücuttaki herhangi bir siniri etkileyebilir. En sık görülen tip, çoğunlukla ayaklardaki duyu sinirlerini

etkileyen periferik nöropatidir. Periferik nöropati, karıncalanmaya ve duyu kaybına neden olabilir. Bu durum yaralanmaların fark edilememesine, ülserasyona, ciddi enfeksiyonlara ve bazı durumlarda amputasyonlara neden olabileceğinden önemlidir. Nöropati ayrıca erektil disfonksiyonun yanı sıra sindirim, idrara çıkma ve diğer birçok fonksiyonla ilgili sorunlara yol açabilir (IDF, 2015).

2.1.4.8. Kardiyovasküler Hastalık

Diyabetli bireyler kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadır. Yüksek kan şekeri düzeyleri, koagülasyon sistemini daha aktif hale getirerek tromboz riskini artırır. Diyabet ayrıca yüksek tansiyon ve kolesterol seviyelerine de neden olur; bu durum anjina, koroner arter hastalıkları, miyokard enfarktüsü, stroke, periferik arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyon riskini artırır. Diyabet hastalarının, kardiyovasküler hastalığa sahip olma riski, diyabet hastalığı olmayanlara göre iki ile üç kat daha fazladır (IDF, 2017).

2.2. Balın Kimyasal Bileşimi, Propolis ve Arı Sütü

Bal, propolis ve AS gibi bal arısı ürünlerinin, gıdaya ek olarak çeşitli hastalık türlerine yönelik birçok sağlık faydası vardır. Geçmiş yıllardan beri arı ürünlerinin hem geleneksel hem de modern tıpta hızlı bir şekilde uygulanmaktadır (Molan, 1999).

Bal, bal arısı tarafından işlenen tatlı bir sıvıdır. Bal, insan sağlığı için faydalı olan yüksek besleyici bileşenleri nedeniyle dünya çapında tanınmaktadır. Geleneksel olarak Mısırlılar, Yunanlılar, Romalılar ve Çinliler tarafından mide ülserleri de dahil olmak üzere bağırsak yaralarını ve hastalıklarını iyileştirmek ayrıca öksürük, boğaz ağrısı ve kulak ağrısı için de kullanılmıştır (Rao ve diğerleri, 2016). Harici olarak kullanılmaya ek olarak, bal ayrıca vücuttaki hayati organları güçlendirmek için enerji ve beslenme sağlamak üzere fonksiyonel bir besin olarak işlev görür (Fratellone ve diğerleri, 2016). Balın glikoz, früktoz, flavonoid, polifenoller ve organik asitler gibi aktif bileşenleri, kalitesinde önemli bir rol oynamaktadır (Alvarez-Suarez ve diğerleri, 2010). Bal, dünyanın birçok ülkesinde üretilmektedir ve fonksiyonel özellikleri ve besin değerleri nedeniyle enerji sağlayan gıdaların yanı sıra önemli

bir ilaç olarak kabul edilmekte; biyolojik, fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri de kabul görmektedir (Pasupuleti ve diğerleri, 2017).

Bal aynı zamanda aşırı doymuş bir şeker çözeltisi olarak da bilinir. Doğal bal, % 82.4 karbonhidrat, (% 38.5 fruktoz, % 31 glikoz, % 12.9 şeker), % 17.1 su, % 0.5 protein, organik asitler, multimineraler, amino asitler, vitaminler, fenoller ve sayısız diğer minörden ayrıca fenolik asit, flavonoid ve a-tokoferol dahil az miktarda biyoaktif bileşenlerden oluşur (Kamakura, 2011). Balın bileşenleri arasında fenolik asitler, flavonoidler, askorbik asit, proteinler, karotenoidler ve glikoz oksidaz ve katalaz gibi bazı enzimler bulunur (Moniruzzaman ve diğerleri, 2012).

Propolis, delikleri ve çatlakları kapatmak ve arı kovanının yeniden inşası için işlev görür. Ayrıca kovanın iç yüzeyini yumuşatmak, kovanın iç sıcaklığını (35 °C) korumak, yırtıcıların istilasını önlemek görevleri arasındadır. Ayrıca propolis hücre duvarını sertleştirir ve aseptik bir iç çevreye katkıda bulunur. Propolis ısındığında genellikle yumuşak ve yapışkan hale gelir (Shehu ve diğerleri, 2016). Aynı zamanda hoş bir kokuya sahiptir. Propolis ve ekstraktları, antiseptik, antienflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, antimikotik, antifungal, antiülser, antikanser ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde çok sayıda uygulamaya sahiptir (Castaldo ve Capasso, 2002; Shehu ve diğerleri, 2016).

Propolis, arı ürünlerinin üçüncü en önemli bileşenidir. Esas olarak reçine (%50), balmumu (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik bileşiklerden (%5) oluşur (Gomez-Caravaca ve diğerleri, 2006). Fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, β -steroidler, aromatik aldehydler ve alkoller propolis'te bulunan önemli organik bileşiklerdir (Huang ve diğerleri, 2014). On iki farklı flavonoid, yani, pinokembrin, akasetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, kateşin, naringenin, galangin ve quercetin; iki fenolik asit, kafeik asit ve sinamik asit ve propiller ekstraktlarda kılcal alan elektroforezi ile resveratrol adı verilen bir stilbene türevi saptanmıştır (Volpi, 2004). Propolis ayrıca B1, B2, B6, C ve E vitaminleri gibi önemli vitaminleri ve magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko gibi yararlı mineralleri içerir. (Zn), manganez (Mn), andiron (Fe). Propoliste süksinik dehidrojenaz, glikoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz ve asit fosfataz gibi birkaç enzim de bulunmaktadır (Lotfy, 2006).

Beyaz ve yapışkan jöle benzeri bir madde olan AS ise, işçi arılardan alınan bir hipofaringeal ve mandibular bez salgısı biçimidir. Ayrıca sadece ana arı tarafından tüketilen

“süper yiyecek” olarak da bilinir. AS, kuluçkadan sonra bal arısı larvalarının ve yavruların beslenmesinde de kullanılır (Buttstedt ve diğerleri, 2013). Tüm yaşam döngüsü boyunca kraliçe arı için özel bir gıda olarak kullanılmasının yanı sıra, ilk 2-3 günlük olgunlaşmalarında genç larvalara sunulan özel besindir. Royalactin, larvaların ve kraliçe arının morfolojik olarak değişmesine izin veren AS içindeki ana bileşiktir (Kamakura, 2011). Bu süper yiyecek, diğer arılara kıyasla kraliçe arının uzun ömürlü olmasının ana nedenidir. AS, çeşitli kronik sağlık durumlarıyla mücadeleye yardımcı olmak adına diyet beslenme kompleksi olarak yaygın kullanım alanine sahiptir. Hem geleneksel hem de modern tıpta insanlar için ilaç olarak kabul edilmektedir. Antibakteriyel, antitümör, antialerjik, antienflamatuar ve immünomodülatör etkiler gibi birçok farmakolojik aktivite de bunu desteklemektedir (Pasupuleti ve diğerleri, 2017).

AS su (%50-%60), proteinler (%18), karbonhidratlar (%15), lipitler (%3-%6), mineral tuzları (%1,5) ve vitaminlerden oluşur (Nagai ve Inoue, 2004). Modern spektrometrik analize dayanarak, AS’de yaklaşık 185 organik bileşik tespit edilmiştir. Royalactin, AS’de bulunan en önemli proteindir. Ek olarak, AS, bazı immünomodülatör özelliklere sahip olan 10-hidroksi-2-dekenoik asit (HAD) dahil olmak üzere önemli sayıda biyoaktif bileşikten oluşur (Sugiyama ve diğerleri, 2012). Yağ asidi, proteinler, adenosin monofosfat (AMP) N1 oksit, adenosin, asetilkolin, polifenoller ve testosteron, progesteron, prolaktin ve östradiol gibi hormonlar arı sütünde mevcut olduğu bildirilen diğer yararlı biyoaktif bileşenlerdir (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012).

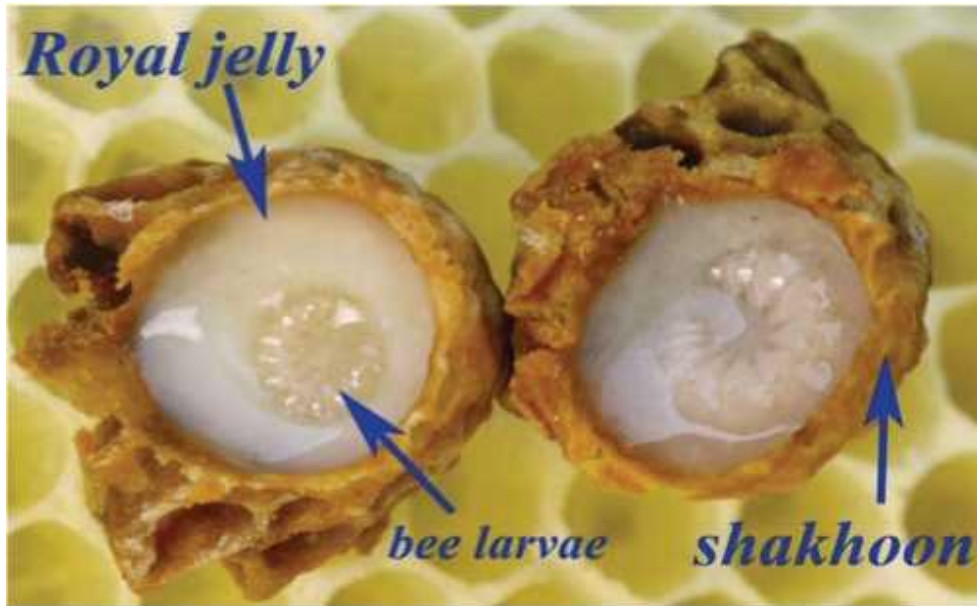
Bal, propolis ve AS’de fenolik bileşikler flavonoid olarak bulunur (Küçük ve diğerleri, 2007). Çeşitli fenolik bileşikler, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar, antifungal, yara iyileşmesi ve kardiyoprotektif aktiviteler dahil olmak üzere katkıda bulunur (Biesalski ve diğerleri, 2009).

2.2.1. Arı Sütü ve Faydaları

AS (RJ), tıpta kullanım potansiyeli yüksek doğal bir arı ürünüdür. AS'nin kimyasal bileşimi, 10-hidroksidekanoik asit ve 24-metilenkolesterol dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif maddelerden oluşur. Ayrıca, AS'nin bir takım biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinin olduğu da belirlenmiştir (Khazaei ve diğerleri, 2018).

AS, koloni ve ana arıdaki genç larvaların beslenmesi için bal arılarının (*Apis mellifera* L.) mandibular ve hipofarin bezleri tarafından salgılanan sarımsı beyaz, kremi bir sıvıdır (Viuda-Martos ve diğerleri, 2008). Kraliçe larvaları, yaşamları boyunca AS tüketirler. Bunun sonucunda, kraliçe arıların bal arılarına göre ömürleri (kraliçe arılar yaklaşık 5-6 yıl, bal arıları sadece 35-40 gündür) daha uzundur (Isidorov ve diğerleri, 2012; Izuta ve diğerleri, 2009).

AS, proteinler, lipitler, şekerler, vitaminler, mineraller ve serbest amino asitler gibi biyolojik ve sağlığı geliştirici aktivitelere sahip önemli bileşiklerden oluşur (Nakajima ve diğerleri, 2009). AS, riboflavin, tiamin, niasin, folik asit, biyotin ve piridoksin gibi vitaminler ile az miktarda C, D, A ve E vitaminlerini içerir (Nagai ve Inoue, 2004). Ayrıca kalsiyum, sodyum, potasyum, bakır, demir, çinko ve manganez AS'deki ana minerallerdir (Ramazan ve Al-Ghamdi, 2012). AS'nin ana biyoaktif bileşiklerinden biri, sadece doğada AS'de bulunan doymamış bir yağ asidi olan 10-hidroksi-trans-2-desenoik asittir (10HDA). AS'nin farklı biyolojik aktiviteleri, hücre tipine bağlıdır (Fujii ve diğerleri, 1990; Oka ve diğerleri, 2001) ve HDA'sının önemli antikanser aktivitesi bulunmaktadır (Yang ve diğerleri, 2010).



Resim 1. Arı sütü ile çevrili kraliçe larvalarının geliştirilmesi (Khazaei ve diğerleri, 2018)

Balmumundan yapılmış ve AS ile dolu bir çerçeve olan Shakhoo, bal arısı larvalarının yeridir. AS verimli bir olgun bal arısı kraliçesine, larva besleme ve gelişiminde önemli bir rol oynar (Leung ve diğerleri, 1997). Royalactin, vücut gelişiminden sorumlu olan p70 S6 kinazı

aktive eden AS'nin monomerik bir proteindir. Royalactin aynı zamanda kraliçe arının gelişim süresini hızlandırır ve yumurtalık gelişimi için gerekli hormonları artırır (Kamakura, 2011). AS günümüzde kozmetik, sağlık, gıda ve terapötik ürünlerde kullanılmaktadır (Fujii ve diğerleri, 1990).

Son 20 yılda AS incelenmiş, biyolojik süreçte birkaç proteinin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. AS'nin toplam proteinlerin değeri yaklaşık %83-90'dır. Apalbümin ailesinin iki izoformu (MRJP1 ve MRJP2), tümör nekroz faktörü (TNF- α) üretmek için fare makrofajlarının indüklenmesine yol açan alerjenler olarak işlev görmektedir (Rosmilah ve diğerleri, 2008). AS proteinleri arasında royalisin, jelleinler, royalactina ve aspimin; jelleinler ve royalisinin antibakteriyel etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Fratini ve diğerleri, 2016). Royalactina, kraliçenin işçi arılardan ayırt edilmesinde MRJP1 ile aynı etkiye sahiptir (Bilikova ve diğerleri, 2002). Apolyporphin III AS'de birincil olarak tanımlanmış protein olarak protein, protein lipit kompleksi olarak sulu ortamlarda lipitlerin transferine yol açan lipitle ilişkili bir proteindir (Kim ve Jin, 2015).

Araştırmalar, dondurulmuş AS dozunun ortalama (%0,1-%0,3) sperm hareketliliğinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Donma sonrası spermin artan motilitesi, proteinlerin agresif etkisinden ve yüksek antioksidan AS kapasitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Spermin dondurulması sırasında AS'nin membran koruyucu etkisi, aspartik asit, sistein, glisin, sistein, tirozin, lösin, lizin, izolösin ve valin gibi aktif biyolojik amino asitlerin ortaya çıkmasıyla ilişkili gibi görünmektedir. Protein yapısındaki prolin amino asidin hücre zarları stres koşullarına karşı koruyabileceği öngörülmektedir. Öte yandan, güçlü bir antioksidan olarak sistein, serbest radikalleri nötralize eder ve dondurma döneminde glutasyon sentezini modüle etmektedir (Shahzad ve diğerleri, 2016).

MRJP1 ve MRJP2, SDS-PAGE kullanılarak AS proteinlerinin ön analizlerde tanımlanmıştır. Dokuz AS kapsülünün üç ay boyunca günlük uygulanması, dehidroepiandrostenedion konsantrasyonunun artmasına ve serum toplam kolesterolün ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) ciddi bir şekilde azalmasına yol açmıştır. Bu nedenle AS, kardiyovasküler hastalıkların gelişimini hafifletmek için kolesterol düşürücü bir ajan olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. Bunun için AS'nin hipokolesterolemik aktivitesinin, özellikle MRJP1'in, mekanizmasının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (Chiu ve diğerleri, 2017). AS proteinlerinin fizyolojik fonksiyonu MRJP'lerin hücre çoğalmasını uyardığını göstermiştir. Ayrıca, bazı AS proteinlerinin bisfenol A ile kanalize

edilen insan meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını önlediği bildirilmiştir (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012).

2.2.1.1. Antimikrobiyal Etkinlik

AS'nin tıbbi önemi antik çağlardan beri bilinmektedir. Saf AS sulu çözeltilisi, çok çeşitli bakterilere karşı güçlü bir antibakteriyel ajan olarak kullanılmıştır (Lees Aliabadi, 2002). Birçok araştırmacı, AS'nin başlıca antibakteriyel özelliğinin, AS'nin en önemli yağ asidi olan 10 HDA özel bir karbonlu molekülle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Genç ve Aslan, 1999). Buna ek olarak, apisimin, apalbumin a, jelleinler I, II, III ve IV ve royalaktin içeren AS'de birkaç antimikrobiyal peptit bulunmuştur (Barnuti ve diğerleri, 2011). İn vitro çalışmalar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere bir dizi gram pozitif ve gram negatif bakteride AS'den izole edilen royalaktinin etkinliğini göstermiştir (Fontana ve diğerleri, 2004).

Royalisin, AS'deki diğer antibakteriyel peptitlere geniş sekans homolojisi olan fonksiyonel proteinlerden biridir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakteri ve mantarların büyümesi üzerinde etkili inhibitör etkiye sahiptir (Bilikova ve diğerleri, 2015). Royalisin büyüme önleyici etkisi, çeşitli gram-negatif bakterilere, mantarlara (Tseng ve diğerleri, 2011) ve *Paenibacillus larvalarına* (Bachanova ve diğerleri, 2002; Bilikova ve diğerleri, 2001; Kim ve Jin, 2015) etki gösterdiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.

Majör AS proteini 2'nin (MRJP2) *Paenibacillus* larvaları üzerindeki antibakteriyel etkisinin, AS'de apidaecin ve hymenoptaecin peptitlerinin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (Sagona ve diğerleri, 2015). AS'nin *P. aeruginosa* karşı antibakteriyel aktivitesi, yara tedavisinde olumlu sonuçlar yaratabileceği ifade edilmektedir (Abdelatif ve diğerleri, 2008). Ayrıca AS, *Aspergillus fumigantlarına*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* ve *Syncephalastrum racemosum*'a karşı geniş bir antifungal aktivite yelpazesi sunmaktadır (Moselhy ve diğerleri 2013). Diğer yandan, AS'nin eterde çözünür fraksiyonu *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptomycesgriseus* ve sınıflandırılmamış üç *Streptomyces* suşuna karşı da etkili olduğu yapılan çalışmalarda yer almaktadır (Eshraghi ve Seifollahi, 2003).

AS'deki proteinlerin fosforilasyon modifikasyonunun etkisini analiz etmek amacıyla, (Han ve diğerleri, 2014) doğal Jelleine-II ve fosforile edilmiş Jelleine-II bir kalıntısını Jelleine-II fosfotreonin olarak sentezlemiş ve *Paenibacillus larvaları*, *Staphylococcus aureus*,

Bacillus subtilis, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, doğal Jelleine-II'nin bu türlere karşı antibakteriyel aktivitelere sahip olduğunu gösterirken, Jelleine-II, 320 ml/g konsantrasyonunda *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı hiçbir antibakteriyel aktivite olmadan antibiyoz aktivitesinde belirgin bir azalma göstermiştir. (Han ve diğerleri, 2014).

2.2.1.2. Yara İyileştirici Etkinlik

Pedifar merhemi bir merhem bazında AS ve pantenol içerir ve bir alka-lineer ortamın yoğunlaşmasına neden olabilir. AS'den izole edilen antimikrobiyal peptit royalisin, yaraların enfeksiyona karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Barnutiu ve diğerleri, 2011).

Bazı raporlar AS'nin granülasyon dokusunda eksüdasyonu ve kollajen oluşumunu ve streptozotosin kaynaklı diyabetik ratlarda artırılmış yara iyileşmesini azaltarak bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu göstermiştir. AS ayrıca deskuamasyona uğramış cilt lezyonlarının iyileşme süresini önemli ölçüde azaltmıştır (Fujii ve diğerleri, 1990). Bir klinik çalışma, AS'nin diyabetik bacak ülseri olan hastalarda yara iyileşmesi üzerine bir çalışma yürütmüş ve çalışma sonucunda iyileşme sağladığı bununla birlikte diğer standart tedavilerle eşgüdümlü kullanıldığında daha yararlı olduğu bildirilmiştir (Siavash ve diğerleri, 2011). Hamsterlarda, AS'nin topikal olarak doza bağımlı bir şekilde uygulanması, kemoterminin neden olduğu ciddi oral mukozit üzerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Suemaru ve diğerleri, 2008).

2.2.1.3. Antioksidan Etkinlik

AS son zamanlarda yüksek verimli bir antioksidan ve güçlü bir serbest radikal süpürücü olarak özellikle dikkat çekmiştir (Silici ve diğerleri, 2009). Bir çalışmada, antioksidatif peptit, bir membran anyon değiştirici kromatografisi, jel filtrasyon kromatografisi, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve ultrafiltrasyon yoluyla AS hidrolizattan ayrılmış; 12

küçük peptidin 2-4 amino asit kalıntısı olan antioksidatif etkilerinin incelenmesi (Phe-Arg, Ala-Leu, Lys-Phe, Ile-Arg, Phe-Lys, Arg-Tyr, Tyr-Asp, Lys-Leu, Lys-Tyr, Lys-Asn-Tyr-Pro ve Tyr-Tyr, Leu-Asp-Arg) yapılmıştır. Sepeptidlerin amino asitlerinin hidroksil gruplarının radikal süpürme aktivitesini göstermiştir. Örneğin, AS'deki üç tirozildiyeptid (Tyr-Tyr, Lys-Tyr ve Arg-Tyr), bir hidrojen atomunun fenolik hidroksil serbest radikal gruplarından hızlı bir şekilde kabulü ile serbest radikal temizleme etkinliğine sahiptir. Bu peptitlerin antioksidan etkilerinin, antioksidatif sistemlerin reaktif oksijen türlerini (ROS) atma yeteneklerinin bir kombinasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir (Guo ve diğerleri, 2009).

Silici ve arkadaşları (2009) yaptıkları çalışmada, AS tocisplatin ile tedavi edilmiş ratların, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon-peroksidaz aktivitelerini arttırdığı ve testis dokusundaki malondialdehit seviyelerini azalttığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada AS'nin fumonisinin neden olduğu oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı ve antioksidan durumunun arttığı bildirilmiştir (El- Nekeety ve diğerleri, 2007). Önceki çalışmada, AS'nin antioksidan etkisinin ana mekanizmasının toplam antioksidan kapasitenin ve CAT aktivitesinin artırılmasını ve MDA seviyelerinin azaltılmasını içerdiği görülmüştür (Ghanbari ve diğerleri, 2016).

Veriler, AS'nin süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil hidrat (DPPH) radikalleri gibi serbest radikalleri temizleyebildiğini göstermiştir (Watanabe ve diğerleri, 2013). Yapılan bir çalışmada, AS'nin serum ve böbrek dokularında oksidatif stres belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Inoue ve diğerleri, 2003). Başka bir çalışma ise, AS uygulamasının, malondialdehit üretiminin önlenmesi ve azaltılmış glutatyon seviyelerinin yukarı regülasyonu yoluyla kadmiyum kaynaklı oksidatif hasara ve genotoksositeye karşı önemli bir koruyucu etkiye neden olduğunu göstermiştir (Çavusoğlu ve diğerleri, 2009).

2.2.1.4. Antikanser Etkinlik

AS'nin Bisfenol-A'nın indüklediği insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) proliferasyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, AS proteininin ham ekstraksiyonunun Bisfenol-A kaynaklı MCF-7 çoğalmasını önlediği bildirilmiştir (Nakaya ve diğerleri, 2007).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kanser neovaskülarizasyonunun indükleyicisi olarak iyi karakterize edilen pro-anjiyojenik proteinlerden biridir (Pan ve

diğerleri, 2013). Farklı ilaçların ve bileşiklerin metabolizmasında ve biyotransformasyonunda anahtar bir enzim olan sitozolik N-asetil transferaz (NAT) tarafından katalize edilen N-asetilasyon işleminin, kolorektal, mesane ve meme kanseri etiolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. (Premratanachai ve Chanchao, 2014). Bununla birlikte, AS'nin insan hepatosellüler karsinomdan türetilen J5 hücre hattında sitokrom P450 aktivitesini üzerine etkisi araştırılmaktadır, ancak; 2-aminofloren hücrelerin N-asetilasyonunu reddettiği ve tümör hücrelerinde N-asetiltransferaz aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür (Zamani ve diğerleri, 2012).

2.2.1.5. İmmünomodülatör ve Antienflamatuar Etkinlik

Araştırmacılar, AS'nin anti-enflamatuar fonksiyonlarının, enflamasyonun akut fazındaki kılcal geçirgenlik üzerindeki inhibitör özellikler ve streptozotosin kaynaklı diyabetik ratlarda kronik inflamasyon fazındaki doku granülasyonunun azalmasıyla ifade edilebileceğini belirtmektedirler (Fujiwara ve diğerleri, 1990). Buna karşın, AS'nin, makrofajların sitotoksik özelliklerine sahip olmadan interlökin- (IL-) 1, TNF-a ve IL-6 gibi bazı proenflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Kohno ve diğerleri, 2004). Kolite bağlı biyasetik asitli ratlarda, oral AS (dört hafta boyunca 150 mL / kg) dozu, kolonik erozyon alanında önemli bir azalmaya neden olmuştur (Karaca ve diğerleri, 2010).

Ülseratif kolitli ratlarda yapılan bir çalışmada, AS'nin antikolitojenik fonksiyonlara ve kolonik mukozanın artmış müsin içeriğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç ratların antioksidan savunma durumunun iyileştirilmesi olarak ifade edilebilir. AS ile tedavi edilen kolitize edilmiş ratlarda kolonik CD68+ makrofajları ve T hücrelerinin (CD3+, CD5+ ve CD45+) oranı azaltılmış ve CD68+ hücre sayısındaki azalma, mukozal inflamasyondaki azalmaya bağlanmıştır (Karaca ve diğerleri, 2012).

Bazı çalışmalar AS'nin otoimmün hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (Mannoor ve diğerleri, 2009). Fitohaemaglutinin ile aktive edilmiş periferik kan mononükleer hücrelerin (PBMC'ler) in vitro bir modelini kullanarak 500 pM konsantrasyonunda 3, 10-dihidroksi-dekanoik asit (3, 10-DDA) ve 10-HDA gibi AS yağ asitlerinin, PBMC'lerin çoğalmasını inhibe ettiği, Th1 ve Th2'nin bağışıklık tepkilerini bastırdığı ve TNF-a ve IL-1/3 üretimini modüle ettiği bildirilmiştir. 500 pM konsantrasyonunda 3, 10-DDA'nın, proenflamatuar sitokinler TNF-a ve IL-1 seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmamakla birlikte, aynı 10-HDA dozu, bu sitokinlerin uyarılmış

PBMC'ler tarafından üretimini bastırmıştır. Bu nedenle, AS'deki bu bileşiklerin etkili bir immünoşüpresif faktör olabileceği düşünülmektedir (Mihajlovic ve diğerleri, 2014).

2.2.1.6. Antihiperlipidemik Etkinlik

Klinik çalışmalar, AS tüketiminin aterosklerozlu insanlarda serum kolesterol ve toplam lipit seviyelerini azalttığını göstermiştir (Vitteck, 1995). AS'den türetilmiş bir peptit olan major AS proteini 1 (MRJP1), kolesterol düşürücü aktivite göstermekte ve Caco-2 hücrelerinde kolesterol emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle MRJP1, bu hücrelerdeki kolesterolün misel çözünürlüğünü de inhibe edebilir, böylece kolesterol seviyelerini düşürebilir. Bu bileşik safra asitlerine bağlanır ve fekal kolesterolün atılımını artırma eğiliminde olur, karaciğerde kolesterol katabolizmasını artırır (Kashima ve diğerleri, 2014). Ayrıca bir çalışmada, AS'nin uygulanmasının, aterosklerozlu tavşan aortunda aterom oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir (Abdelhafiz ve Muhamad, 2008). AS'nin sağlıklı, hafif hiperkolesterolemik bireylerde üç ay boyunca uygulanması, dehidroepiandrosteron sülfat seviyesini önemli ölçüde artırmış böylece toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün serum düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Buna göre, AS mükemmel bir hipokolesterolemik ajan olarak etki edebilir ve kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltabilir olduğu düşünülmektedir (Chiu ve diğerleri, 2017).

2.2.1.7. Antihipertansiyon Etkinlik

Hipertansiyon, insanlarda kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve serebral inme ile sonuçlanabilecek ciddi bir risk faktörü haline gelmiştir (Takaki-Doi ve diğerleri, 2009). Son zamanlarda, AS'nin gastrointestinal enzim hidrolizlerinin insanlarda yüksek tansiyonun düşürülmesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Kajimoto ve diğerleri, 2005). Bir çalışmada, MRJP'lerin hipertansiyona yönelik potansiyel bir fonksiyonel etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Leung ve diğerleri, 1997). Ancak, fonksiyonel bileşen henüz belirgin değildir.

İn vitro deneylerde, vasküler düz kas hücresi (VSMC), vasküler hastalıkların analizi için kullanılan en iyi hücre modelidir (Devlin ve diğerleri, 2000). VSMC'lerin anormal göçü ve

kasılması, vasküler yeniden şekillenme, ateroskleroz ve hipertansiyon sonrası vasküler stenoz gibi çeşitli vasküler hastalıkların uyarıcı ajanlarıdır (Kim ve diğerleri, 2008). Araştırmacılar, Ang II'nin VSMC'lerin göçü ve büzülmesinde önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olduklarını (Daemen ve diğerleri, 1991) ve VSMC'lerin göçü için çizilme-doku metodorasını ölçülebilirliği (Kotha ve diğerleri, 2009) olduğunu belirtmiştir. MRJP1'in kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Düzenleyici mekanizmaları henüz tam ortaya konulamamış glikosile edilmiş MRJP1'in hipertansif hastalığın tedavisi için yeni bir seçenek sunması olasıdır (Khazaei ve diğerleri, 2018). Feng ve diğerleri, (2015) iki AS örneğindeki N-glikosile MRJP1, antihipertansif özellikler ortaya koyduğunu ve *Apis cerana cerana*'da (Acc) daha güçlü bir etki gösterdiğini, spesifik AS proteinin insanlarda yüksek tansiyon hastalığının tedavisinde fonksiyonel olarak önemli olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.1.8. Östrojenik Etkinlik

Bir klinik çalışmada, intravajinal AS ile arı balı uygulamasının astenozoosperminin neden olduğu infertilite için etkili bir tedavi olabileceğini bildirilmiştir (Abdelhafız ve Muhamad, 2008). Yapılan çalışmalarda, bir doz AS (500 mg) enjeksiyonunun anestrus döneminde koyun ırklarının üreme performansını artırdığı (Gimenez-Diaz ve diğerleri, 2012); AS'nin koyunlara uygulanmasının kuzulama ve hamilelik oranlarında artışa yol açtığı (Kridli ve Al-Khetib, 2006) görülmüştür. Bununla birlikte, AS'nin fizyolojik durumlarını önemli ölçüde iyileştirdiği ve seminal fruktoz, ejakülat hacmi, sperm çıkışı sayısı, sperm motilitesi ve serum testosteron konsantrasyonunu arttırdığı görülmüştür (Elnagar, 2010). Kohguchi ve diğerleri (2007), AS ile tedavi edilen hamsterlerin toplam sperm sayısında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiğini; (Eshtiyaghi ve diğerleri, 2016), in vitro olgunlaşma (IVM) sırasında ovin oositlerinin AS (10 mg / ml) ile tedavisinin, her iki oositte antioksidan enzimlerin artan aktivitesinden kaynaklanabilecek oosit ve nükleer olgunlaşma oranını, dölleme hızını ve blastosist oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir.

2.3. Diyabet ve Arı Sütü

Tip 2 diyabet hastalarına 8 haftalık AS (1,000 mg) uygulanmasının sonuçları, AS'nin açlık kan şekeri seviyelerini ve serum insülin düzeylerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Pourmoradian ve diğerleri, 2014). Klinik çalışmalar, AS uygulamasının (20 g) sağlıklı bireylerde serum glikoz düzeylerini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Münstedt ve diğerleri, 2009). İnsülin direnci, oksidatif stres seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilidir (Kumashiro ve diğerleri, 2008). Ayrıca, bir çalışmada AS'nin antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir (El-Nekeety ve diğerleri, 2007). Bu bulgular AS'nin anti-oksidatif özellikler yoluyla insülin direncini azaltabileceğini göstermektedir. Ek olarak AS, insülin direnciyle ilişkili hipertansiyonda etkili olabilir. Çalışma sonuçları, sekiz hafta boyunca AS (100 ve 300 mg / kg dozlar) ile yapılan tedavinin insülin direncini iyileştirdiğini göstermiştir (Zamani ve diğerleri, 2012).

Khoshpey ve diğerleri (2016) tip 2 diyabetli hastalarda AS alımının serum glikoz, apolipoprotein A-I (ApoA-I), apolipoprotein B (ApoB) ve ApoB / ApoA-I oranları üzerindeki etkisini belirlemek için tip 2 diyabetli 50 hastada çalışma yürütmüşlerdir. Katılımcılar rastgele olarak AS ve plasebo gruplarına ayrılmış ve 8 hafta boyunca günde 3 kez 1000 mg AS veya plasebo dozları verilmiştir. Çalışma sonucunda, AS alımının tip 2 diyabetli kişilerde serum glukozu, Apo-A-I konsantrasyonları ve ApoB / ApoA-I oranları üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 1. Comet Assay analizinde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Kodu
Düşük erime noktalı agar (LMA)	Sigma A9045, Tip VII
Histopaque-1077	Sigma 10771
Normal erime noktalı agar (NMA)	Sigma A7174, Tip VI-A
Trisma base	Sigma T1503
Trion x-100	Fluka 93443
PBS tablet (Mg ⁺² -Ca ⁺² free)	Sigma P4417
DAPI	Sigma D9542
Hidroklorik asit	Sigma 30721
Sodyum klorid	Sigma S9625
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) disodyum tuzu	Sigma E-9884
Sodyum hidroksit	Sigma S5881
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Sigma D5879

Tablo 2. Oksidan ve antioksidan parametrelerin analizinde kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Kodu	Analiz
Ksantin oksidaz	Sigma X-1875	SOD
Bakır klorür	Merck 818247	SOD
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) disodyum tuzu	Sigma E-9884	SOD, GSH
Nitroblue tetrazolium	Sigma N-6876	SOD
Sodyum karbonat	Merck 818247	SOD
Sığır Albümini	Sigma A-7906	SOD
Etanol	Merck 100986	SOD
Kloroform	Merck 102444	SOD
Sodyum hidroksit	Sigma S5881	SOD
Ksantin	Sigma X-0626	SOD
Amonyum sülfat	Merck 101217	SOD
Trikloro asetik asit	Sigma-27242	MDA
Tiobarbiturik asit	Sigma T-5500	MDA
Hidroklorik asit	Sigma 30721	MDA
Glutasyon	Merck 104090	GSH
Metafosforik asit	Merck 100546	GSH
DTNB	Sigma D-8130	GSH
Sodyum sitrat	Sigma S-4641	GSH

3.1.2. Cihazlar

Çalışmada, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yer alan çeşitli cihaz ve malzemeleri Tablo 3.'de yer almaktadır. Ayrıca eppendorf tüpleri (Isolab), eldiven (Isolab), polietilen enjektör 5, 10

ml (Beybi), insülin enjektörü (Beybi), lam, lamel, lam/lamel pens (Isolab), beher glass (Isolab), değişik hacimlerde mikro pipetler ve pipet uçları (Eppendorf), farklı boyutlarda deney tüpleri, balon joje gibi malzemeler kullanılmıştır. Dokular analiz edilinceye kadar -80 °C dondurucuda (NU 9668E, Nuair, Japonya) muhafaza edilmiştir.

Tablo 3. Antioksidan, oksidan ve Comet Assay analizlerinde kullanılan cihaz ve malzemeler

Kullanılan Malzeme	Marka	Analiz
Glucometre	Oncall Plus, Zen- Lab	Deney Hayvanları Aşaması
Cerrahi makas, Pens		Deney Hayvanları Aşaması
Rat besleme sondası (gavaj)	Harvard Apparatus	Deney Hayvanları Aşaması
Heparinli tüp	BD Vacutainer®	Deney Hayvanları Aşaması
Bağlı sirkülasyon soğutucu	Julabo FL300	Comet Assay
Güç kaynağı	Cleaver Scientific CS 300V	Comet Assay
Kesintisiz güç kaynağı	MGE Evolution 650	Comet Assay
Dijital pH metre	Denver model 225	Comet Assay, MDA, SOD, GSH
Hassas terazi	Shimadzu AX 120	Comet Assay, MDA, SOD, GSH
Su banyosu	Memmert WNB 10	Comet Assay, SOD
Flöresan mikroskop	Leica DM 3000	Comet Assay
Flöresan mikroskopa bağlı dijital video kamera	Basler Vision Technologies	Comet Assay
Rotator	J.P. SELECTA, s.a. Fuse(A) 1	Comet Assay
Buzdolabı, derin dondurucu	Samsung RL62ZBSW	Comet Assay
Soğutmalı santrifüj	Hettich Universal R320	Comet Assay, MDA, SOD, GSH
Isıtmalı manyetik karıştırıcı	IKA RH Basic 2 ve Nüve MK 418	Comet Assay, MDA, SOD, GSH
10 ile 20 lam kapasiteye sahip yatay elektroforez tankı	Cleaver Scientific	Comet Assay
Vorteks	Nüve NM 110 ve IKA MS^3 Basic	MDA, SOD, GSH

Spektrofotometre	Shimadzu UV-1601, Kyoto, Japan	MDA, SOD, GSH
Teflon başlıklı homojenizatör	IKA Overhead Stirrer, Almanya	Doku Homojenizasyonu

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Bu çalışmada 330-400 g ağırlığında erişkin 38 adet *Sprague dawley* erkek rat kullanılmıştır. Çalışma başlamadan önce iki hafta deneklerin adaptasyon sürecinin geçmesi beklenmiş; deneklere çalışma süresince standart rat yemi ve su *ad libitum* olarak verilmiş, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta, $22 \pm 5^\circ$ C sıcaklıkta, %35-55 nem bulunan ortamda çalışma yürütülmüştür.

3.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Oluşturulan deneysel gruplar aşağıdaki gibi düzenlenmiştir.

Grup1 Sağlıklı (gavajla serum verilen) ratlar (n=7) (Sk)

Grup2 Sağlıklı (gavajla 300 mg/kg arı sütü verilen) ratlar (n=7) (Sas)

Grup3 Diyabetik (gavajla serum madde verilen) ratlar (n=7) (Dk)

Grup4 Diyabetik (gavajla 50 mg/kg arı sütü verilen) ratlar (n=7) (Das50)

Grup5 Diyabetik (gavajla 150 mg/kg arı sütü verilen) ratlar (n=7) (Das150)

Grup6 Diyabetik (gavajla 300 mg/kg arı sütü verilen) ratlar (n=7) (Das300)

3.2.3. Hayvan Deneyinin Yürütülmesi

Yirmisekiz deneğe %0,9'luk serum ile sodyum sitrat pH 4.5'a ayarlanmış taze çözelti ile hazırlanmış streptozotosin (STZ) 0.5 ml içerisinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz

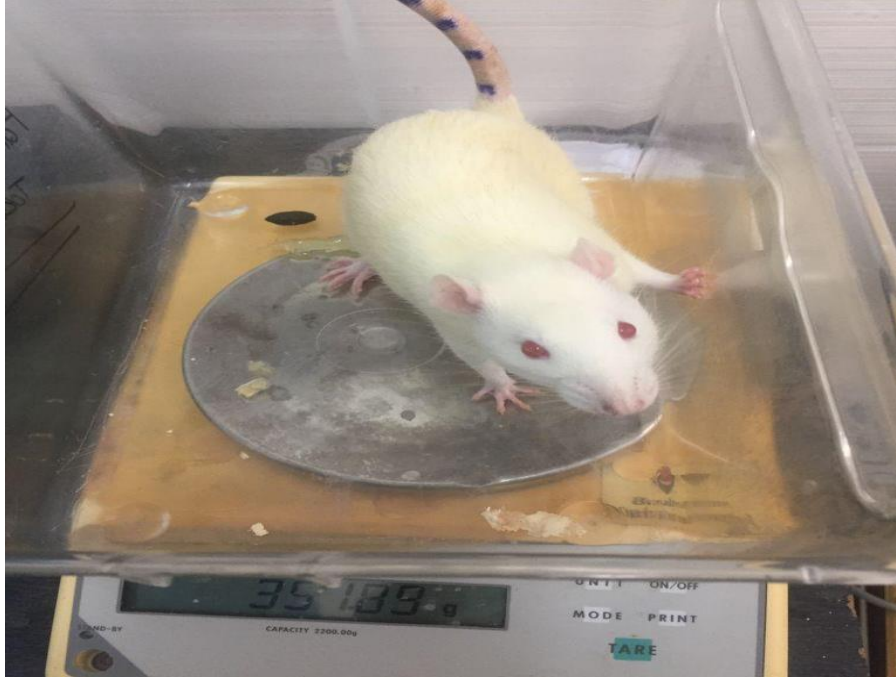
intraperitoneal enjeksiyonla verilerek deneysel diyabet oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki (Sk ve Sas) 14 deneğe 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak verilerek kontrol grupları belirlenmiştir. STZ'nin etki tarzı göz önünde tutularak, STZ enjeksiyonu yapılmış deneklerin (28 rat) sularına, enjeksiyondan 2 saat sonra başlamak üzere, 24 saat %5 oranında glukoz ilave edilmiştir. Enjeksiyondan 72 saat sonra glücometre ile kuyruk veninden alınan kan örneklerinde (0,25 ml) ölçülen glukoz düzeyi 200 mg/dl ve üzerinde olan denekler diyabetik olarak kabul edilerek deney grupları oluşturulmuştur. AS'nin etkili olan dozunun saptanabilmesi amacıyla 3 farklı artan dozu (50, 150 ve 300 mg/kg, canlı ağırlık) diyabetik ve sağlıklı (300 mg/kg, canlı ağırlık) ratlara (Sas) hazırlanan farmasötik form per os yolla uygulanmıştır. AS gruplarına (sağlıklı ve diyabetik) AS, sağlıklı ratlara ise %0,9'luk serum fizyolojik çözelti günün aynı saatinde 4 hafta süre ile verilmiştir.



Resim 2. Arı sütünün gavaj ile uygulaması.

3.2.4. Canlı Ağırlık Ölçümü

Ortama adaptasyonu sağlanan *Sprague dawley* erkek ratlardan canlı ağırlıklarına göre homojen olarak oluşturulan deney gruplarında sıfırncı günde, çalışma boyunca haftada bir kez ve çalışma sonlandırılırken canlı ağırlık ölçümü yapılmıştır.



Resim 3. Ratlarda canlı ağırlık ölçümü.

3.2.5. Kan glukozu ölçümü

Ortama adaptasyonu sağlanan *Sprague dawley* erkek ratlardan canlı ağırlıklarına göre homojen olarak oluşturulan deney gruplarında sıfıncı günde, çalışma boyunca haftada bir kez ve çalışma sonlandırılırken kan glukozu ölçümü glukometre kullanılarak yapılmıştır.



Resim 4. Kuyruk veninden alınan kan örneği.



Resim 5. Kuyruk veninden alınan kan örneğinin glucometre ile glüköz ölçümü.

3.2.6. Deneyin Sonlandırılması

Çalışma sonunda, hayvanlar sakrifiye edilmeden HbA1c değerlerinin belirlenip, hayvanların çalışma süresince değişen kan-glüköz profillerinin elde edilebilmesi için kanları alınmıştır (genel anestezi altında kalpten iğne ile toplamda 5 ml kan alınmıştır) takiben servikal dislokasyon yöntemiyle hayvanların ötenazisi gerçekleştirilmiştir. Alınan kan ve karaciğer örnekleri yapılacak analizler için değerlendirilmiştir.

3.2.7. Comet Yöntemi

Ratlardan heparinli tüplere alınan kan örnekleri pıhtılaşmaları önlemek için rotator yardımıyla sürekli döndürülmüş ve en fazla 2 saat içinde işlenmiştir. Tablo 4'de Comet assayın yapılış basamakları yer almaktadır.

Tablo 4. Comet Assay basamakları

1. Hücresel materyalin hazırlanması
2. Mikroskop lamalarının hazırlanması
3. Lizis aşaması
4. Alkali ortamda DNA süperkoil yapısının açılması
5. Elektroforez aşaması
6. Nötralizasyon aşaması
7. DNA'nın boyanması cometlerin görüntülenmesi
8. Comet sayımı ve DNA hasarının belirlenmesi

Comet analizi Sekkin ve diğerlerinin (2015) yöntemine göre yapılmıştır.

3.2.8. Antioksidan/Oksidan Parametre Analizleri

3.2.8.1. Doku Homojenizasyonu

Karaciğer dokusu hemen 150 mM PBS (Ph 7,4) içerisine alınarak durulanmıştır. Teflon başlıklı homojenizatör (IKA Overhead Stirrer, Almanya) eşliğinde, dokular buz kalıbında %10'luk 150 mM PBS (pH 7,4) içerisinde 2000 devir ve 1 dk süreyle homojenize edilmiştir. Homojenizatlar soğutmalı santrifüj cihazında (Hettich Zentrifugen, Mikro 200 R, Almanya) 7000 devirde 10 dk ve 4°C'de santrifüj edilmiş ve süpernatantlar analizleri yapılmaya kadar -80°C'de (NU 9668E, Nuair, Japonya) saklanmıştır.

3.2.8.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

SOD analizi Sun ve diğerlerinin (1988) yöntemine uygun olarak yapılmıştır.

3.2.8.3. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Analizi

GSH ölçüm ortamındaki disülfid bir kromojen olan DTNB (5,5'-ditiyobis, 2-nitrobenzoik asit) ve sülfidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir. GSH bu kompleks oluşumunu katalizlediği için oluşan rengin şiddeti ile GSH aktivitesi arasında doğru orantı vardır. GSH seviyesi spektrofotometrik olarak Tietze (1969)'e göre analiz edilmiştir. Analiz için kör, standart ve numune tüpleri hazırlanmıştır. Standart tüpe 200 µl standart, numune tüpüne 200 µl örnek konulduktan sonra her iki tüpe 1,8 ml saf su ve 3 ml presipitasyon solüsyonu ilave edilmiştir. Kör tüpe ise 0,4 ml saf su ve 0,6 ml presipitasyon solüsyonu konulmuştur. Hazırlanan karışımlara süzme işlemi uygulandıktan sonra süzülen kısımlardan 2 ml süpernatant alındı ve üzerine 8 ml fosfat solüsyonu ve 1 ml eklendikten sonra 412 nm'de okunmuş ve sonuçlar mg/g doku olarak hesaplanmıştır.

3.2.8.4. Katalaz (CAT) Analizi

Katalaz enzim aktivitesi, H₂O₂'in 240 nm'de H₂O'ya dönüşümü sırasında absorbanın azalmasının ölçülmesi kuralı ile tesbit edilmektedir. Absorbansta gözlenen azalma hızı CAT enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır. Analiz işlemi spektrofotometrede gerçekleştirilmiş ve ölçüm sonuçları k/mg doku protein olarak hesaplandı (Aebi, 1984).

3.2.8.5. Malondialdehit (MDA) Analizi

MDA analizi Ohkawa ve diğerlerinin (1979) yöntemine uygun olarak yapılmıştır.

3.2.8.6. Total Protein Analizi

Oksidan/antioksidan parametrelerin hesaplanmasında parametre olarak kullanılır. Analiz (Archem Diagnostic Ind. Ltd. Türkiye) için total protein kiti kullanılmıştır. Kit içerisinde yer alan total protein solüsyonundan 1 ml her bir ependorfa eklenmiştir. Kullanılacak olan örnekler vortekslenmiş her bir ependorfa 10 µl eklenmiştir. Ayrıca

spektrofotometrede okumak için 1 adet standart ile 2 adet kör hazırlanmıştır. Standart için 1 ml total protein solüsyonu ve 10 µl kit içerisindeki standart eklenmiş, kör için ise 1 ml total protein solüsyonu ve 10 µl distile su eklenmiştir. Vortekslenen tüm örnekler 30°C ve 10 dk süreyle etüvde inkübe edilmiştir. Hemen ardından spektrofotometrede kuartz kuvvetlerde (100 QS-10.00 mm, Hellma) köre karşı 546 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır. Sonuçlar SOD, GSH ve MDA hesaplanmalarında kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi amacıyla SPSS (Statistical Packag for Social Sciences) for Windows 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, farkların önem kontrolü ise Post-hoc (Duncan) test ile yapıldı. Gruplardaki hayvanlar üzerinde ABS ölçümlerinin yapıldığı durumlarda ölçüm grupları arasında fark olup olmadığı Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlardan $P < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama ve \pm standart hata olarak verildi.

4. BULGULAR

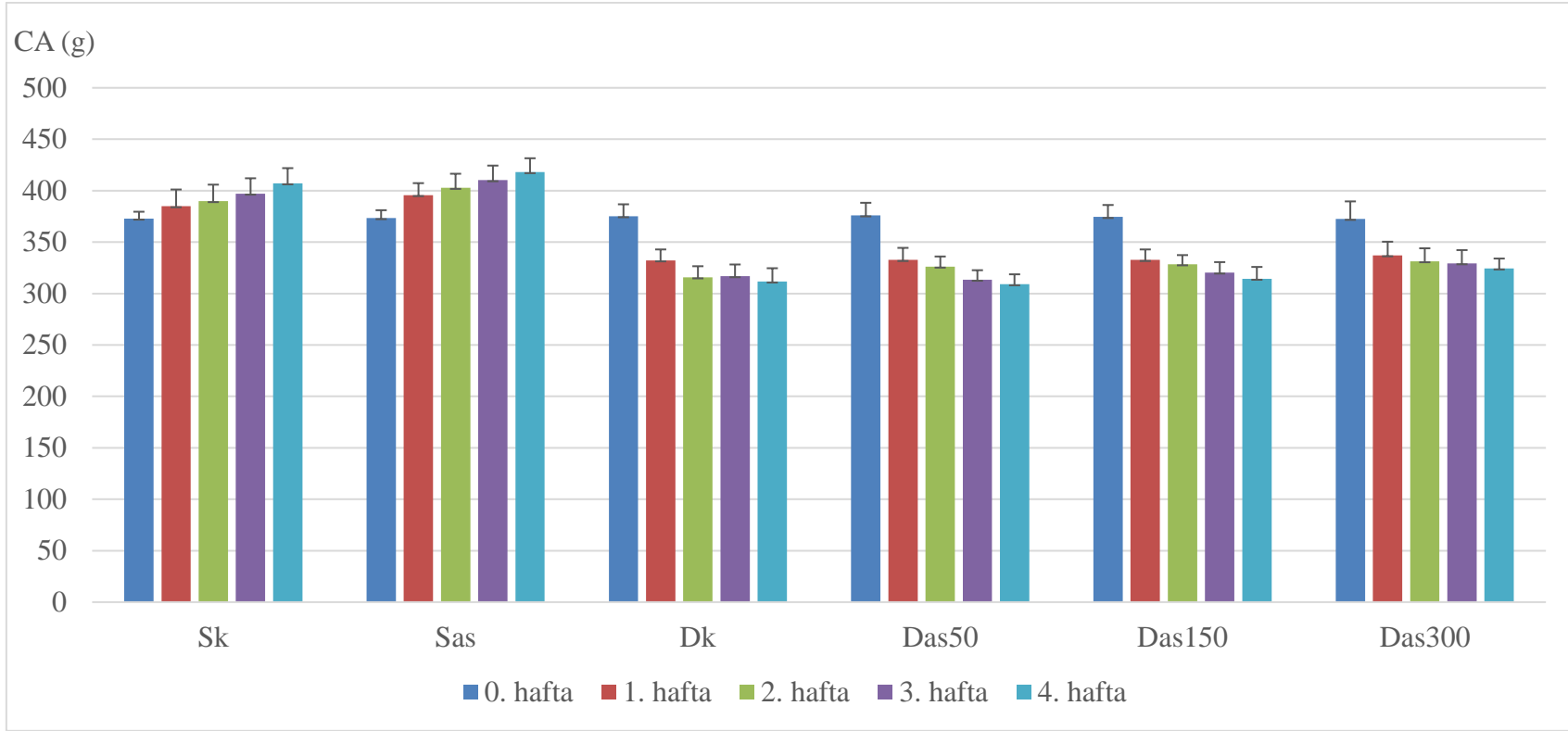
4.1. Canlı Ağırlık

Deneysel çalışmaya başlamadan iki hafta önce ortama adaptasyonu sağlanan Sprague dawley erkek ratlardan oluşturulan deney gruplarında, çalışma öncesi canlı ağırlık dağılımının homojen olduğu görülmüştür. Tablo 5.'de AS uygulanan grupların canlı ağırlıklarının zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Tablo 5. incelendiğinde Das300 grubunda zamana bağlı canlı ağırlık azalmıştır; fakat 0. Hafta ve diğer haftalar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,307$). AS'nin 300mg/kg dozda canlı ağırlık koruyucu etkisi saptanmıştır.

Tablo 5. Arı sütü uygulanan grupların canlı ağırlıklarının zamana bağlı değişimi.

Gruplar	n	Zaman					P
		0. Hafta	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	
Kontrol	7	372,85±6,65	384,85±16,26	389,85±15,98	397,14±14,89	407,14±14,75	0,946
Arı Sütü Kontrol	7	373,28±7,71	395,71±11,59	402,71±13,73	410,14±14,23	418,00±13,49	0,422
Diyabetik Kontrol	7	375,14±11,60 ^a	332,28±10,57 ^{a,b}	315,71±10,83 ^c	316,85±11,37 ^{b,c}	311,71±12,88 ^{b,c}	0,018
Arı Sütü (50 mg/kg)	5	376,00±12,21 ^a	332,60±11,79 ^a	326,20±9,81 ^a	313,40±9,27 ^{a,b}	309,00±9,69 ^b	0,013
Arı Sütü (150 mg/kg)	5	374,40±11,66 ^a	332,60±10,24 ^b	328,40±8,94 ^{b,c}	320,40±10,15 ^{b,c}	314,40±11,43 ^c	0,016
Arı Sütü (300 mg/kg)	5	372,60±16,94	337,20±13,16	331,40±12,57	329,40±12,83	324,40±9,62	0,307

^{a, b, c}: Farklı harfler aynı satırda istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 1. Ratlarda canlı ağırlığın zamana bağlı değişimi

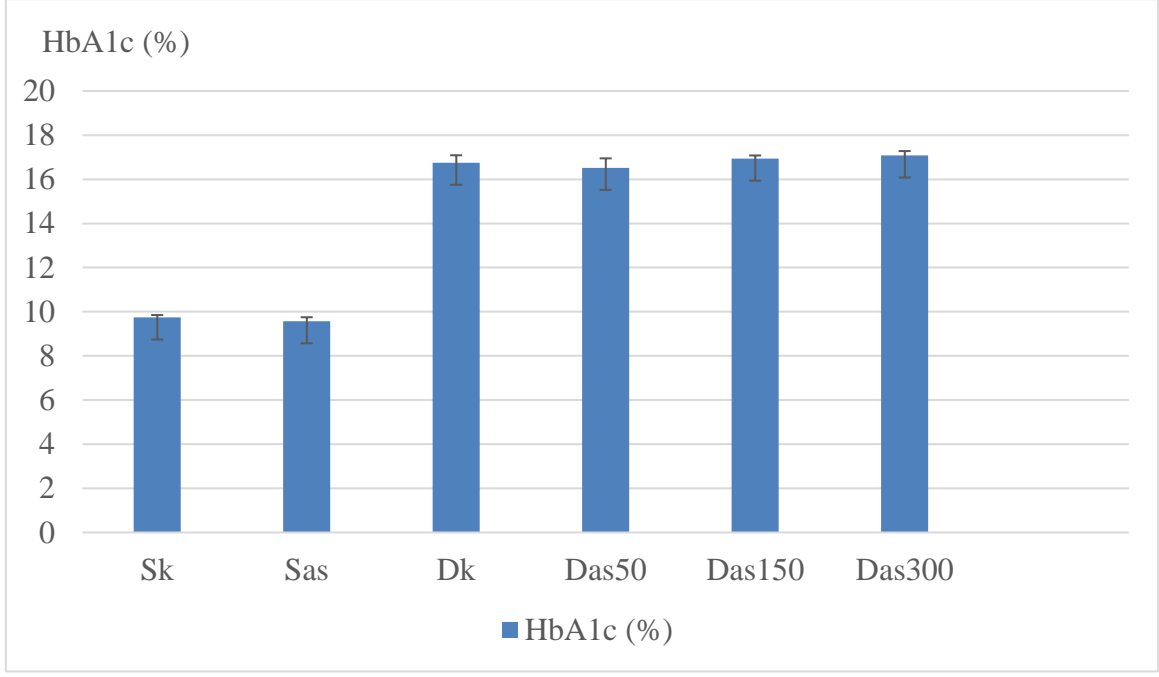
Sk: Sağlıklı Kontrol **Sas:** Sağlıklı arı sütü **Dk:** Diyabet kontrol **Das50:** Diyabetik arı sütü 50 mg/kg **Das150:** Diyabetik arı sütü 150 mg/kg **Das300:** Diyabetik arı sütü 300 mg/kg

4.2. Plazma HbA1c Düzeyleri ve Kan Glukozu Ölçümleri

HbA1c değerlerine baktığımızda streptozotosin verilen gruplarda sonuçlara göre diyabetin oluştuğu görülmüştür. Tablo 6. incelendiğinde Das50, Das150 ve Das300 mg/kg AS verilen gruplarda Dk grubuna göre HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 6. Farklı dozlardaki arı sütünün plazma % HbA1c düzeyine etkisi

Gruplar	n	HbA1c (%)
Kontrol	7	9,74 ± 0,11 ^b
Arı Sütü Kontrol	7	9,57 ± 0,18 ^b
Diyabetik Kontrol	7	16,75 ± 0,34 ^a
Arı Sütü (50 mg/kg)	5	16,52 ± 0,43 ^a
Arı Sütü (150 mg/kg)	5	16,94 ± 0,14 ^a
Arı Sütü (300 mg/kg)	5	17,08 ± 0,20 ^a
<i>P</i>		0,001



Şekil 2. Arı sütünün plazma HbA_{1c} (%) üzerine etkisi

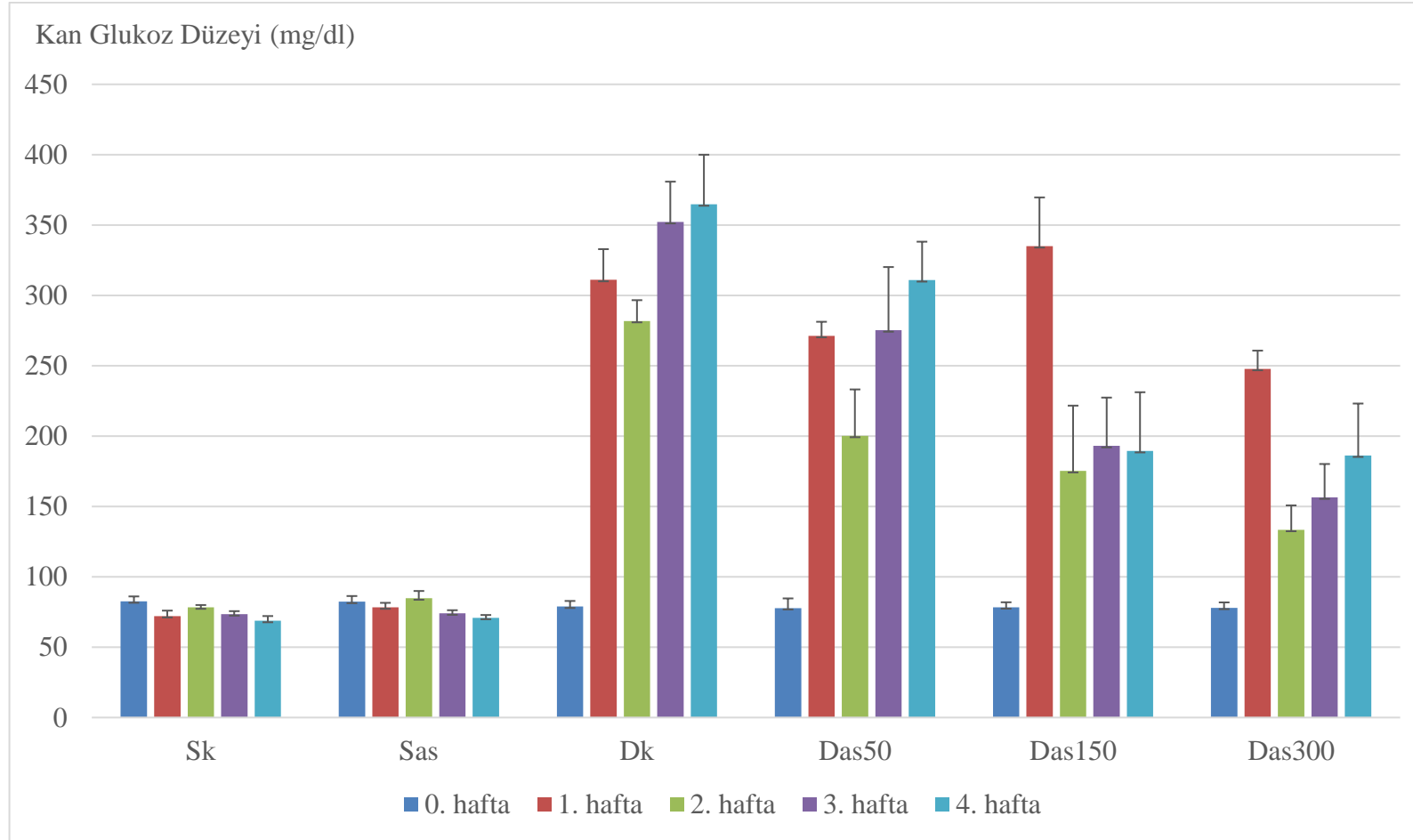
Sk: Sağlıklı Kontrol **Sas:** Sağlıklı arı sütü **Dk:** Diyabet kontrol **Das50:** Diyabetik arı sütü 50 mg/kg **Das150:** Diyabetik arı sütü 150 mg/kg **Das300:** Diyabetik arı sütü 300 mg/kg

Tablo 7.'de AS uygulanan grupların kan glikoz seviyelerinin zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Tablo7.'de AS uygulanan gruplarda kan glikoz seviyelerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde sağlıklı kontrol grupları dışındaki gruplarda 0. hafta ve 1. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Das300 grubunun verileri incelendiğinde 0. hafta ve 4. hafta arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 7. Arı sütü uygulanan grupların kan glikoz seviyelerinin zamana bağlı değişimi

Gruplar	n	Zaman					p
		0. Hafta	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	
Kontrol	7	82,57±3,50	72,14±3,84	78,28±1,68	73,42±2,19	68,71±3,40	0,946
Arı Sütü Kontrol	7	82,28±4,08	78,28±3,23	84,71±5,22	74,00±2,27	70,85±2,00	0,25
Diyabetik Kontrol	7	78,85±4,00 ^b	311,00±21,85 ^a	281,85±14,74 ^a	352,14±28,67 ^a	364,71±35,25 ^a	0,03
Arı Sütü (50 mg/kg)	5	77,80±6,84 ^b	271,20±10,05 ^a	200,20±32,97 ^a	275,20±44,94 ^a	310,80±27,35 ^a	0,03
Arı Sütü (150 mg/kg)	5	78,40±3,51 ^b	335,00±34,62 ^a	175,20±46,45 ^a	193,00±34,37 ^a	189,40±41,78 ^a	0,01
Arı Sütü (300 mg/kg)	5	78,00±3,82 ^c	247,80±12,94 ^a	133,40±17,35 ^{b,c}	156,40±23,77 ^{b,c}	186,20±36,93 ^{a,c}	0,001

^{a, b, c, d:} Farklı harfler aynı satırda istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 3. Kan glukoz düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Sk: Sağlıklı Kontrol **Sas:** Sağlıklı arı sütü **Dk:** Diyabet kontrol **Das50:** Diyabetik arı sütü 50 mg/kg **Das150:** Diyabetik arı sütü 150 mg/kg
Das300: Diyabetik arı sütü 300 mg/kg

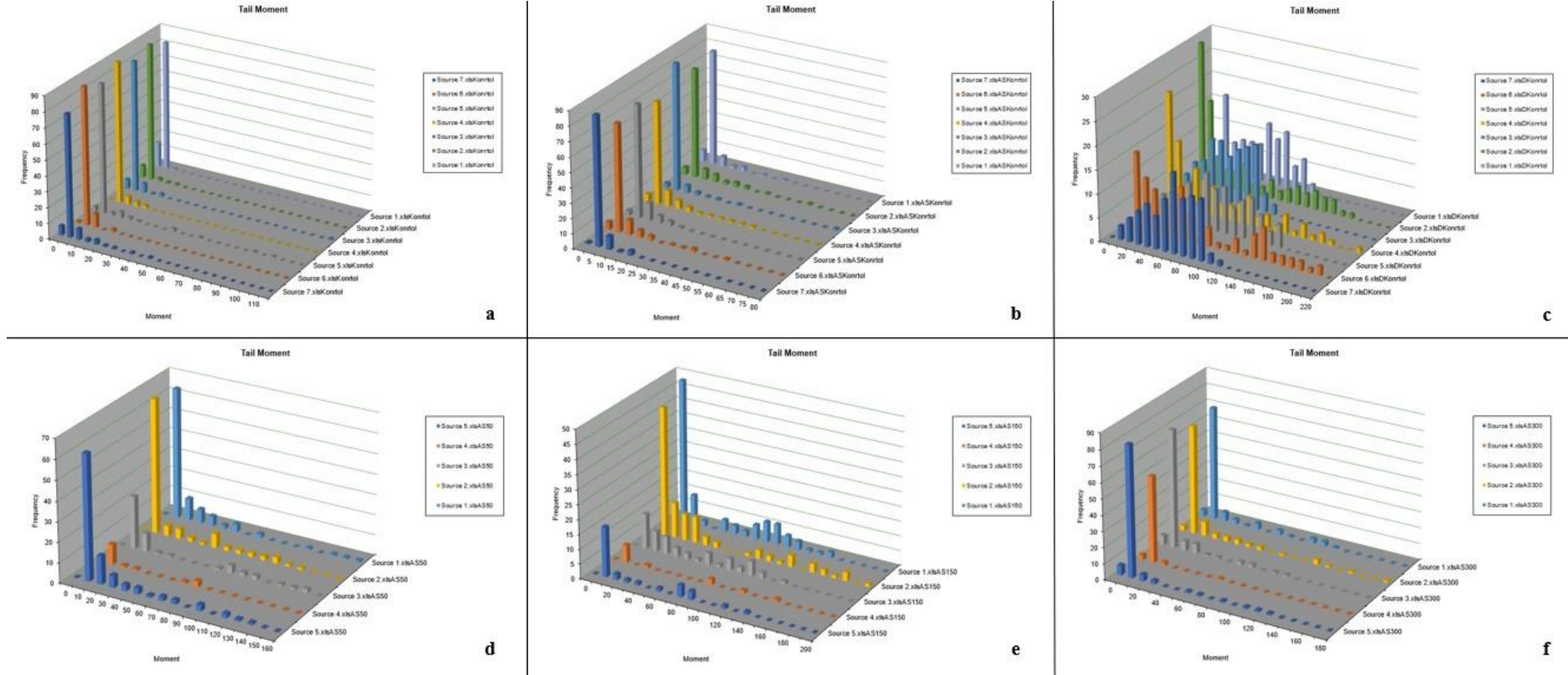
4.3. Comet Assay Yöntemi

Çalışma sonlandırılırken alınan kan örnekleri comet analizi için kullanılmıştır ve diyabetli gruplarda AS'nin DNA koruyucu etkisi kuyruk momenti ile kuyruk yoğunluğu verileri ile değerlendirilmiştir. Tablo 8 incelendiğinde Dk grubunun kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğu verileri ile Das50, Das150 ve Das300 gruplarının verileri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 8. Farklı dozlardaki arı sütünün DNA hasarına yönelik etkisi.

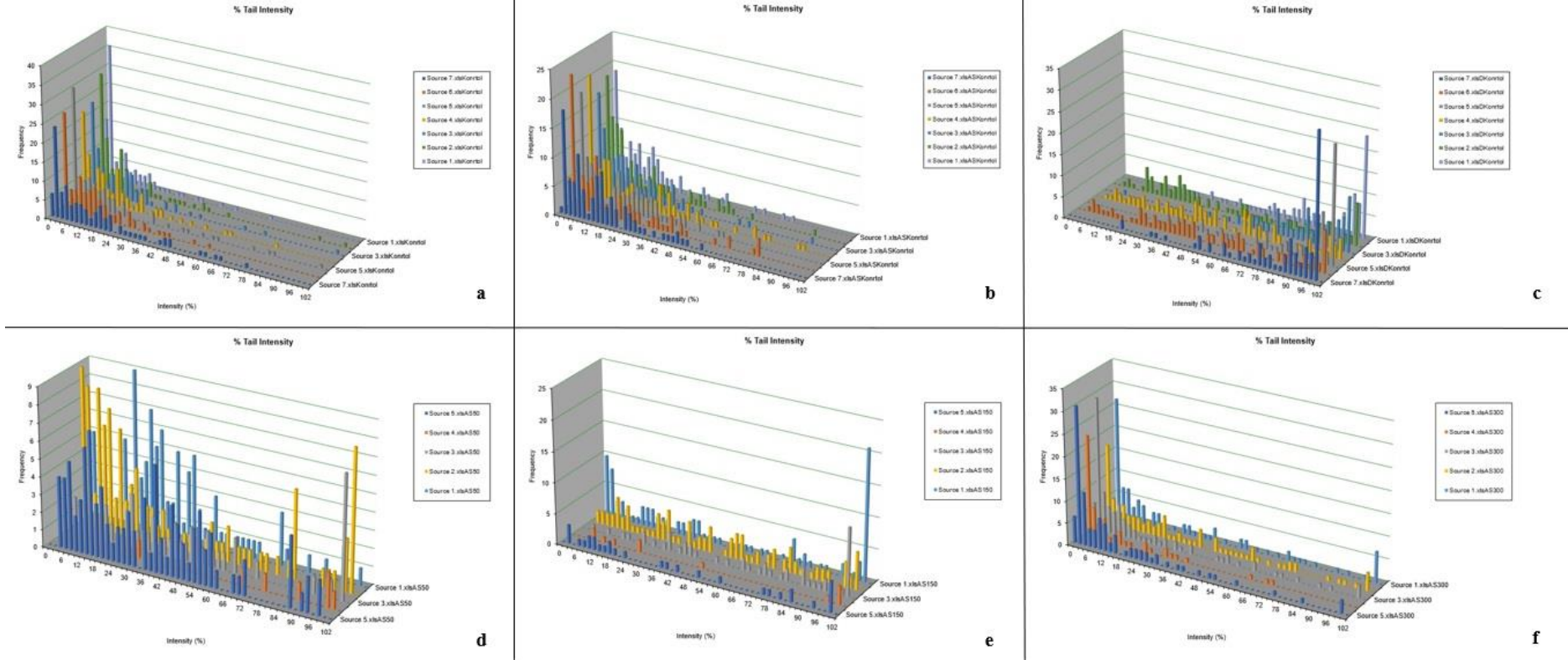
Gruplar	n	Kuyruk momenti	Kuyruk yoğunluğu (%)
Kontrol	7	2,64±0,57 ^e	11,50±0,79 ^e
Arı Sütü Kontrol	7	3,84±0,33 ^e	15,76±0,83 ^d
Diyabetik Kontrol	7	60,10±3,62 ^a	69,39±6,12 ^a
Arı Sütü (50 mg/kg)	5	22,66±2,69 ^c	36,85±2,43 ^c
Arı Sütü (150 mg/kg)	5	39,78±2,51 ^b	50,76±3,70 ^b
Arı Sütü (300 mg/kg)	5	10,24±2,55 ^d	18,77±3,22 ^d
p		0,001	0,001

^{a,b,c,d,e}: Farklı harfler aynı sütunda istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 4. Arı sütünün DNA kuyruk momentine etkisi.

(a)Sk: Sağlıklı Kontrol, (b)Sas: Sağlıklı arı sütü, (c) Dk: Diyabet kontrol, (d) Das50: Diyabetik arı sütü 50 mg/kg, (e) Das150: Diyabetik arı sütü 150 mg/kg, (f) Das300: Diyabetik arı sütü 300 mg/kg



Şekil 5. Arı sütünün DNA kuyruk yüzdesine etkisi

(a) : Sağlıklı Kontrol, (b) **Sas**: Sağlıklı arı sütü, (c) **Dk**: Diyabet kontrol, (d) **Das50**: Diyabetik arı sütü 50 mg/kg, (e) **Das150**: Diyabetik arı sütü 150 mg/kg, (f) **Das300**: Diyabetik arı sütü 300 mg/kg

4.4. Antioksidan/Oksidan Parametreler

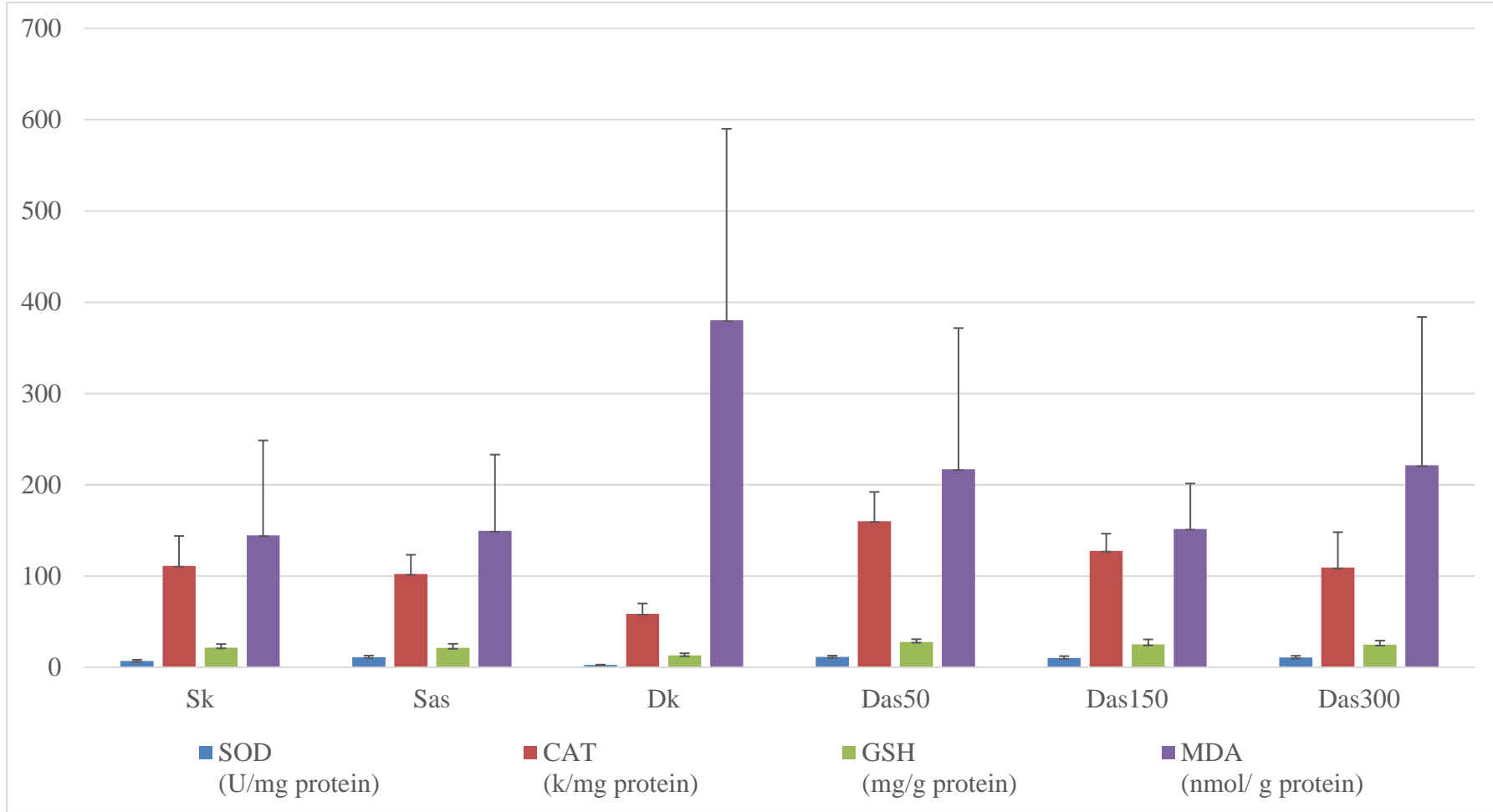
Çalışma sonlandırılırken alınan karaciğer örnekleri diyabetli gruplarda AS'nin antioksidan/oksidan parametrelerde neden olduğu değişimler yönüyle değerlendirilmiştir. Tablo 9. incelendiğinde Dk grubuyla karşılaştırıldığında Das gruplarında SOD düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p=0,002$). Dk grubu ile Das grupları karşılaştırıldığında Das50 ve Das150 gruplarında CAT düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Dk grubu ile karşılaştırıldığında Das gruplarında GSH düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Dk grubu ile Das grupları karşılaştırıldığında Das150 grubunda MDA düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Tablo 9. Farklı dozlardaki arı sütünün karaciğer dokusu antioksidan ve oksidan parametrelere etkisi.

Gruplar	Parametreler			
	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	GSH (mg/g protein)	MDA (nmol/ g protein)
Kontrol	6,81±1,47 ^b	111,11±32,72 ^{a,b}	21,70±3,75 ^a	144,58±103,99 ^c
Arı Sütü Kontrol	10,93±1,82 ^c	102,16±21,09 ^{a,b}	21,29±4,46 ^a	149,41±83,58 ^c
Diyabetik Kontrol	2,41±0,51 ^a	58,47±11,46 ^b	13,12±2,21 ^b	380,22±209,75 ^a
Arı Sütü (50 mg/kg)	11,31±1,46 ^c	160,06±32,06 ^a	27,86±2,92 ^a	216,99±154,62 ^{a,b}
Arı Sütü (150 mg/kg)	10,14±2,09 ^{b,c}	127,61±18,80 ^a	24,98±5,58 ^a	151,65±49,70 ^{b,c}
Arı Sütü (300 mg/kg)	10,69±1,90 ^{b,c}	109,15±38,88 ^{a,b}	24,70±4,50 ^a	221,27±162,50 ^{a,b}
p	0,002	0,102	0,101	0,020

SOD (*Süperoksid dismutaz*), CAT (*Katalaz*), GSH (*İndirgenmiş glutatyon*), MDA (*Malondialdehit*)

^{a, b, c}: Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiksel farklılığı göstermektedir.



Şekil 6. Karaciğer SOD, CAT, GSH ve MDA değerleri.

Sk: Sağlıklı Kontrol **Sas:** Sağlıklı arı sütü **Dk:** Diyabet kontrol **Das50:** Diyabetik arı sütü 50 mg/kg **Das150:** Diyabetik arı sütü 150 mg/kg **Das300:** Diyabetik arı sütü 300 mg/kg

5. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, oksidatif stresin DNA'da hasara yol açtığı, 4 hafta süreyle AS verilen diyabetli gruptaki ratlarda artan AS dozu ile birlikte oluşan hasarı engellediği ($p=0,001$) saptanmıştır. Tezde ayrıca, canlı ağırlık, kan glikoz ve oksidatif stres parametrelerindeki değişimler incelenmiştir.

STZ geniş spektrumlu antibiyotik aktivite özelliğine sahiptir ve tek doz uygulamadan sonra 48 saat içinde pankreas β hücre nekrozuna bağlı diyabete sebep olan; bu etkileriyle de sıklıkla hayvan deneylerinde diyabeti indüklemek için kullanılan bir ajandır (Bolzán ve Bianchi, 2002; Furman, 2015). Bu çalışmada da STZ 50mg/kg dozda intraperitoneal olarak kullanılarak ratlarda diyabet indüklenmiştir.

Pourmoradian ve diğerlerinin (2012) yaptığı çalışmada AS takviyesinin günlük ortalama toplam enerji alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda diyabetli grupta görülen canlı ağırlık kaybı STZ uygulaması bağlı olarak gelişen diyabet ile ilişkilidir ve çalışma boyunca diyabetli grupta poliüri, polidipsi, polifaji ve canlı ağırlık kaybı görülmüştür. Canlı ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde, kontrol ile AS kontrol gruplarına göre, diyabetli grupta canlı ağırlık anlamlı ölçüde azalmıştır ($p=0,001$). Canlı ağırlık azalması ile ilgili olarak elde edilen bulguların diğer çalışmalarla da uyumlu olduğu görülmüştür (Karagül ve Büyükleblebici 2009; Sekkin ve diğerleri, 2015; Xia ve Wang, 2006;). Çalışma süresince her hafta tüm grupların canlı ağırlık ölçümleri yapılmış ve AS'nin Das300 grubunda canlı ağırlık kaybını engellediği ($p=0,307$) saptanmıştır. Ayrıca, per os verilen AS'nin farelerde kahverengi yağ dokusu aktivasyonu yoluyla, diyete bağlı obeziteyi, insülin direncini ve hepatik steatozu baskıladığını göstermiştir. AS diyeti obezite için güvenli ve verimli bir beslenme tedavisi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Yoneshiro ve diğerleri, 2018). Diğer bir çalışmada ise, AS uygulamasının, obez/diyabetik farelerde hiperglisemiye iyileştirdiğini ve vücut ağırlığını kısmen azalttığı saptanmıştır (Yoshida ve diğerleri, 2017).

Çalışmada kan glikoz düzeyleri STZ uygulamasını takiben anlamlı olarak artmıştır ($p=0,001$). Çalışma boyunca her hafta tüm grupların düzenli kan glikoz düzeylerinin ölçümü ile AS'nin 300mg/kg grubunda kan glikoz seviyesini kısmen düşürdüğü görülmüştür. AS'nin

Das300 grubunda 1. Hafta ile 2. Hafta verileri arasında anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edilmişken ($p=0,001$) 3. ve 4. Haftalarda ise bu farklılık ortadan kalkmıştır. Ancak, HbA1c değerlerinde diyabetik ve sağlıklı gruplar arasında farklılık varken ($p=0,001$) AS kullanımının HbA1c üzerinde herhangi bir olumlu etkisi saptanamamıştır. Fakat, Mobasseri, M. Ve diğerleri (2015) yaptığı çalışmada AS uygulanan tip 2 diyabet hastalarında ortalama glikoz seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir ($P=0.001$). Yapılan diğer çalışmalarda ise, AS'nin diyabetik sıçanların kan şekerini (açlık kan şekeri ve HbA1c) etkili bir şekilde kontrol edebileceği ve kan glükozu düzeylerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Nohair, 2021; Nomura ve diğerleri, 2007; Pourmoradian ve diğerleri, 2014). Ek olarak, Nohair, S. (2021) AS umut verici bir antidiyabetik alternatif ilaç olarak tanımlayarak, diyabetik sıçanlarda düşük ağırlıklı yağları (VLDL-C) ve trigliseridleri de etkili bir şekilde azalttığını ifade etmiştir. Diğer bir araştırmada ise, AS'nin diyabetik ve sağlıklı bireylerde hem doğrudan hem de dolaylı glisemik kontrol ölçümleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Omer ve diğerleri, 2019). İlgili çalışmalar ile tezimizden elde ettiğimiz AS'nin kan glükozu üzerine olan etkisi farklılık göstermiştir. Sonuç olarak, çalışmada diyabetik ratlara 300 mg/kg dozda uygulanan AS'nin kan glükoz düzeyinin düşürülmesinde katkısı olabilir.

Diyabete bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin oluşması ve oksidatif stres, başta DNA olmak üzere zar lipidleri ve proteinlerde de hasara neden olmaktadır. Hücresel düzeyde gerçekleşen bu hasarı değerlendirebilmek için hassas ve hızlı bir yöntem olarak Comet assay analizi kullanılmaktadır (Hameed Thamer ve Jasim, 2021; Nehar Rani ve Kumar, 2021). Yapılan bir çalışmada, AS'nin, sperm sayısı, olgunlaşması, hareketliliği ve plazma testosteron seviyelerinde artışa neden olduğu, ayrıca AS'nin proteinler, şekerler, lipidler, vitaminler ve serbest amino asitleri içermesine bağlı olarak DNA hasar oranının azalmasına neden olduğu belirtilmiştir (Zahmatkesh ve diğerleri, 2014). Yine başka bir çalışmada, AS'nin DNA'nın oksidatif hasarı üzerinde önemli bir inhibitör etki yaptığı ve LDL oksidasyonunu inhibe ettiğini belirtilmiştir. AS ve AS hidrolizatlarının sadece 10-HDA, flavonoidler (kuersetin, naringin ve galangin), fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit ve ferulik asit) ve gerekli amino asitler gibi biyoaktif bileşikler açısından zengin olmakla kalmayıp, aynı zamanda önemli bir Fenton reaksiyonu tarafından indüklenen farklı biyomoleküllerde DNA oksidatif hasarı üzerinde inhibitör etki ve LDL oksidasyonunu inhibe edebileceği vurgulanmıştır. Etki mekanizmasında yukarıda sıralandığı gibi birçok fonksiyonel bileşiklerin etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (Chiang ve diğerleri, 2021). Tezde elde edilen comet analizi verileri

incelendiğinde diyabetik ratlarda (Dk grubunda) yüksek seviyede DNA hasarının şekillendiği tespit edilmiştir ve bu sonuç diğer araştırmalarla da uyumludur (Sekkin ve diğerleri, 2015; Nehar, Rani ve Kumar, 2021). Dk grubu ile karşılaştırıldığında AS uygulanan diyabetli gruplarda kuyruk yoğunluğu anlamlı bir azalma göstermiştir ($p=0,001$). Tablo 8. İncelendiğinde, Das300 grubunun verileri ile Sas grubunun verileri arasındaki farkın ortadan kalktığı görülmektedir. Dk grubu ile karşılaştırıldığında AS uygulanan diyabetli gruplarda kuyruk momenti verilerinde de anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p=0,001$). Diğer bir çalışmada ise, sodyum benzoatın neden olduğu oksidatif stres, genetik hasar ve bunun enzimlerle etkileşiminin; AS'nin doza bağlı uygulanmasının oksidatif stresi azalttığı, DNA hasarını ve fizyolojik parametreleri iyileştirdiğini (Acar, 2021) ifade eden çalışma sonucu tezimizdeki bulgularla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, Orsolice ve diğerleri (2005), bal arısı ürünlerinin, deneysel tümör modellerinde tümör büyümesinin kontrolünde potansiyel olarak yararlı bir araç olabileceğini, bu nedenle bal arısı ürünlerinin tüketiminin kanser ve metastazları önleme açısından avantaj sağlayabileceğini, bu maddeler üzerinde daha fazla hayvan ve klinik araştırma yapılmasının önemini vurgulamışlardır.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak işlev görüp hücreleri oksidatif hasara karşı korurlar. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak hücre hasarının bir göstergesidir (Ghanbari, Nejati ve Khazaei, 2016). AS ile sıçanlarda yapılan bir çalışmada, oksidatif strese neden olan organik fosforlu bir insektisid sumithionun yol açtığı karaciğer, böbrek ve kan hücrelerine yönelik hasarları azalttığı, AS'nin antioksidan ve hepatoprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir; AS'nin etki mekanizmasının, arı ürününün antioksidan ve antiinflamatuvar işleviyle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (Nassar, A. 2020). Çalışma sonunda elde edilen veriler, sağlıklı ve diyabetik kontrol grupları karşılaştırıldığında antioksidan/oksidan parametrelerde tespit edilen farklılığın diyabete bağlı gelişen oksidatif stresten kaynaklandığını göstermiştir. Dk grubuyla karşılaştırıldığında AS verilen diyabetli grupların SOD düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,002$). Das150 ve Das300 grupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kalmadığı görülmüştür. Das300 grubu sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında CAT düzeyleri arasında anlamlı bir fark kalmadığı tespit edilmiştir ($p=0,102$). AS verilen diyabetli gruplarla sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında GSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,101$). Dk grubu ile karşılaştırıldığında Das150 grubunda MDA düzeyinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p=0,020$). Sonuç olarak, AS verilen diyabetli

gruaplarda artan dozla birlikte antioksidan parametrelerde (SOD, CAT, GSH) anlamlı artışlar, oksidan parametrede (MDA) ise anlamlı bir azalma görülmüştür. Elde edilen bulgular diğer araştırmalarla uyumlu bulunmuştur (Çavuşoğlu ve diğerleri, 2009, 2011; Miyake ve Osawa, 1998; Sekkin ve diğerleri, 2015).

6. SONUÇ

Çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ve ratlarda oksidatif strese bağlı olarak DNA hasarı şekillenmiştir. AS'nin diyabetli gruplarda doza bağlı olarak oksidatif stresi ve DNA hasarını anlamlı ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. STZ uygulanan ratların tamamında diyabet gelişmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda AS'nin doza bağlı olarak canlı ağırlığı koruyucu etkisi saptanmıştır.

HbA_{1c} verileri incelendiğinde STZ verilen gruplarda diyabetin oluştuğu görülmüştür. 50, 150 ve 300 mg/kg AS verilen gruplarda da HbA_{1c} değerleri istatistiksel olarak anlamlı değişmemiş olup bunun HbA_{1c} testinin son 3 aylık kan glukoz değerini ifade etmesi ve çalışmanın toplam 1 aylık süreyi kapsamamasının neden olduğu düşünülmektedir.

STZ uygulanan grupların tamamında oksidatif stres ve DNA hasarı gelişmiştir. Das300 grubunda Dk grubu ile karşılaştırıldığında kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti verilerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Diyabet oluşturulan gruplarda karaciğer antioksidan/oksidan parametrelerdeki değişimler değerlendirilmiş Das300 grubunda SOD, CAT ve GSH düzeylerinde anlamlı bir artış, Das150 grubunda MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır.

AS'nin diyabete bağlı gelişen oksidatif stres ve DNA hasarını azaltabileceği, canlı ağırlık kaybını kısmen engelleyebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abdelatif, M., Yakoot, M., & Etmaan, M. (2008). Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *Journal of wound care*, 17(3), 108-110.
- Abdelhafiz, A. T., & Muhamad, J. A. (2008). Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 101(2), 146-149.
- Acar, A. (2021). Therapeutic Effects of Royal Jelly Against Sodium Benzoate–Induced Toxicity: Cytotoxic, Genotoxic, and Biochemical Assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(26), 34410–34425. doi:10.1007/S11356-021-13172-6/FIGURES/5
- Aebi, H. (1984). [13] Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121-126.
- Aguiree, F., Brown, A., Cho, N. H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., Hirst, M., Hwang, C., Magliano, D., Patterson, C.(2013). *IDF Diabetes Atlas. IDF diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Ajibola, A. (2015). Physico-Chemical and Physiological Values of Honey and Its Importance as a Functional Food, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2(6): 1–9.
- Alvarez-Suarez, J. M., Tulipani, S., Romandini, S., Bertoli, E., Battino, M. (2010). Contribution of Honey in Nutrition and Human Health: A Review, *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 3(1): 15–23.
- American Diabetes Association (2010). Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*; 33(Supplement 1):11-61.
- American Diabetes Association (2019). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*; 42(Supplement 1): 61-70.

- Bachanova, K., Kludiny, J., Kopernicky, J., & Simuth, J. (2002). Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus* larvae larvae through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie*, 33(3), 259-269.
- Bărnutiu, L. I., Mărghitaș, L. A., Dezmirean, D. S., Mihai, C. M., & Bobiș, O. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of Royal Jelly-REVIEW. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), 67-72.
- Basha, S., Dasan, S., Sheriff, D. S., Manopriya, T. (2015). History of Diabetes Mellitus, *Journal of Basic Medical and Allied Sciences*, S1.
- Biesalski, H. K., Dragsted, L. O., Elmadfa, I. (2009). Bioactive Compounds: Definition and Assessment Ofactivity, *Nutrition*, 25 (11): 1202-1205.
- Bíliková, K., Wu, G., & Šimúth, J. (2001). Isolation of a peptide fraction from honeybee royal jelly as a potential antifoulbrood factor. *Apidologie*, 32(3), 275-283.
- Bíliková, K., Hanes, J., Nordhoff, E., Saenger, W., Kludiny, J., & Šimúth, J. (2002). Apisimin, a new serine–valine-rich peptide from honeybee (*Apis mellifera* L.) royal jelly: purification and molecular characterization. *FEBS letters*, 528(1-3), 125-129.
- Bílikova, K., Huang, S. C., Lin, I. P., Šimuth, J., & Peng, C. C. (2015). Structure and antimicrobial activity relationship of royalisin, an antimicrobial peptide from royal jelly of *Apis mellifera*. *Peptides*, 68, 190-196.
- Bingöl, F. N., & Akbulut, G. (2014). Tip 2 diabetes mellitus ve tarçın. *Bozok Medical Journal*, 39.
- Bolzán, A. D., & Bianchi, M. S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 512(2-3), 121-134.
- Buttstedt, A., Moritz, R. F., Erler, S. (2013). More than Royal Food-Major Royal Jelly Protein Genes in Sexuals and Workers of the Honeybee *Apis mellifera*, *Frontiers in Zoology*, 10(1): 1.
- Castaldo, S. Capasso, F. (2002). Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine, *Fitoterapia*, 73(Supplement 1): S1-S6.
- Celik, S., Pınar, R. (2014). Diyabetli Bireylerde İnsülin Enjeksiyon ve Parmak Delme Korkusu. *Journal of Psychiatric Nursing*, 5(2).

- Cheloni, R., Gandolfi, S. A., Signorelli, C., Odone, A. (2019). Global Prevalence of Diabetic Retinopathy: Protocol for A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 9(3):e022188
- Chiang, Shu-Hua, et al. "The Bioactive Compound Contents and Potential Protective Effects of Royal Jelly Protein Hydrolysates against DNA Oxidative Damage and LDL Oxidation." *Antioxidants* 10.4 (2021): 580.
- Chiu, H. F., Chen, B. K., Lu, Y. Y., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrisnan, K., ... & Wang, C. K. (2017). Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypercholesterolemic adults. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 497-502.
- Çavuşoğlu, K., Yapar, K., & Yalçın, E. (2009). Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice. *Journal of medicinal food*, 12(6), 1286-1292.
- Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruç, E., & Yalcin, E. (2011). The protective effect of royal jelly on chronic lambda-cyhalothrin toxicity: serum biochemical parameters, lipid peroxidation, and genotoxic and histopathological alterations in swiss albino mice. *Journal of Medicinal Food*, 14(10), 1229-1237. doi:10.1089/jmf.2010.0219
- Daemen, M. J., Lombardi, D. M., Bosman, F. T., & Schwartz, S. M. (1991). Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circulation research*, 68(2), 450-456.
- Devlin, A. M., Clark, J. S., Reid, J. L., & Dominiczak, A. F. (2000). DNA synthesis and apoptosis in smooth muscle cells from a model of genetic hypertension. *Hypertension*, 36(1), 110-115.
- Doğan, D. (2008). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Eğitim Düzeyi ile Diyabet Başlangıç Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, HBA1C Düzey ve Mikroanjyopatik Komplikasyonların Karşılaştırılması, TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Elnagar, S. A. (2010). Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility". *Animal reproduction science*, 121(1-2), 174-180.

- El-Nekeety, A. A., El-Kholy, W., Abbas, N. F., Ebaid, A., Amra, H. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2007). Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon*, 50(2), 256-269.
- Enç, N. (2017). *İç Hastalıkları Hemşireliği Kitabı* . Nobel.
- Eshraghi, S., & Seifollahi, F. (2003). Antibacterial effects of royal jelly on different strains of bacteria. *Iranian journal of public health*, 32(1), 25-30.
- Eshtiyaghi, M., Deldar, H., Pirsaraei, Z. A., & Shohreh, B. (2016). Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. *Theriogenology*, 86(9), 2210-2221.
- Feng, M., Fang, Y., Han, B., Xu, X., Fan, P., Hao, Y., ... & Li, J. (2015). In-depth N-glycosylation reveals species-specific modifications and functions of the royal jelly protein from Western (*Apis mellifera*) and Eastern Honeybees (*Apis cerana*). *Journal of proteome research*, 14(12), 5327-5340.
- Fontana, R., Mendes, M. A., De Souza, B. M., Konno, K., César, L. M. M., Malaspina, O., & Palma, M. S. (2004). Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*, 25(6), 919-928.
- Fratellone, P. M., Tsimis, F., Fratellone, G. (2016). Apitherapy Products for Medicinal Use, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(2): 1020-1022.
- Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016). Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological research*, 192, 130-141.
- Fujii, A., Kobayashi, S., Kuboyama, N., Furukawa, Y., Kaneko, Y., Ishihama, S., . . . Tamura, T. (1990). Augmentation of Wound Healing by Royal Jelly (RJ) in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 53(3), 331-337. doi:10.1254/jjp.53.331.
- Fujiwara, S., Imai, J., Fujiwara, M., Yaeshima, T., Kawashima, T., & Kobayashi, K. (1990). A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *Journal of biological chemistry*, 265(19), 11333-11337.

- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*, 70(1), 5-47.
- Genç, M., & Aslan, A. (1999). Determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content in pure royal jelly and royal jelly products by column liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 839(1-2), 265-268.
- Ghanbari, E., Nejati, V. ve Khazaei, M. (2016). Improvement in Serum Biochemical Alterations and Oxidative Stress of Liver and Pancreas Following Use of Royal Jelly in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Cell Journal*, 18(3), 362–370. doi:10.22074/cellj.2016.4564
- Gimenez-Diaz, C., Emsen, B., Emsen, E., Kutluca, M., & Koycegiz, F. (2012). Improved reproductive response of sheep in intrauterine insemination program with the use of royal jelly. *African Journal of Biotechnology*, 11(61), 12518-12521.
- Gomez-Caravaca, A., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A. Fernandez-Gutierrez, A. (2006). Advances in the Analysis of Phenolic Compounds in Products Derived from Bees, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41 (4): 1220-1234.
- Guo, H., Kouzuma, Y., & Yonekura, M. (2009). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chemistry*, 113(1), 238-245.
- Gül, K. (2015). Diyabetes Mellitus Sınıflama, Tanı ve Tarama Testlerine Genel Bakış, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(2), S12-16.
- Hameed Thamer, I. A. R. ve Jasim, M. A. (2021). Anti-diabetic effect of β -amino Butyric Acid in Streptozotocin induced Rats. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(2), 139–144. doi:10.31838/srp.2021.2.14
- Han, B., Fang, Y., Feng, M., Lu, X., Huo, X., Meng, L., ... & Li, J. (2014). In-depth phosphoproteomic analysis of royal jelly derived from western and eastern honeybee species. *Journal of proteome research*, 13(12), 5928-5943.
- Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G. Q., Hu, F. L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis, *Molecules*, 19(12): 19610-19632.

- Inoue, S. I., Koya-Miyata, S., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2003). Royal Jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice: correlation with reduced DNA damage. *Experimental gerontology*, 38(9), 965-969.
- International Diabetes Federation (2015). *IDF Diabetes Atlas*. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; Available from: <http://www.diabetesatlas.org>. <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas.html>
- International Diabetes Federation (2017). *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Available from: https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/ [Accessed: Sep 16, 2019].
- International Diabetes Federation (IDF) (2017). *Diabetes Atlas*. 8th ed. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- Isidorov, V. A., Bakier, S., & Grzech, I. (2012). Gas chromatographic–mass spectrometric investigation of volatile and extractable compounds of crude royal jelly. *Journal of Chromatography B*, 885, 109-116.
- Izuta, H., Shimazawa, M., Tsuruma, K., Araki, Y., Mishima, S., & Hara, H. (2009). Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 9(1), 1-10.
- Johnson, J. Y. (2008). *Handbook for Brunner & Suddarth's textbook of medicalsurgical nursing*. Lippicott Williams& Wilkins.
- Kajimoto, O., Maruyama, H., Yoshida, C., Araki, Y., Mishima, S., Sakamoto, A., & Kajimoto, Y. (2005). Antihypertensive effects and safety of drink containing protease-treated royal jelly in subjects with highnormal or mild hypertension. *Health Sciences*, 21, 229.
- Kamakura, M. (2011). Royalactin Induces Queen Differentiation in Honeybees, *Nature*, 473(7348): 478-483.
- Karaca, T., Bayiroglu, F., Yoruk, M., Kaya, M. S., Uslu, S., Comba, B., & Mis, L. (2010). Effect of royal jelly on experimental colitis induced by acetic acid and alteration of mast cell distribution in the colon of rats. *European journal of histochemistry: EJH*, 54(4).

- Karaca, T., Şimşek, N., Uslu, S., Kalkan, Y., Can, I., Kara, A., & Yörük, M. (2012). The effect of royal jelly on CD3+, CD5+, CD45+ T-cell and CD68+ cell distribution in the colon of rats with acetic acid-induced colitis. *Allergologia et immunopathologia*, 40(6), 357-361.
- Karadokovan, A., Aslan, F. (2010). *Dahili ve Cerrahi Hastalarda Bakım*. Nobel.
- Karagül, H. T. D., & Büyükleblebici, O. Y. (2009). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Veterinerlik) Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı).
- Kashima, Y., Kanematsu, S., Asai, S., Kusada, M., Watanabe, S., Kawashima, T., ... & Nagaoka, S. (2014). Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly. *PloS one*, 9(8), e105073.
- Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 122(07), 384-386.
- Khazaei, M. R., Makalani, F., Ghanbari, E., Fayzemaahdavi, M., & Khazaei, M. (2018). An overview of effective herbal and antioxidant compounds on diabetes. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 4(3).
- Khoshpey, B., Djazayeri, S., Amiri, F., Malek, M., Hosseini, A.F., Hosseini, S., Shidfar, S., Shidfar, F. (2016). *Effect of Royal Jelly Intake on Serum Glucose, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Apolipoprotein B (ApoB) and ApoB/ApoA-I Ratios in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study*.
- Kim, J. A., & Park, H. S. (2008). Association of abdominal fat distribution and cardiometabolic risk factors among obese Korean adolescents. *Diabetes & metabolism*, 34(2), 126-130.
- Kim, B. Y., & Jin, B. R. (2015). Apolipophorin III from honeybees (*Apis cerana*) exhibits antibacterial activity. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 182, 6-13.
- Kohguchi, M., Inoue, S. I., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2007). Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters. *Food science and technology research*, 10(4), 420-423.

- Kohno, K., Okamoto, I., Sano, O., Arai, N., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2004). Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(1), 138-145.
- Kotha, J., Zhang, C., Longhurst, C. M., Lu, Y., Jacobs, J., Cheng, Y., & Jennings, L. K. (2009). Functional relevance of tetraspanin CD9 in vascular smooth muscle cell injury phenotypes: a novel target for the prevention of neointimal hyperplasia. *Atherosclerosis*, 203(2), 377-386.
- Kridli, R. T., & Al-Khetib, S. S. (2006). Reproductive responses in ewes treated with eCG or increasing doses of royal jelly. *Animal Reproduction Science*, 92(1-2), 75-85.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2013) *In: Robbins basic pathology (Robbins temel patoloji)*, Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, First Ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, s: 715-63.
- Kumashiro, N., Tamura, Y., Uchida, T., Ogihara, T., Fujitani, Y., Hirose, T., ... & Watada, H. (2008). Impact of oxidative stress and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α in hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 57(8), 2083-2091.
- Küçük, M., Kolaylı, S., Karaoğlu, Ş., Ulusoy, E., Baltacı, C., Candan, F. (2007). Biological Activities and Chemical Composition of Three Honeys of Different Types from Anatolia, *Food Chemistry*, 100(2): 526–534.
- Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368.
- Lasaridis, A. N., Sarafidis, P. A. (2003). Diabetic Nephropaty and Antihypertensive Treatmen: What Are the Lessons From Clinical Trials. *Am J Hypertens*, 16: 689-97.
- Lees, P., & Aliabadi, F. S. (2002). Rational dosing of antimicrobial drugs: animals versus humans. *International journal of antimicrobial agents*, 19(4), 269-284.
- Leung, R., Ho, A., Chan, J., Choy, D., & Lai, C. K. W. (1997). Royal jelly consumption and hypersensitivity in the community. *Clinical & Experimental Allergy*, 27(3), 333-336.
- Lotfy, M. (2006). Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7(1): 22-31.

- Mannoor, M. K., Shimabukuro, I., Tsukamoto, M., Watanabe, H., Yamaguchi, K., & Sato, Y. (2009). Honeybee royal jelly inhibits autoimmunity in SLE-prone NZB× NZW F1 mice. *Lupus*, 18(1), 44-52.
- Mihajlovic, D., Vucevic, D., Chinou, I., & Colic, M. (2014). Royal jelly fatty acids modulate proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *European Food Research and Technology*, 238(5), 881-887.
- Miyake, Y., Yamamoto, K., Tsujihara, N. ve Osawa, T. (1998). Protective Effects of Lemon Flavonoids on Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Lipids*, 33(7), 689–695. doi:10.1007/s11745-998-0258-y
- Mobasser, M., Ghiyasvand, S., Ostadrahimi, A., Ghojazadeh, M., Noshad, H., & Pourmoradian, S. (2015). Effect of Fresh Royal Jelly Ingestion on Glycemic Response in Patients With Type 2 Diabetes. *Iran Red Crescent Med J*, 17(9), e20074. doi:10.5812/ircmj.20074.
- Molan, P. C. (1999). The Role of Honey in the Management of Wounds, *Journal of Wound Care*, 8(8): 415–418.
- Moniruzzaman, M., Khalil, M., Sulaiman, S., Gan, S. (2012). Advances in the Analytical Methods for Determining the Antioxidant Properties of Honey: A Review, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 9(1): 36-42.
- Moselhy, W. A., Fawzy, A. M., & Kamel, A. A. (2013). An evaluation of the potent antimicrobial effects and unsaponifiable matter analysis of the royal jelly. *Life Science Journal*, 2(10), 290-296.
- Münstedt, K., Bargello, M., & Hauenschild, A. (2009). Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *Journal of Medicinal food*, 12(5), 1170-1172.
- Nagai, T., Inoue, R. (2004). Preparation and the Functional Properties of Water Extract and Alkaline Extract of Royal Jelly, *Food Chemistry*, 84 (2): 181-186.
- Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima, S., & Hara, H. (2009). Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC complementary and alternative Medicine*, 9(1), 1-9.
- Nakaya, M., Onda, H., Sasaki, K., Yuki-yoshi, A., Tachibana, H., & Yamada, K. (2007). Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(1), 253-255.

- Nassar, A. M. K., Salim, Y. M. M., Eid, K. S. A., Shaheen, H. M., Saati, A. A., Hetta, H. F., . . . Batiha, G. E. (2020). Ameliorative Effects of Honey, Propolis, Pollen, and Royal Jelly Mixture against Chronic Toxicity of Sumithion Insecticide in White Albino Rats. *Molecules*, 25(11). doi:10.3390/molecules25112633.
- Nohair, S. F. A. (2021). Antidiabetic Efficacy of a Honey-Royal Jelly Mixture: Biochemical Study in Rats. *Int J Health Sci (Qassim)*, 15(4), 4-9.
- Nomura, M., Maruo, N., Zamami, Y., Takatori, S., Doi, S., & Kawasaki, H. (2007). Effect of Long-Term Treatment with Royal Jelly on Insulin Resistance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Yakugaku Zasshi. Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 127(11), 1877-1882. doi:10.1248/yakushi.127.1877.
- Nehar, S., Rani, P. ve Kumar, C. (2021). Evaluation of Genoprotective and Antioxidative Potentiality of Ethanolic Extract of *N. sativa* Seed in Streptozotocin Induced Diabetic Albino Rats. *Vegetos*, 34(2), 453–459. doi:10.1007/s42535-021-00201-5
- Oğuz, A. (2016). Gestasyonel Diyabet, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(1): 26-29, 2016.
- Oka, H., Emori, Y., Kobayashi, N., Hayashi, Y., & Nomoto, K. (2001). Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *International immunopharmacology*, 1(3), 521-532.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- Omer, K., Gelkopf, M. J., & Newton, G. (2019). Effectiveness of Royal Jelly Supplementation in Glycemic Regulation: A Systematic Review. *World Journal of Diabetes*, 10(2), 96-113. doi:10.4239/wjd.v10.i2.96
- Oršolić, N., Terzić, S., Šver, L., & Bašić, I. (2005). Honey-bee products in prevention and/or therapy of murine transplantable tumours. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85(3), 363-370.
- Pan, L., Baek, S., Edmonds, P. R., Roach, M., Wolkov, H., Shah, S., ... & Dicker, A. P. (2013). Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in locally advanced prostate cancer: secondary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 8610. *Radiation Oncology*, 8(1), 1-11.

- Pasquel, F. J., Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of The Clinical Presentation, *Diagnosis, and Treatment. Diabetes Care.* 37:3124-3131.
- Pasupuleti, V. R., Sammugam, L., Ramesh, N., Gan, S. H. (2017). Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, Article ID 1259510, 21 pages.
- Pourmoradian, S., Mahdavi, R., Mobasser, M., Faramarzi, E., & Mobasser, M. (2012). Effects of Royal Jelly Supplementation on Body Weight and Dietary Intake in Type 2 Diabetic Females. *Health Promot Perspect*, 2(2), 231-235. doi:10.5681/hpp.2012.028.
- Pourmoradian, S., Mahdavi, R., Mobasser, M., Faramarzi, E., & Mobasser, M. (2014). Effects of Royal Jelly Supplementation on Glycemic Control and Oxidative Stress Factors in Type 2 Diabetic Female: A Randomized Clinical Trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 20(5), 347-352. doi:10.1007/s11655-014-1804-8.
- Premratanachai, P., & Chanchao, C. (2014). Review of the anticancer activities of bee products. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(5), 337-344.
- Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive Compounds and Health-Promoting Properties of Royal Jelly: A Review, *Journal of Functional Foods*, 4(1): 39-52.
- Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., Gan, S. H. (2016). Biological and Therapeutic Effects of Honey Produced by Honey Bees and Stingless Bees: A Comparative Review, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5): 657–664.
- Rewers, A. (2018). Acute Metabolic Complications in Diabetes. Chapter #17 in *Diabetes in America*, 3rd ed. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, Eds. Bethesda, MD. *National Institutes of Health*, NIH Pub. No. 17-1468.
- Rosmilah, M., Shahnaz, M., Patel, G., Lock, J., Rahman, D., Masita, A., & Noormalin, A. (2008). Characterization of major allergens of royal jelly *Apis mellifera*. *Trop Biomed*, 25(3), 243-51.
- Sagona, S., Turchi, B., Fratini, F., Giusti, M., Torracca, B., Nuvoloni, R., ... & Felicioli, A. (2015). Preliminary evaluation of glucose oxidase and its products in vitro

- antimicrobial activities on *Paenibacillus* larvae ATCC9545 vegetative form. *Bull. Insectol*, 68, 233-237.
- Sağlam, Ö. (2008). STZ-Na İle Diyabet Oluşturulan Ratlarda Cinnamon ve Şeker Çayı (Bitki Karışımı) Ekstraktlarının Diyabet Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, S5.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. (2013). The TURDEP-II Study Group. Twelve-year Trends in The Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults. *European Journal of Epidemiology*; 28:169-180.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargın M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. (2002). The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*; 25(9):1551-1556.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. (2013). Hypoglycemia and Diabetes: A Report of A Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 98(5):1845-1859.
- Sekkin, S., İpek, E. D., Boyacıoğlu, M., Kum, C., Karademir, Ü., Yalinkilinç, H. S., ... Başaloğlu, H. (2015). DNA Protective and Antioxidative Effects of Melatonin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Turkish Journal of Biology*, 39(6), 932–940. doi:10.3906/biy-1507-55
- Shahzad, Q., Mehmood, M. U., Khan, H., ul Husna, A., Qadeer, S., Azam, A., ... & Ahmad, M. (2016). Royal jelly supplementation in semen extender enhances post-thaw quality and fertility of Nili-Ravi buffalo bull sperm. *Animal reproduction science*, 167, 83-88.
- Shehu, A., Ismail, S., Rohin, M. A. K., Harun, A., Aziz, A. A., Haque, H. (2016). Antifungal Properties of Malaysian Tualang Honey and Stingless Bee Propolis Against *Candida Albicans* and *Cryptococcus Neoformans*, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(2): 044-050.
- Siavash, M., Shokri, S., Haghighi, S., Mohammadi, M., Shahtalebi, M. A., & Farajzadehgan, Z. (2011). The efficacy of topical Royal Jelly on diabetic foot ulcers healing: A case

- series. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 16(7), 904.
- Silici, S., Ekmekcioglu, O., Eraslan, G., & Demirtas, A. (2009). Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology*, 74(3), 545-551.
- Suemaru, K., Cui, R., Li, B., Watanabe, S., Okihara, K., Hashimoto, K., ... & Araki, H. (2008). Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 30(2), 103-6.
- Sugiyama, T., Takahashi, K., Mori, H. (2012). Royal Jelly Acid, 10-Hydroxy-Trans-2-Decenoic Acid, as a Modulator of the Innate Immune Responses, *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 12(4): 368-376.
- Sun, Y. I., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 34(3), 497-500.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecdar T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. (2010). A Population-based Survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 26:1862-1871.
- Şahin ZA. (2016). Tip 2 Diyabetli Hastaların, Hastalığa Karşı Tutumu ve Problem Alanları Arasındaki İlişki. *ODÜ Tıp Dergisi Feb 3;2(3)*.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2013). *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması*. Ankara: Anıl Matbaa Ltd. Şti. Sağlık Bakanlığı Yayın No.909:89-104.
- Takaki-Doi, S., Hashimoto, K., Yamamura, M., & Kamei, C. (2009). Antihypertensive activities of royal jelly protein hydrolysate and its fractions in spontaneously hypertensive rats. *Acta Medica Okayama*, 63(1), 57-64.
- Temd Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (2019) Ağustos, Ankara. ISBN: 978-605-4011-38-4.
- Tietze, F. (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical biochemistry*, 27(3), 502-522.

- Tseng, J. M., Huang, J. R., Huang, H. C., Tzen, J. T., Chou, W. M., & Peng, C. C. (2011). Facilitative production of an antimicrobial peptide royalisin and its antibody via an artificial oil-body system. *Biotechnology Progress*, 27(1), 153-161.
- Türkiye Diyabet Vakfı (2017). TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, S14-168.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2019). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti; 12. Baskı Güncellenmiş Versiyon, s.125-140.
- Vitteck, J. (1995). Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis. *Experientia*, 51(9), 927-935.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 73(9), R117-R124.
- Volpi, N. (2004). Separation Offlavonoids and Phenolic Acids from Propolis by Capillary Zone Electrophoresis, *Electrophoresis*, 25(12): 1872-1878.
- Watanabe, S., Suemaru, K., Takechi, K., Kaji, H., Imai, K., & Araki, H. (2013). Oral mucosal adhesive films containing royal jelly accelerate recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 12181FP.
- WEB 1. Tattersall B. The History of Diabetes Mellitus, Erişim: <https://doi.org/10.1002/9781118924853.ch1>
- WEB 2. Kaya A. Diyabetin Tarihi, Erişim:<http://www.diyabet.com/diyabet/diyabethakkinda/turkiye-de-diyabet/diyabetin-tarihi/> Erişim Tarihi: 31.08.2017
- WEB 3. 2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dokümanı. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Diyabet_2020_Sonuc_Dokumani.pdf.
- World Health Organization (2016a). Global report on diabetes. World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>.
- World Health Organization: Global report on diabetes, (2016b). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
- Xia, T., & Wang, Q. (2006). Antihyperglycemic effect of Cucurbita ficifolia fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Fitoterapia*, 77(7-8), 530-533.

- Yang, X. Y., Yang, D. S., Wang, J. M., Li, C. Y., Lei, K. F., Chen, X. F., ... & Wang, J. G. (2010). 10-Hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly: a potential medicine for RA. *Journal of ethnopharmacology*, 128(2), 314-321.
- Yoneshiro, T., Kaede, R., Nagaya, K., Aoyama, J., Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., . . . Terao, A. (2018). Royal Jelly Ameliorates Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance by Promoting Brown Adipose Tissue Thermogenesis in Mice. *Obesity Research & Clinical Practice*, 12(Suppl 2), 127-137. doi:10.1016/j.orcp.2016.12.006.
- Yoshida, M., Hayashi, K., Watadani, R., Okano, Y., Tanimura, K., Kotoh, J., . . . Maeda, A. (2017). Royal Jelly Improves Hyperglycemia in Obese/Diabetic KK-Ay Mice. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(2), 299-307. doi:10.1292/jvms.16-0458.
- Zahmatkesh, E., Najafi, G., Nejati, V., & Heidari, R. (2014). Protective Effect of Royal Jelly on the Sperm Parameters and Testosterone Level and Lipid Peroxidation in Adult Mice Treated with Oxymetholone. *Avicenna J Phytomed*, 4(1), 43-52.
- Zamani, Z., Reisi, P., Alaei, H., & Pilehvarian, A. A. (2012). Effect of Royal Jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *Advanced biomedical research*, 1.

Ek-1. ADÜ-HADYEK



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 25/09/2019

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019 Yılı VI. Oturumu
Sayı : 64585101/2019/101
Proje Başlığı : Deneysel cisimbel oluşturulmuş ratlarda eritrositlerin DNA koruyucu etkinliği.
Proje : Selim SEKKİN
Yürütücüsü
Proje Ekibi : Sultan GÜNDEŞ KUT

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde;

İnsan embriyosu ve fetusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fetusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon gerçekleştirilmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLALIN
Başkan

Prof. Dr. Turhan DOŞT
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Deniz ÇORHAN
Üye

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar ARTAŞ
Üye

Vet. Hek. Dr. Hüseyin C. NALCI
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Güleç GÖLER
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdakul ALTINBAŞ
Üye

Bu karar, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Deneyisel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Arı Sütünün Dna Koruyucu Etkinliği” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....
Sultan GÜNDEŞ KUT
... / ... / ...

