T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİGARA DUMANINA MARUZ BIRAKILAN RATLARDA ARI KOVANI HAVASI VE PROPOLİS UYGULAMALARININ CANLI AĞIRLIK VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif YILMAZ ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK

2. Danışman

Doç.Dr. Meral KEKEÇOĞLU

KONYA-2022

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİGARA DUMANINA MARUZ BIRAKILAN RATLARDA ARI KOVANI HAVASI VE PROPOLİS UYGULAMALARININ CANLI AĞIRLIK VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif YILMAZ ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202047 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ÖNSÖZ

“Apiterapi “ olarak adlandırılan arı ürünleri ile tedavi yöntemleri son yıllarda dünyada hızlı bir gelişme göstermekte olup propolis, polen, arı sütü, bal yaygın olarak kullanılan arı ürünleridir. Propolis, antimikrobiyal etkisi ile kullanılan alternatif bir arı ürünüdür. Yeni kullanılmaya başlayan diğer bir apiterapi ürünü olan arı kovanı havası ise kovan içindeki propolis, bal mumu, polen ve bal gibi arı ürünlerinin kovanın iç sıcaklığı ile buharlaşması sonucu oluşan hava-madde karışımıdır. Bu arı kovanı havası günümüzde özel tasarlanmış vakumlu cihazlar ile hastalara solutulup hastaların tedavi edilmesi sağlanmaktadır. Bu çalışmada Düzce İli Yığılca İlçesinde yaşayan ekotip bir tür olan Yığılca arılarının arı kovanı havası özel tasarlanmış vakumlu bir sistem ile (Apiair) ratlara solutuldu. Aynı zamanda bazı gruplara da gavaj yolu ile propolis verilerek, bazı gruplar ise sigara dumanına maruz bırakıldıktan sonra tedavi amaçlı propolis ve arı kovanı havası ayrı ayrı ve kombine uygulamalarının ratlarda canlı ağırlık artışı, serum ve BAL (Broncoalveolar Lavaj) sıvısında biyokimyasal bazı parametrelerde görülen değişiklikler değerlendirildi.

Yüksek lisans ve doktora eğitimimde, tezi tamamlamamda büyük emeği olan değerli danışmanım Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK hocama, tez uygulama dönemimde desteğini esirgemeyen 2. danışmanım Doç Dr. Meral KEKEÇOĞLU hocama katkılarından dolayı teşekkür ederim. Eğitim dönemim sürecinde beni destekleyen başta eşim Ertuğrul ŞAHİN, zamanlarından çalmak zorunda kaldığım kızlarım Nisanur ŞAHİN ve Melisa ŞAHİN’e, beni hep destekleyen annem Ayhan YILMAZ ve babam Muharrem YILMAZ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ile elemanlarına, tez projemi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)‘ne yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**
ÖZET ..... **viii**
SUMMARY ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Arı 1
1.1.1.Arıların Tarihi 1
1.1.2.Yığılca Arısı 1
1.2.Apiterapi (Arı Ürünlerinin Sağlık Alanında Kullanımı) 1
1.3. Propolis 2
1.3.1. Propolisin Görünümü 3
1.3.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri 3
1.3.3.Propolis İçeriği 4
1.3.3.1. Propolisin Mineral ve Vitamin İçeriği 5
1.3.3.2.Propolisin Antimikrobiyal Özellikleri 6
1.3.3.3. Propolisin Antioksidan Özelliği 6
1.3.4. Propolisin Sağlık Alanında Kullanımı 7
1.3.5. Propolisin Antikanser Etkisi 8
1.3.6. Türkiye'de Bulunan Propolislerin Kimyasal Yapılarının İncelenmesi 8
1.3.7. Propolisin Etkileriyle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar 9
1.4. Arı Kovanı Havası (Apiair) 13
1.4.1. Arı Kovanı Havası İçeriği 14
1.4.2. Arı Kovanı Havası Kullanımı: 14
1.5. Bronko Alveoler Lavaj Sıvısı (BAL) 18
1.6. Sigara 18
1.6.1. Sigara İçeriği 18
1.6.2. Sigara Zararları 19
1.6.3. Sigara ile yapılan bazı çalışmalar: 20
1.7. Hipotez : 23
2. GEREÇ VE YÖNTEM: **25**
2.1. Gereç 25
2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması 25
2.1.2. Propolis Uygulamaları 28
2.1.3. Arı Kovanı Havasının Uygulanması 31

2.2.Yöntem 34
2.2.1. Örneklerin Alınması 34
2.2.2.Biyokimyasal Analizler 34
2.2.3. İstatistik 35
3. BULGULAR 36
3.1. Canlı Ağırlık Değişimleri: 36
3.3.BAL Sıvısı Parametreleri 43
4. TARTIŞMA 45
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 64
6. KAYNAKLAR 67
7. EKLER 76
EK A: Etik Kurul Onayı 76
EK B: Turnitin Raporu 77
8.ÖZGEÇMİŞ 86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

BAL : Bronko Alveoler Lavaj

BUN : Kan Üre Azotu

C : Karbon

Ca : Kalsiyum

CA : Canlı Ağırlık

CAPE : Kafeik asit fenil etil ester

CAT : Katalaz

Cu : Bakır

Cr : Krom

DAGEM : Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme Merkezi

dl : desilitre

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DÜDAM : Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi

EEP : Etanollü propolis ekstraktı

FBG : Kan glukoz seviyesi

Fe : Demir

FINS : Açlık serum insülini

FRV : Fruktozamin

g : gram

GGT : Gamma Glutamil Transferaz

GSH : Glutasyon

GSH-Px : Glutasyon Peroksidaz

HAYDEK: Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

IAI : İnsülin hareket indeksi

IgE : İmmünglobulin E

IgM : İmmünglobulin M

ISO : İsoproterenol

K : Potasyum

Kg : kilogram

KOAH : Kronik Obstrüktüf Akciğer Hastalığı

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LDL : Düşük Yoğunluklu (Dansiteli) Lipoprotein

LPO : Lipit peroksidasyonu

LPS : Lipopoşisakkarit

M : İnsülin hassaslığı

Mb : Molibden

MDA : Malondialdehid

Mg : Magnezyum

Mg : Miligram

µg : Mikrogram

ml : Mililitre

Mn : Manganez

Na : Sodyum

OH : Hidroksil

P : Fosfor

Pi : İnorganik Fofat

RNA : Ribonükleik Asit

ROS : Reaktif Oksijen Türü

Se : Selenyum

SE : Standart Hata

SOD : Süperoksit Dismutaz

T2DM : Tip 2 diabetes mellitus

TC : Total kolesterol

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü -Alfa

TFM : Toplam fenolik madde miktarı

TFlM : Toplam flavonoid miktarı

yGT : y-glutamil transferaz

Zn : Çinko

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sigara Dumanına Maruz Bırakılan Ratlarda Arı Kovanı Havası ve Propolis Uygulamalarının Canlı Ağırlık ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Elif YILMAZ ŞAHİN

Biyokimya (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2022

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Düzce İli Yığılca ilçesinde ekotip olarak bulunan Yığılca arılarının arı kovanı havası ve propolisinin ayrı ayrı ve kombine uygulamalarının, sigara dumanına maruz bırakılan veya bırakılmayan ratlarda canlı ağırlık artışı ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisini araştırmaktır.

Çalışmada 64 adet erkek Wistar Albino rat kullanılmışdır. Ratlar homojen olarak 8 gruba ayrıldı. 1. kontrol grubu, 2. shame grubu, 3. arı kovanı havası grubu, 4. propolis grubu, 5. propolis+arı kovanı havası grubu, 6. sigara grubu, 7. sigara+arı kovanı havası grubu, 8. sigara+arı kovanı havası+propolis grubu olarak belirlendi. Arı kovanı havası gruplarına günde iki kez 15 dakika arı kovanı uygulaması yapıldı. Propolis gruplarına 100mg/kg/gün dozunda propolis verildi. Sigara gruplarına günde 2 paket (Tekel 2000) sigara dumanına maruz bırakıldı.

Uygulama sonucunda canlı ağırlık artışında istatistiksel olarak fark ($p>0,05$) saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 3. grupta BUN seviyesinin düşük ($p<0,05$) ve Na, K, Mg, Zn ve Fe seviyelerinin yüksek ($p<0,05$), 4. grupta total kolesterol ve BUN değerlerinin düşük ($p<0,05$), Pi ve Fe değerlerinin yüksek ($p<0,05$), 5. grupta BUN düzeyinin düşük ($p<0,05$), trigliserit ve Pi, Zn, Fe düzeylerinin yüksek ($p<0,05$) olduğu belirlendi. 6. grupta kolesterol ve BUN düzeyleri düşük ($p<0,05$), Na, Pi, Mg, Zn ve Fe düzeyleri yüksek ($p<0,05$), 7. grupta BUN değeri düşük ($p<0,05$), Na, Pi, Mg, Zn ve Fe düzeyleri yüksek ($p<0,05$), 8. grupta total kolesterol, BUN düzeyi, total protein düzeyleri düşük ($p<0,05$), AST aktivitesi yüksek ($p<0,05$), Pi, Mg, Zn, Fe düzeyleri yüksek ($p<0,05$) idi. Serum antioksidan parametreleri incelendiğinde 4, 5 ve 6. gruplarda SOD değerleri yüksek ($p<0,05$), BAL parametreleri açısından ise 3. grupta GGT ve ALP aktivitesi yüksek ($p<0,05$), 4. grupta Ca değeri düşük ($p<0,05$), 6. grupta GGT aktivitesi yüksek ($p<0,05$), 7. grupta ALT aktivitesi yüksek ($p<0,05$), total protein değeri düşük ($p<0,05$), Pi değeri yüksek ($p<0,05$), 8. grupta ALT aktivitesi yüksek, total protein ve albümin değerleri düşük ($p<0,05$), Pi değeri yüksek ($p<0,05$) bulundu.

Çalışma sonucunda Propolis ve Arı kovanı havasının tek veya kombine uygulamasının kan parametreleri bakımından olumsuz bir etkisi olmadığı hatta bazı mineral maddeler (Na, K, Mg, Zn, Fe, Pi) ile total kolesterol, BUN ve SOD üzerine olumlu etkilerinin olduğu, Arı kovanı havası+propolis ve sigara (6,7 ve 8. gruplar) uygulamalarının kan mineral madde düzeylerini yükseltebileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Arı kovanı havası; Biyokimyasal parametreler; Propolis; Rat; Yığılca Arısı.

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of the Effects of Beehive Air and Propolis Applications on Live Weight and Some Biochemical Parameters in Rats Exposed to Cigarette Smoke

Elif YILMAZ ŞAHİN

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effects of separate and combined applications of beehive air and propolis of Yığılca bees, which are found as ecotypes in Yığılca district of Düzce, on body weight gain and some biochemical parameters in rats exposed or not exposed to cigarette smoke.

64 male Wistar Albino rats were used in the study. Rats were divided into 8 groups homogeneously. 1. control group, 2. shame group, 3. beehive air group, 4. propolis group, 5. propolis+beehive air group, 6. cigarette group, 7. cigarette+beehive air group, 8. cigarette+beehive air group hive air+propolis group. Beehive application was applied to beehive air groups for 15 minutes twice a day. Propolis groups were given 100mg/kg/day of propolis. Cigarette groups were exposed to 2 packs (Tekel 2000) cigarette smoke per day.

As a result of the application, there was no statistical difference ($p>0,05$) in body weight gain. Compared to the control group, BUN levels were low ($p<0,05$) and Na, K, Mg, Zn and Fe levels were high ($p<0,05$) in group 3, and cholesterol and BUN values were low ($p<0,05$) in group 4, Pi and Fe values were high ($p<0,05$), BUN levels were low ($p<0,05$), and triglyceride and Pi, Zn, Fe levels were high ($p<0,05$) in group 5. Cholesterol and BUN levels were low ($p<0,05$) in group 6, Na, Pi, Mg, Zn and Fe levels were high ($p<0,05$), BUN levels were low ($p<0,05$) in group 7, Na , Pi, Mg, Zn and Fe levels were high ($p<0,05$), cholesterol, BUN, total protein surfaces were low ($p<0,05$) in group 8, AST levels were high ($p<0,05$), Pi, Mg, Zn, Fe levels were high ($p<0,05$). When serum antioxidant parameters were examined, SOD values were high ($p<0,05$) in groups 4, 5 and 6, and in terms of BAL parameters, GGT and ALP were high ($p<0,05$) in group 3, and Ca values were low ($p<0,05$) in group 4, high ($p<0,05$) GGT value in group 6, high ($p<0,05$) ALT value in group 7, low ($p<0,05$) total protein value, ($p <0,05$) high Pi value, ALT value was high, total protein and albumin value was low ($p<0,05$), Pi value was high ($p<0,05$) in group 8.

As a result of the study, it was determined that the single or combined application of Propolis and Beehive air did not have a negative effect on blood parameters, and even had positive effects on some mineral substances (Na, K, Mg, Zn, Fe, Pi) and cholesterol, BUN and SOD. It was determined that propolis and cigarette (groups 6, 7 and 8) applications could increase blood mineral substance levels.

Key words: Beehive air; Biochemical parameters; Propolis; Rat; Yığılca Bee;

1. GİRİŞ

1.1. Arı

1.1.1.Arıların Tarihi

Arıcılığa ait tarihsel ilk veriler, İspanya'nın Valencia kentinde gerçekleştirilen kazılar (MÖ 7000) ile ortaya çıkarılmıştır (Korkmaz 2013). İlk insanlar doğal olarak ağaç kovukları ve kaya oyuklarında bulunan ballardan yararlanmışlardır. Gerçek arıcılık, insanların arıları öldürmeden ağaç kovukları içinde ballardan bir miktar almaları ile başlamıştır. Orta-Doğu ülkeleri arıların gen merkezleri olduğundan arıcılığın ilk ortaya çıkışı bu ülkelerde olmuştur (Suver 2008). Mısır'da Nil nehri boyunca gezginci arıcılık MÖ 3000 yıllarında yapılmış ve kurumuş bal 3200 yıllık Firavun mezarında bulunmuştur (Suver 2008).

1.1.2.Yığılca Arısı

Bir ırk bölgesinin içinde, daha küçük lokal alanlarda bulunan saf ırkın bir alt grubu olan ve kendi içinde çok yakın özellikleri olan arılar ekotip arılar olarak tanımlanmaktadır (Suver 2008). Zengin florası ve eşsiz arı ekotipi nedeniyle Düzce ili eşsiz bir arıcılık potansiyeline sahiptir (Kekeçoğlu ve ark 2013).

Batı Karadeniz Bölgesi, Düzce ili Yığılca-İlçesinde endemik bir bal arısı populasyonunun olduğu bildirilmiştir (Kekeçoğlu 2010, Gösterit ve ark 2012).

1.2.Apiterapi (Arı Ürünlerinin Sağlık Alanında Kullanımı)

Apiterapi, propolis, polen, bal, bal mumu, arı sütü ve arı zehirinin profilaktik ya da tedavi amacıyla kullanılmasıdır. Hipokrat (M.Ö. 460-370), Aristo (M.Ö 384-332), Galen (130-200) ve İbn-i Sina (980-1037) bal ve arı ürünlerini tarihte tedavi amaçlı ilk kullananlar olmuştur. Romanyalı Doktor Stangaciu apiterapinin öncüsü sayılmaktadır. Kendisinin yazdığı çok sayıda çalışma ve tedavi rehberleri mevcuttur (Şenel 2016).

Son zamanlarda dünyada özellikle Çin'de Apiterapi ile tedavi yöntemleri hızlı bir gelişme göstermiştir. Ülkemizde arı ürünlerinin sağlığımız için faydalı olduğu bilinmekle, fakat apiterapi ürünlerinin tıbbi özellikleriyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (Şahinler 2000). Propolis, polen, arı sütü ve arı zehiri ile gerçekleştirilen araştırmalar, bal ürünlerinin yem katkı maddesi olarak kullanımı ile

hayvanlarda verimi artırarak olumlu etki yapabililidiği bildirilmektedir (Arslan ve ark 2017).

Arıcılık altında yapılan faaliyetler arıcılık sektörünü ve ülke gelirini artırmayı amaçlamaktadır. Slovenya, Romanya, Şili, Macaristan ve Endonezya bu alanda lider konumda ülkeler konumundadır (Gandh 2019, Tišler ve Šuligoj 2020, Šuligoj 2021).

1.3. Propolis

Propolis, "Pro"; ön, giriş ve "polis"; şehir kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur ve arıların kovanlarını savunması ile ilgili bir ifadedir (Sforcin ve Bankova 2011, Sorucu 2019).

Bal arıları propolisi, bitkilerden topladıkları çeşitli maddelerle, vücutlarında ürettikleri bal, balmumu, polen ve yutaklarında bulunan enzimlerini farklı oranlarda karıştırarak hazırlamaktadırlar (Ghisalberti 1979, Yücel ve ark 2014). Arılar kurak ve nektar açısından sönük yazları kovana büyük miktarlarda propolis taşırlar ve kovanın iç duvarlarını propolisle kaplarlar (Gürman 2005). Kovanda propolis, larva yuvalarının sterilize edilmesi ve cilalanması, kovan çatlaklarının sıvanması, kovan giriş deliğinin daraltılmasında kullanmaktadırlar (Ghisalberti 1979, Yücel ve ark 2014).

Geleneksel ilaç olarak propolisin kullanımının M.Ö. 300 yıllarına kadar gittiği ve geniş kapsamlı biyolojik etkilerinin (anti kanser, anti oksidan, anti inflamatuar, antibiyotik ve antifungal) olduğu bildirilmiştir (Banskota ve ark 2002, Güney ve Yılmaz 2013). Propolisin şifa olarak kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. Propolis, Mısırlılar tarafından ölülerin mumyalanmasında, Yunan ve Romalı doktorlar tarafından antiseptik ve yara iyileştirici olarak kullanılmıştır. İnkalar antipiretik ilaç olarak propolisi önerirken, Londra farmakopesinde 17. yüzyılda propolis resmi bir ilaç olarak listelenmiştir (Sforcin ve Bancova 2011, Silici 2019). Propolis kullanımı daha sonra zaman içinde geliştirilmiştir (Zabaiou ve ark 2017).

Bal ve propolisin popüler olmaya başlamasının sebebi doğal bir antioksidan olarak etki gösteren fenolik bileşikler bakımından zengin olmalarıdır. Böylece insan sağlığına katkı sağlamış olur. Bu içerikler propolis ve balın bitki ve coğrafi orijini belirleme çalışmalarında indikatör etki yapmaktadır (G'omez-Caravaca ve ark 2006).

Bal arılarının ağaç tomurcuklarından, özsu akışlarından veya diğer botanik kaynaklardan topladığı ve dönüştürdüğü reçineli bir karışım olan propolis, etnobotanik ve geleneksel uygulayıcılar tarafından Mısır'da M.Ö. 3000 gibi erken bir tarihte kullanılmıştır. Flavonoidler, fenol asitler ve terpen türevleri ile zenginleştirilmiş propolis, antibakteriyel, antifungal ve antienflamatuar özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Zabaiou ve ark 2017).

1.3.1. Propolisin Görünümü

Farklı aromatik kokulara sahip olan propolis, sarımsı yeşilden, kırmızı koyu kahverengiye kadar değişik renkler gösterebilir (Bankova ve ark 2000, Cirasino ve ark 1987, Sorucu 2019, Wagh 2013). Soğuk havalarda kırılgan gevrek bir yapı sergiler. Ancak yazları hava sıcaklığının artmasıyla birlikte yapışkan bir hal alır (Gürman 2005). 15ºC'nin altında sıcaklıklarda kısmen donmuş veya donmaya yakın halde olan propolis, 25-45ºC sıcaklıklarda, yumuşak, esnek ve çok yapışkan, 60-70ºC'de sıvı hale geçen, erime noktası 100ºC'yi bulabilen bir yapıdadır (Bankova ve ark 2000, Cirasino ve ark 1987, Sorucu 2019, Wagh 2013, Doğan ve Hayoğlu 2012, Krell 1996).

1.3.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri

Propolisin kimyasal içeriği, toplandığı bitkilere göre değiştiğinden farklı bitki türleri propolis için kaynak olabilmektedir. Araştırmalarda karasal iklim bölgelerinde başta *Populus* spp. (kavak) olmak üzere, *Ulmus* spp. (karaağaç), *Tilia* sp. (ıhlamur), *Salix* spp. (söğüt), *Prunus* spp. (erik), *Quercus* spp. (meşe), *Pinus* spp. (çam), *Corylus* sp. (fındık), *Eucalyptus* sp. (ökaliptus), *Castanea sativa* (kestane), *Betula* spp. (Huş), *Alnus* spp. (kızılaağaç), *Acer* spp. (Akçaağaç), *Abies* spp. (köknar) ve propolisin botanik kaynakları olarak gösterilmektedir (Ghisalberti 1979, Burdock 1998, Bankova 2005, Silici 2019).

Populous spp ve okaliptüs, Türk propolisinin ana bitki kaynaklarıdır. İçerdiği pinobanksin, kafeik asit ve esterleri, diterpenik asitler, pinokembin, aromatik asitler ve flavonollerle Cezayir ve Yunanistan'daki propolis örnekleri ile benzerdir (Duran ve ark 2011, Zabaiou ve ark 2017). Toplam flavonoid madde, polifenolik madde ve tanen madde miktarı propolis ekstraktlarının standardize edilmesinde önemli kriterlerdir (Keskin ve Kolaylı 2018).

En az 67 tür bitkiden bal arılarının propolis topladığı tespit edilmiştir. Bölgeden bölgeye arıların propolis üretmek için kullandıkları bitki türleri farklılık gösterebilmektedir. Bal arıları tarafından ziyaret edilen bitkilerin çeşitliliği propolisin kimyasal kompozisyonunu (180 farklı bileşik propoliste bulunmaktadır) değiştirmektedir. Ayrıca ham propolisin kimyasal kompozisyonunun çeşitliliğini balmumunun içeriğindeki maddeler de etkilemektedir (Crane 1990, Doğan ve Hayoğlu 2012)

Propolis reçinesinde bulunan ana kimyasal gruplar fenolik asitler veya bunların esterleri, flavonoidler (flavonlar, flavanonlar, flavonoller, dihidroflavonoller ve kalkonlar), aromatik aldehitler ve alkoller, stilbenler ve b-steroidler, terpenler ve yağ asitleridir (Burdock 1998, Watanabe ve ark 2011, Zabaiou ve ark 2017). Genel olarak fenolik bileşikler, temel yapılarına göre en az 10 tipe ayrılabilir: bunlar basit fenoller, fenolik asitler, kumarinler ve izokumarinler, naftokinonlar, ksantonlar, stilbenler, antrakinonlar, flavonoidler ve ligninlerdir. Flavonoidler, hali hazırda tanımlanmış 5000'den fazla bileşik ile en önemli polifenolik sınıfı oluşturur (Wollgast ve Anklam 2002, G`omez-Canavaca ve ark 2006).

Pinocembrin, galangin, kafeik asit, benzil ester, sakuraretin ve pterostilben propolisin antibakteriyel etki gösteren aktif bileşenleridir. Antiviral bileşenlerden kafeik asit, lutseolin ve kersetin içerir (Walker and Crane 1987, Scheller 1990, Seven ve ark 2007).

1.3.3.Propolis İçeriği

Propolisin 300’den fazla aktif bileşik içeren birçok biyolojik aktivitesi mevcuttur (Kılıç Altun ve Aydemir 2020). Bu bileşiklerin başlıcaları, benzoik asit ve türevleri, fenolik bileşikler (flavonoidler ve fenolik asitler), sinamik asit ve türevleri, sinamik alkol, sesquiterpenler, triterpenler, diterpenler ve monoterpenler bunların alkol ve benzaldehit türevleri, diğer fenolik asit ve türevleri, alkoller, ketonlar, heteroaromatik bileşikler, alifatik hidrokarbonlar, mineraller, steroid hidrokarbonlar ve aminoasitlerdir. Propoliste en fazla lipitlerden yağ asitleri, bunun yanında steroller, hidrokarbonlar ve uzun zincirli alkoller gibi maddeler bulunur. Stearik asit palmitik asit, nervolik asit, eicosapentanoik asit, araşidonik asit, oleik, linoleik ve

linolenik asit propolisten izole edilmiştir (Sorucu 2019, Ghisalberti 1978, Marcucci 1995, Walker ve Crane 1987, Huang ve ark 2014,).

Ilıman bölgelerden elde edilen propolisler ağırlıklı olarak, sinnamik asit türevleri içeren fenolik bileşikler ve flavonoid içermektedirler (Keskin ve Kolaylı 2018). Propolisin toplam ağırlığının %50'sinden fazlasını fenolikler (çoğunlukla flavonoidler) oluşturur (Bankova ve ark 1996, Özkök ve ark 2016). Anadolu propolisi ile hazırlanan ekstraktların tanımlanmasında miktar olarak kafeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit gibi fenolik asitlerin önemli kriterler olduğu görülmüştür. Ayrıca Anadolu propolisi ile hazırlanan etanol ekstraktlarının kafeik asit, ferulik asit, luteolin, t-sinnamik asit, *p*-kumarik asit veya türevlerini içermesi gerektiği söylenebilir (Keskin ve Kolaylı 2018).

Propolisin şeker içeriğinde sükroz, glikoz, fruktoz, galaktoz, maltoz, ksiloz, ramnoz, ksilitol, ribofuranoz ve taloz molekülleri bulunmuştur (Walker ve Crane 1987, Qian ve ark 2008, Sorucu 2019).

1.3.3.1. Propolisin Mineral ve Vitamin İçeriği

Yapılan birçok araştırmada, propolisin vitamin bakımından zengin olduğu belirlenmiştir. Vitamin A, vitamin C ve vitamin E, pantotenik asit, vitamin B1, B2, B6 ve nikotinik asit propolis içeriğinde bulunan vitaminlerdendir. Propolisin mineral içeriğinde en çok bakır (26,5 mg/kg) ve manganez (40 mg/kg) bulunmaktadır. Demir, kalsiyum, alüminyum, vanadyum, strontiyum ve magnezyum mineralleri propolisin kül içeriğinde bulunur. Propolisin içeriğinde polen bulunduğu için içeriğinde amino asitlerede rastlanmaktadır (Anonim 2).

Propolis ve polende yaygın olarak görülen elementler, alüminyum (Al), sodyum (Na), fosfor (P), magnezyum (Mg), Mangan (Mn), kalsiyum (Ca), kükürt (S), bakır (Cu), potasyum (K), Çinko (Zn), silisyum (Si) ve klor (Cl)'dur. Daha düşük konsantrasyonlarda bulunan elementler, kurşun (Pb), civa (Hg), kobalt (Co), arsenik (As), ve kadmiyum (Cd)' dur (Aksoy ve ark 2017, Altunatmaz ve ark 2017, Hodel ve ark 2020, Tutun ve ark 2022)

Ayrıca propoliste çok sayıda yağ asidi ve B1, B2, B6, C ve E vitaminleri tanımlanmıştır. Propolis süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenozin

trifosfataz ve asit fosfataz gibi enzimler içermektedir (Ghisalberti 1979, Marcucci 1995, Doğan ve Hayoğlu 2012, Huang ve ark 2014, Sorucu 2019).

1.3.3.2.Propolisin Antimikrobiyal Özellikleri

Flavonoidler ile reçine içindeki aromatik asitler ve esterler propolisin antibakteriyel aktivitesini oluşturduğu düşünülmektedir. Bakterilere karşı en etkili flavonoidler galangin, pinosembrin ve pinostrobin olarak tanımlanmıştır (Marcucci 1995, Güney ve Yılmaz 2013). Özellikle gram (+) koklar ile gram (-) basiller üzerinde propolisin antibakteriyal etkisinin olduğu ve *in vitro* olarak besi yerinde antibiyotiklerin etkisini artırdığı ve etki sürelerini uzatarak sinerjik etki gösterdiği belirlenmiştir (Hepşen ve ark 1996, Doğan ve Hayoğlu 2012). Popova ve ark (2005)'te yaptığı başka bir çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan propolis örneklerini değerlendirdiklerinde gram pozitif ve gram negatif bakteri test suşlarına karşı aktif olduklarını bulmuşlardır.

Propolisin aromatik asit esterleri ve flavanoidler nedeniyle antiviral (Helbig ve Thiel 1982, Amoros ve ark 1994, Özkök ve ark 2016) aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Pinosembrin ayrıca antifungal özellikler de göstermektedir (Castaldo ve Capasso 2002, Güney ve Yılmaz 2013).

1.3.3.3. Propolisin Antioksidan Özelliği

Propolisin antioksidan aktivitesi, fenolik asitler ve flavonoidler gibi polifenollerin zenginleştirilmesinden kaynaklanmaktadır (Zabaiou ve ark 2017). Ham propolis içeriği bulunduğu coğrafik bölgeye ve bitki florasına göre değişmektedir (Keskin ve Kolaylı 2018).

Hücrede normal metabolik faaliyetler esnasında serbest radikaller (oksidant moleküller) üretilirler. Bu moleküller lipid membranlarında oksidasyona ve lipit peroksidasyonuna neden olur. Savunma mekanizması sırasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GP) gibi enzimlerin üretimi artar. Endojen antioksidan enzimler vücudu korurken diyet ile antioksidan alınımı canlı için büyük önem taşır. Tüketilen gıdalardaki temel antioksidanlar Vitamin E, Vitamin C, karotenoid, flavanoid ve diger polifenollerden oluşur. Hücre savunmasında özellikle hücredeki antioksidan enzimler (SOD ve GPx gibi) büyük rol oynarlar ve bu enzimlerdeki eksiklikler hücre zarı peroksidasyonuna yol açabilir

(Mahmoud ve ark 2004, Seven ve ark 2007). Propolisin lipit peroksidasyonunu düşürdüğü ve serbest radikal oluşumunu azalttığı propolis ve antioksidan maddeler ile yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Ichikawa ve ark 2002, Sun ve ark 2000, Seven ve ark 2007).

Propolisin spesifik enzimleri inhibe etme, bazı hormonları ve nörotransmiterleri stimüle etme ve serbest radikalleri temizleme yetenekleri vardır. İçerisinde bulunan polifenoller (flavonoidler, fenolik asitler ve bunların esterleri dahil) farmakolojik olarak aktif ana moleküller olarak kabul edilir (Havsteen 2002, G´omez-Caravaca 2006). Propolisdeki fenolik bileşikler, hücrelerin oksidatif stresini azaltmaya, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleriyle hücre ölümlerini engellemeye aracılık etmektedirler (Nirala ve Bhaduria 2008, Güney ve Yılmaz 2013) Polen ve arı sütü ile karşılaştırıldığında propolisin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Bogdanov 2017, Güney ve Yılmaz 2013,)

1.3.4. Propolisin Sağlık Alanında Kullanımı

Arı ürünlerinde en yoğun çalışmalar "doğal antibiyotik" olarak kabul edilen propolisin üzerinde yürütülmektedir (Erdem 2002, Doğan ve Hayoğlu 2012, Yücel ve ark 2014). Yirmi iki besini bünyesinde taşıması açısından propolis, son yüzyılda keşfedilen en iyi doğal destekleyici ürün olarak kabul edilmektedir (Çölkesen 2016).

Propolis ilaç, kozmetik sanayi, apiterapi merkezleri ve gıda sektöründe çok değişik kimyasal maddeler içermesi, antibakteriyal ve antioksidan etkisinden dolayı kullanılan bir maddedir (Doğan ve Hayoğlu 2012). Propolisin destekleyici tedavi olarak kullanım alanları; solunum yolları enfeksiyonları, kardiovasküler ve dolaşım sistemi, yara tedavileri (özellikle yanık), bağışıklık sistemi tedavisi ve sağlığı, diş sağlığı, deri tedavileri (doku yenileme, ülser, egzama), yaralar (mycosis), müköz zar enfeksiyonları ve lezyonları, kanser tedavisi ve sindirim rahatsızlıklarıdır (Krell 1996, Doğan ve Hayoğlu 2012). Kulak enfeksiyonları, solunum yolları iltihapları ve astım tedavisinde propolisin iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür. Propolis içeriğindeki kafeik asit ve bazı bileşikler sayesinde uçuk, grip etmeni, bazı virüs türleri ve akciğer kanserine karşı etkili olduğu ifade edilmektedir (Doğan ve Hayoğlu 2012, Münstedt ve Zygmunt 2001).

Propolisin vücudun enfeksiyonlara karşı doğal direncini artırabildiği, kan basıncını ve total kolesterol seviyelerini düşürebildiği söylenebilir (G´omez-Caravaca 2006).

1.3.5. Propolisin Antikanser Etkisi

Propolisin farmakolojik aktivitesi; biyolojik polimerlere ve ağır metal iyonlarına bağlanımalarına bağlıdır. propolis elektron taşınmasını hızlandırır, serbest radikalleri tutar. İçerisinde bulunan klerodan DNA sentezini baskılar, displastik papillomları önler, kanser hücrelerinin ölümünü tetikler. Kafeik asit fenetil ester ve chrysin balmumuna rengini verir. Chrysin tümör zehiri olarak isimlendirilir (Anonim 2). Kanser hücrelerinin çoğalmasını önler (Şenel 2016).

Farklı coğrafi ve botanik kökenli propolis ekstraktlarının hücre büyümesi, sitotoksisitesi ve apoptozu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Veriler, propolis tedavisinin, doza bağımlı bir şekilde apoptoz yoluyla güçlü bir büyüme ve hücre ölümü inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Vatansever ve ark 2010).

Propolis spesifik onkojenik sinyal yolaklarını (örneğin β-katenin, c-myc, NF-κB ve PI3K/AKT yolunun bazı aracıları) bloke edebilir ve bu da hücre proliferasyonunda ve büyümesinde bir azalmaya yol açar ve ayrıca kanser kök hücre popülasyonunu azaltarak, apoptozu artırarak, antianjiyogenik etkiler uygulayarak ve tümör mikro çevresini modüle ederek, daha spesifik olarak istila ve göçü baskılayarak hareket eder (Chan ve ark 2013, Özkök ve ark 2016).

Birçok rapor, farklı propolis ekstraktlarının hücre büyümesini önemli ölçüde engellediğini ve tümör hücrelerinin farklılaşmasını veya çoğalmasını azalttığını göstermiştir (Matsukawa ve ark 1993, Marucci 1995, Khalil 2006, Padmavathi ve ark 2006, Vatansever ve ark 2010).

1.3.6. Türkiye'de Bulunan Propolislerin Kimyasal Yapılarının İncelenmesi

Ankara (Kazan) ve Muğla (Marmaris) yörelerinden toplanan propolis örneklerinde Kartal ve ark (2002) 24 farklı bileşik tespit etmişlerdir. Kazan örneğinde, androstan-1,17 dimetil -17-hidroksi-3-on, docosa-8,14-diyn-cis-1,22 diol ve thunbergol bileşenleri, Marmaris örneğinde kafeik asit izomerleri, abietik asit, dehidroabietik asit ve izopimarik asit bileşenleri belirlenmiştir. (Silici 2019). Gencay

ve Sorkun (2006) tarafından Doğu Anadolu (Kemaliye-Erzincan) yöresinden toplanan propolislerde 32 farklı bitki familyası belirlenmiştir. Sorkun ve ark (2001)'nın yaptığı bir araştırmada, Trabzon ve Gümüşhane örneklerinin benzer kimyasal kompozisyona sahip olduğu belirlenmiştir. Erzurum propolisinde ise aromatik ve alifatik asitler ve esterleri ile ketonlar olduğu, diğer örneklerden daha fazla aminoasit içerdiği bildirilmiştir. Bursa propolisinde, flavanon, aromatik asit ve esterleri, terpenoidler, flavonlar ve ketonların temel bileşikler olduğu belirlenmiştir (Silici 2019). Popova ve ark (2005) tarafından önemli propolis kaynakları olarak *Populus nigra* (kara kavak) ve *P. euphratica* olduğu belirtilmiştir (Silici 2019). Silici ve ark (2007) propolisin ana bitki kaynaklarının *Populus alba, Populus tremuloides* ve *Salix alba* olduğunu belirlemişlerdir (Silici 2019). Velikova ve ark (2000), inceledikleri iki Türk propolisinin içeriklerinin benzer olduğunu ve kavak propolisi özelliği göstermesinin muhtemel olduğunu bildirmişlerdir (Silici 2019). Gülçin ve ark (2010) Erzurum'dan topladıkları propolisin içeriğinde kafeik asit, tokoferol, ellajik asit, vanillin, kuersetin, pirogallol, ferulik asit, p-kumarik asit, p-hidroksibenzoik asit, gallik ve askorbik asit tespit etmişlerdir (Silici 2019).

1.3.7. Propolisin Etkileriyle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar

Propolis antioksidan özelliklere sahip doğal bir üründür. Yapılan bir araştırmada sigara dumanının neden olduğu akut akciğer iltihabına karşı propolisin etkinliği ölçülmüştür. Sigara dumanına maruz kalan erkek farelerde oral yoldan alınan (200 mg/kg) propolis ile tedavi sonrası nitrit değerlerinin, miyeloperoksidaz seviyesinin, antioksidan enzim aktivitesinin (superoksit dizmutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz) normale döndüğü, malondialdehit ve okside olmuş glutasyon oranın azaldığı görülmüştür. Bu veriler, farelerde sigara dumanının neden olduğu akut akciğer iltihabında propolisin potansiyel bir antioksidan ve anti-enflamatuar etkisi olduğunu göstermektedir (Lopes ve ark 2013).

Paklitaksel (paclitaxel) çeşitli insan tümörlerinde etkili bir antikanser ajanıdır. Dişi ratlarda propolis ile birlikte paktitakselin 7,12 dimetil benz(a)antrasen (DMBA) üzerindeki etkisi deneysel olarak araştırılmış ve propolis grubu 30 gün boyunca ethanollü 50 mg propolis/kg bw (vücut ağırlığı) ile tedavi edilmiştir. Paklitaksel ve propolis uygulaması sonrası yalnızca paklitaksel ve ya propolis ile tedavi edilen kanserli hayvanlarda enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD), CAT

ve glutatyon peroksidaz (GP_x) aktivitelerinde ve enzimik olmayan antioksidanlar (azalmış glutatyon (GSH), C vitamini ve E vitamini) düzeylerinde artış görülmüş, lipid peroksidasyonunda (LPO) azalma meydana gelmiştir. Meme kanserini etkili bir şekilde bastırmıştır. Buradan propolisin güçlü bir antioksidan olduğu sonucuna varılmıştır (Padmavathi ve ark 2006).

Yapılan başka bir çalışmada paklitaksel (paclitaxel) ile propolis tedavisi, erkek albino ratlarda denenmiştir. Propolis ile tedavi edilen gruba ard arda beş hafta boyunca 50mg/kg propolis ve paklitaksel verilen grupta nörodejeneratif değişiklikler azalmıştır. Propolis sinir kök hücrelerinin farklılaşmasını uyarmış, nöronlar ve ön sinir transkripsiyonunu artırmıştır. Bunlara ek olarak LPO derecesini azaltarak ve enzimatik antioksidanların aktivitelerini artırarak bir antioksidan ilaç görevi görmüştür. Dahası GSH'ye bağlı olarak serbest radikallerin detoksifikasyonunu gösteren GSH seviyesindeki azalma, propolisin güçlü bir ROS temizleyici olduğunu göstermiştir. Propolis ayrıca nötrofillerin göçünü engellediği için iltihaplanmayı azaltmıştır (Kassab ve Elkaliny 2017)

Propolisin, nitrik oksit sentaz (NOS) ve yalnız nitrik oksit NO ve Tümör nekroz factor-a (TNF-a) seviyeleri ile kaspaz-3 aktivitelerine, nöron koruyucu etkisini anlayabilmek için önceden propolisle desteklenen ratlara kainik asit (KA) verilerek ratlar aşırı uyarılmış ve ratların hasar verilen serebral korteks (CC), serebellum (CB) ve beyin sapı (BS) hücreleri incelenmiştir. Kontrol grubuna göre KA (Kainik asit) grubunda test edilen üç beyin bölgesinde (NO), TNF-a, NOS ve kaspaz-3 aktivitesinin konsantrasyonunun anlamlı olarak ($p<0,001$) arttığı belirlenmiş, propolis desteği ile KA'in neden olduğu NOS, NO, TNF-a ve kaspaz-3 aktivitelerindeki artışın önemli ölçüde ($p<0,001$) önlediği bildirilmiştir (Swamy ve ark 2014).

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ratlar temel besinlerle, deney grupları temel besinler yanında (%1) total kolesterol ile karıştırılmış besinlerle beslenmiştir. Propolis grubu ratlar sırasıyla ilave %1 propolis karışımı ve ilave %2 propolis karışımı verilerek beslenmiştir. Sonuç olarak %1 propolis, yüksek total kolesterolle desteklenen ratların serumunda hipolipidemik ve hipokolesterolomik etkileri indüklemeye yetecek kadar yeterli ve güvenli bulunmuştur (Albokhadaim 2015).

Kuzey Çin'den toplanan propolisin ethanol (EEP: Ethanol Extracted Propolis) ve su (WSD: Water-soluble derivatives) ekstraktlarının Diabetes Mellituslu ratlarda kan glikoz, kan lipid ve serbest radikaller üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar EEP ve WSD'nin aç ratların serumunda kan glukoz seviyesini (FBG), fruktozamini (FRV), manolaldehit (MDA), NO, NOS, toplam total kolesterol (TC), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein total kolesterolü (LDL-C), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü (VLDL-C) azaltdığını ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) ve süperoksit dismutaz (SOD) kan serum değerini arttırdığı gözlenmiştir. Buradan anlaşıldığı gibi propolisin Diabetus Mellituslu ratlarda kan glikozunu kontrol edebileceği ve kan lipid ve glikoz metabolizmasını düzenleyebileceği, lipid peroksidasyonunun azalmasını sağlayabileceği ve serbest radikalleri temizleyebileceği ileri sürülebilir (Fuliang ve ark 2005).

Gerçekleştirilen bir başka çalışmada kapsüllenmiş propolisin Tip 2 Diabetis Mellitusun (T2DM) kan glisemik kontrolü, lipid metabolizması, insulin direnci üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla ratlara 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg propolis uygulanmıştır. Hayvanların karakteristik ve biyolojik tahlili için vücut ağırlığı, FBG, açlık serum insulini (FINS), insülin hareket indeksi, (IAI), TG, TC, HDL-C ve LDL-C ölçülmüştür. Tablolar incelendiğinde 200mg/kg propolis ile beslenen ratların değerleri daha anlamlı bulunmuştur. Ağızdan alınan kapsüllenmiş propolisin T2DM (Tip 2 diabetes mellitus) 'li ratlarda FBG ve TG artışını önemli ölçüde engelleyebildiği ve öglisemik hiperünisilemik kelepçe testinde IAI ve M değerini (insülin hassaslığı) artırabildiği gösterilmiştir (Li ve ark 2012).

İsoproterenol (ISO) miyokardiyal strese neden olan sentetik katokolamin ve β-adrenerjik antogonisti bir maddedir. Ratlarda ISO ile yapılan kalp enfarktüsünde MP (Malezya propolisi)'nin antioksidan ve kalp koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışmada erkek wister ratlar 30 gün boyunca ethanollü MP ekstraktıyla (100 mg/kg/gün) ağızdan beslenmiştir. İki gün ard arda deri altından ISO (serum fizyolojik içinde 85 mg/kg) uygulandıktan sonra serum kardiak marker enzimleri ve kardiak troponin I seviyesi artmış, serum lipid profili değişmemiştir. Buna ilaveten miyokart lipid peroksitlerinde önemli ölçüde artış ve hücresel antioksidan savunma enzimlerinin aktivitelerinde azalma gözlenmiştir. İskemik ratların MP ile önceden beslenmesi ratların biyokimyasal parametrelerini iyileştirmiştir. MP'nin iskemiye

karşı koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. Miyokarttan elde edilen histolojik bulgular biyokimyasal bulguları desteklemiştir. MP'nin sitotoksik radikal temizleyici olduğu, ISO kaynaklı oksitatif sitrese karşı kalbi koruyucu aktivite göstermiştir. Ancak propolisle tedavi edilen (MP-ISO) grupları ile yalnız ISO ile beslenen ratlar karşılaştırıldığında kalp ağırlığında azalma olduğu bulunmuştur. Propolis ile yapılan ön muamelenin HDL-C seviyesini yükselmiştir. MP ile ISO ölçümleri karşılaştırıldığında TC, TG ve VLDL-C seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Kalp dokusunda propolisin SOD, GR_x, GP_X ve GST gibi antioksidan enzimlere etkileri incelenmiştir. ISO ile indüklenen ratlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan enzimler seviyesinde önemli bir düşüş görülmüştür. Bununla birlikte, propolis ile ön muamele edilen ratlar için ölçülen değerlerde SOD, GR_x, GP_X ve GST enzimlerinin seviyeleri önemli ölçüde iyileşmiş olduğu görülmüştür (Ahmet ve ark 2017).

Propolis antioksidan, antienflamatuar, antipatotoksik ve antikanser aktivitesi gibi birçok etkisi olan doğal bir arı ürünüdür. Yapılan bir çalışmada ratlarda lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı enflamasyon üzerindeki propolis ekstraktının in vivo anti-enflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik özellikleri araştırılması amaçlanlanmıştır. LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra 30 mg/kg ve 90 mg/kg propolis oral yoldan verilmiştir. MDA, SOD, CAT, NO ve DNA fragmantasyon seviyeleri belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmanın verileri, propolis uygulamasının, enflamasyonun azaltılması ve serbest oksijen radikal üretiminin azalması etkisiyle inflamatuar hastalıkların tedavisi için potansiyel bir yaklaşım olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Yangi ve ark 2018).

Cezayir propolisinin (EEP) bir etanolik ekstraktının insan akciğer adeno-karsinom hücre hattında (A549) antiproliferatif etkisini açığa çıkarmak ve albino Wistar sıçanlarında benzo(a)piren kaynaklı akciğer karsinogenezine karşı kemoprevent rolünü ortaya koymak amacıyla yapılan bir çalışmada (Briboum ve ark 2018), EEP'nin stotoksisitesi MTT tahlili ve A549 hücrelerinde hücre yapışması kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ratlarda deneysel akciğer kanserinin 200 mg-kg benzo(a)piren içeren tek bir intraperitoneal dozu ile indüklenmesinden önce 5 gün boyunca 25mg/kg propolis verilmiştir. EEP (Ethanol Ekstract propolis), doza bağlı olarak 24 ve 72 saatte A549'un proliferasyonu üzerinde inhibe edici bir etki

göstermiş ve hücrelerin fibrinojen ile yapışmasını bloke etmiştir. Dahası, EEP benzo(a)piren tarafından üretilen oksitatif stresi azaltmıştır. Ön muamele, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları arttığı ve lipid peroksidasyonunun azaldığını göstermiştir. Histolojik bir analiz bu bulguları daha da desteklemiş yan etkilerini azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar hem propolisin klinik uygulamaları hem de potansiyel bir hemoteröpotik ajan olarak kullanım olasılığı için özellikle önemlidir.

Bir çalışmada Suudi propolisinin ratlarda karaciğerdeki toksik maddeleri azalttığı ve performansını artırdığı değerlendirilmiştir. Bir gruba standart diyet uygulanmış (negatif kontrol grubu), diğer gruba ise deri altına (1,5 ml/kg) karbon tetraklorür enjekte edilerek akut hepatit olması sağlanmıştır. Enfekte olan ratlardan bir grup (pozitif kontrol) standart diet ile beslenirken, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı gruplar 4 hafta boyunca sırasıyla 200, 300, 400 ve 500 mg/kg Suudi propolisiyle serbest yemlikten beslenmişlerdir. Sonuçlar değerlendirildiğinde propolis ile tedavi edilen hepatitli ratlarda biyokimyasal parametrelerde önemli bir gelişme olduğu görülmüştür. Propolisle tedavi edilen ratların karaciğerlerindeki antioksidan enzim aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu çalışmadan antioksidan ve iltihap içeriğinin sebep olabileceği karaciğer hasarı ve iltihaplanmasına karşı propolisin etkin bir rol oynadığı sonucu çıkarılmıştır (Hassan ve ark 2017).

Farelerde yapılan bir başka araştırmada, kan örneklerinde total kolesterol, HDL-LDL kolesterol, fosfolipid, trigliserit, total protein, albumin, glikoz, AST ve ALT aktiviteleri düzeyleri ile lipid peroksidasyon düzeyinin tespiti amacı ile belirlenen MDA analizleri yapılmıştır. Ca, aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH dışındaki diger tüm kan degerlerinin değişen önem derecelerinde ($P<0,024$-$0,000$) farklılık göstererek propolis uygulamalarından etkilendikleri belirlenmiştir (Bozkurt 2010).

1.4. Arı Kovanı Havası (Apiair)

Sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisi için doğal ürünler binlerce yıldır kullanılmaktadır. Doğal ürünler hastalıklara karşı, Çin, Hint, Mısır, Sümer ve Kuzey Amerika yerlileri gibi antik uygarlıklar tarafından kullanılmıştır. İlk akla gelen arı ürünleri bal, polen ve balmumudur. Bunların dışında arı kovanı havası, propolis, arı sütü, arı zehri, arı ekmeği (perga) ve apilarnil gibi biyolojik öneme sahip bal arısının birçok önemli ürünü bulunmaktadır (Sorucu 2019). Kelime anlamıyla “Api” arı,

“air” ise İngilizce “hava” anlamına gelmekte olup, bu iki kelimenin birleşmesinden “Apiair” (arı havası ve ya kovan havası) olarak ifade edilen bir terim oluşturulmuştur (Yücel ve Ceylan 2015).

Almanya’da 2010 yılında Apiterapi konferansında Arı kovanı havası (api-air) anlatılmış, yapılan uygulamalar sonucunda arı kovanı havası bronşit, astım, alerji, kronik baş ağrısı gibi birçok hastalığa iyi geldiği bildirilmiştir (Anonim 1, Anonim 4).

1.4.1. Arı Kovanı Havası İçeriği

Arı kovanı havası içerisinde isoprenoitler, karotinoidler, terpenler ve eterik yağlar bulunmaktadır. Mikroklima içerisinde isoprenoidler, feromonlar, fito hormonlar, uçucu balmumu komponentleri, yüksek değerli alkoller, feromonlar, arıların mandibular bez salgıları, aerosol, propolis kaynaklı aerosol (Ayçiçek ve Yücel 2015, Yücel ve Ceylan 2015), iz elementler, enzimler, kolin gibi maddeler (Yücel ve Çiçek 2015), hidrokarbonlar, yağ asitleri, esterler, alkoller, azotlu bileşikler, aldehitler, terpenler, karbonhidratlar ve fenolik bileşikler bulunur (Silva ve Guardia 2019). Bir başka ifadeyle balın, polenin, arı sütünün, bal mumunun apilarnil ve propolisin içeriğindeki etken maddeler çözünmüş halde arı kovanı havasında yer almaktadır. Kovan içerisinde çevredeki nektar kaynaklarına bağlı olarak sürekli değişen aromatik ve yavru gözlerinden salgılanan baskın kokuları da hissetmek mümkündür (Yücel ve Çiçek 2015).

1.4.2. Arı Kovanı Havası Kullanımı:

Dünya’da ilk kez Almanya’da “Arı kovanı havası veya kovan havası” tedavisi uygulanmıştır. Bu uygulama, yöntemin Alman mucidi arıcı Hans Musch’a “Çığır Açan Buluş” ödülünü kazandırmıştır. Arı kovanı havası uygulamasında temel prensip, bir fan mekanizması ile sistematik ve yavaş bir şekilde kovan içerisinde bulunan havanın solunması temeline dayanmaktadır. Arı kovanı havası uygulamasında, kovan içerisindeki hava, kovan kapağı üzerinde bulunan ve regülatörle hava akım hızı ayarlanabilen fan düzeneği aracılığıyla hortum ve maskeye iletilmektedir. Her hasta, kendisine ait hortum-maske aparatı aracılığıyla kovan içerisindeki havayı solumaktadır. Sisteme takılan polen filtresi sayesinde hasta arılarla doğrudan temas etmemektedir (Yücel ve Ceylan 2015). Kovan içerisindeki

arı ürünlerindeki uçucu nitelikteki aktif bileşenlerin solunum yolu ile alınması arı kovanı havası uygulamasının temel prensibidir (Sorucu 2019).

Arı kovanı havası iki şekilde kullanılabilir. Birinci yöntemde kovan üzerine yerleştirilen özel bir aparat yardımıyla arı kovanı havası vakumlanır, özel bir maske yardımıyla ziyaretçilerin arı kovanı havasını soluması sağlanır (Alman arıcı Hans Munsch tarafından geliştirilen yöntem). Ahşap bir eve 4-5 tane kovanın bağlanması ve evin içerisine arı kovanı havasının dağılması prensibine dayanan arı yatağı veya evi olarak bilinen yöntem ise diğer yöntemdir. Doktor veya uzmanların uygun gördükleri sürede uygulama evlerinde kalan hastalar hem arı kovanı havası almakta hem de arı sesi ile tedavileri desteklenmektedir (Körmendy-Rácz 2015, Sorucu 2019).

Arı kovanı havasında bulunan, 0,5-0,6 mikrometrelik damlalar halinde solunan propolis ve diğer bileşikleri içeren damlacıklar solunum sisteminde en küçük noktalara kadar ulaşabilmektedir (Gosar 2015).

Arı kovanı havası uygulamasında, kovan içerisindeki havanın belirli bir ritimde ve yavaş şekilde uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle her bir kovan içerisindeki hava belirli bir süre solunarak kullanıldıktan sonra, kovan içerisindeki havanın belirli bir süre yenilenebilmesi için bekletilmesi gerekmektedir. Arı kovanı havasının aşırı hızlı solunması, hastada baş dönmesi ve tansiyon dengesinin bozulmasına, arı kolonisinin bulunduğu kovan içerisindeki mikroklimanın hızlı bir şekilde değişimine neden olabilir. Her kovan içerisindeki arıların yaş/kast dağılımı (genç işçi arı-tarlacı arı- larva-pupa), ana arı, nektar ve polen kaynaklarının farklı olması nedeniyle mikroklima içerisindeki aromatik yapı farklılaşmaktadır. Bu nedenle hastalara, her seansta farklı kovanlardan hava solutularak mikroklimatik değişimlerdeki çeşitli etken maddelerden yararlanmaları sağlanmaktadır. Arı kovanı havasının bireylerde; gevşeme, kesintisiz ve kaliteli uyku, rahatlama, akciğer kapasitesinin genişlemesi ve buna bağlı olarak rahat nefes alma gibi etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (Yücel ve Çiçek 2015).

Önerilen tedavi süresi günde iki kez ve yarım saat olarak yapılabilir. Altı ila sekiz hafta tamamlandıktan sonra apiterapi etkisini göstermektedir (Anonim 1). Kovanlar ve hasta uygulamalarının yapılacağı baraka doğal ahşap malzemeden yapılmalı, kovanlar giriş delikleri dış ortama açılacak şekilde baraka içerisine

yerleştirilmelidir. Arı havası uygulaması yapılacak koloniler güçlü olmalı, açık ve kapalı yavru gözleri içermeli, koloniye tarlacı arılar tarafından sürekli nektar ve polen akışı sağlanmalı, kuluçkalık ve ballık arasında mutlaka ana arı ızgarası bulundurulmalıdır (Yücel ve Ceylan 2015).

Arı kovanı havası uygulamasının Mart ve Eylül ayları arasında, "iyi tarım uygulamaları ya da organik arıcılık" yapılan kovanlarda, temiz çevre koşullarında yapılması gerekmektedir. Yağmurlu günlerde uygulama yapılmamasına, hava sıcaklığının 18^0C'nin altında olmamasına dikkat edilmelidir. Gün içinde kovan başına 5 veya 6 hastaya uygulama yapılmalıdır. Arı kovanı uygulamasından önce hasta mutlaka doktoruna danışmalı, uygulama ile ilgili hastaya bilgi verilmeli ve sürecin nasıl işlediği ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Arı havası uygulamasının diğer arı ürünleri (bal, propolis, polen ve arı sütü) ile desteklenmesi, doktor önerisine göre uygulamanın kullanım dozu ve süresinin ayarlanması, arı kovanı havasından daha fazla yarar elde edilmesini sağlamaktadır (Yücel ve Çiçek 2015).

Arı ürünleri olan polen, propolis, arı zehri, bal, balmumu medikal turizm kapsamında değerlendirilebilir. Api bad (arı yatağı) veya api air (arı kovanı havası) gibi tedavi uygulamalarında termal turizmde olduğu gibi hizmetin sunulduğu yerlere gidilmesi önerilmektedir (Suna 2019).

Almanya, Macaristan, Slovenya ve Avusturya arı kovanı havası tedavisine izin verilmektedir. Arı kovanı havası tedavisi astım, bronşit, akciğer fibrozu ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinin desteklenmesi için potansiyel bir çare olarak kabul edilmektedir (Abd El-Wahed ve ark 2021, Topal ve ark 2021). Bununla birlikte arı kovanı havasının uygulaması ve sonuçların ortaya koyularak değerlendirilmesi ile ilgili bilimsel veriler oldukça yetersizdir ve bu alanda, canlılar üzerinde herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sağlık alanında kullanımını yeni olan Arı Kovanı Havası ile tedavi yöntemi için özellikle Almanya, Macaristan, Slovenya, Avusturalya, Romanya, Ukrayna, Rusya'da (Körmendy-Rácz 2015, Anonim 4) kurulmuş olan tedavi merkezleri bulunmaktadır. Yüzlerce kişi buralara giderek şifa bulduğunu bildirmektedir. Ülkemizde ise Ege ve Marmara bölgesinde yeni yeni bu tür merkezler kurulmaya başlanmıştır.

1.4.3.Arı Kovanı Havası Faydaları:

Kaliteli havanın solunması sağlığımız açısından çok önemlidir. Kaliteli hava alerji, toz, duman, kirletici madde ve diğer zararlı maddeler bulunmamalıdır. KOAH, alerji, bronşit, astım ve akciğer hastalıklarının etiyolojisinde solunan havanın kalitesi önemli yer tutar. Ayrıca solunan hava eksi iyonlar bakımından zengin olması çok önemlidir. Dağlık alanlarda, şelalelerde, yeşil vadilerde ve deniz kıyısındaki hava eksi iyonlarca zengindir ve endüstri merkezleri ve şehirlerdeki havadan daha temizdir. Havanın kalitesinin artırılabilmesi, artı iyonların azaltılması, azalan eksi iyonların havaya bırakılması ile mümkün olmaktadır. Arı kovanı bu dönüşümü, kolay ve mükemmel bir şekilde yapar (Anonim 4).

Arı kovanı havası içerinde bulunan, propolis ve diğer bileşenleri içeren ve hava yoluyla alınan küçük damlacıkların kronik bronşit, bronşiyolit, larenjit gibi hastalılara iyi geldiği bildirilmektedir (Gosar 2015).

Arı kovanı havasında bulunan etken maddelerin içeriğini ve düzeylerini ortaya koyan bilimsel çalışmalar yeterli olmamakla birlikte arı kovanı havasının farklı hastalıklara sahip, farklı yaş ve cinsiyetde bireylere uygulanmasının faydalı olduğu gözlemlenmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Yapılan tedavi uygulamalarının birinde 3 yaşındaki astım bronşit ve 6 yaşındaki psödokrup hastalarına 45 dakika süreyle 11 kez arı havası solutulmuş ve destek olarak günde iki çay kaşığı polen ve propolis verilmiştir. Her iki kız hastanın da 10. uygulama sonrasında iyileşme gösterdiği gözlenmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Ev tozu ve polen alerjisi olan 24 yaşındaki bayan hastanın 45'er dakikalık 19 tedavi uygulaması ve her uygulama sonrası 16 damla (EEP) propolis kullanımıyla şikayetlerinden kurtulduğu belirtilmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Altmış iki yaşında üç yıllık KOAH olan erkek bir hastaya 45'er dakikalık 23 seans arı havası ve günde iki kez 15'er damla (EEP) propolis uygulaması yapılmış, hastanın soluma kapasitesinin %17 arttığı, genel durumunda önemli bir iyileşme gösterdiği ortaya konulmuştur (Yücel ve Ceylan 2015).

On beş yaşında sinüzit ve astım bronşit olan erkek bir hastaya 45 dakika süreyle 16 kez arı havası ve günde iki kez 19'ar damla propolis (EEP) uygulaması

yapılmış, hastalığın önemli düzeyde gerilediği, ikinci yıl yapılan 5 seanslık ek arı havası tedavisiyle şikayetlerinin ortadan kalktığı belirlenmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Arı kovanı havasıyla tedavi edilen bireylerde; rahatlama, gevşeme, kesintisiz ve kaliteli uyku, nefes almada rahatlama ve akciğer kapasitesinde artış gözlenmiştir. Solunan arı kovanı havasının içeriğindeki etkin bileşenler kana doğrudan karışmakta ve kısa sürede etki göstermektedir. Bundan dolayı kronik ve alerjik solunum yolu hastalıkları, depresyon, immun yetersizlikler ve çeşitli başağrılarında etkili olduğu bildirilmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

1.5. Bronko Alveoler Lavaj Sıvısı (BAL)

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında kullanılan Bronkoalveoler lavaj (BAL) standart bir yöntemdir. İnvazif ve güvenli bir yöntemdir. BAL hücrelerin differensiyal sitolojik değerlendirilmesi ile lenfositik, nötrofilik, eozinofilik ve miks hücre tiplerinin oluşturduğu paternler tanıyı desteklemektedir. BAL bulguları pulmoner alveolar proteinoz, Langerhans hücreli histiositoz, alveolar hemoraji, malign infiltratlar, toz hastalıkları için oldukça spesifik olup tanı için biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır (Uzaslan 2006).

1.6. Sigara

Sigara ülkelerin gelişmişlik durumuna bakılmaksızın yasal olarak kullanılabilen önemli bir sorundur. Sigaraya bağlı ölümler son yüzyılda yüz milyon civarında olduğu ifade edilmektedir (Söylemez ve ark 2011, Akyüz ve ark 2019).

1.6.1. Sigara İçeriği

Tütünün yanması ile distilasyon ve oksitlenme sonucu oluşan sigara dumanında, karsinojenik, toksik ve mutajenik (Bher and Nowak 2002, Church ve Pryor 1985, Pryor and Stone 1993, Şahin 2014), antijenik, sitotoksik olduğu bilinen 4000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır (Bher and Nowak 2002, Rahman ve MacNee 1996, Eşsizoğlu 2013, Church ve Pryor 1985, Pryor and Stone 1993, Şahin 2014).

İçerik olarak bol miktarda aldehitler, alkinler, alkanlar, alkenler, esterler, alkoller, ketonlar, asitler, kinonlar, karbonhidratlar, aminoasitler, steroller ve oksitlenmiş izoprenoid bileşikler, siklik esterler, nitriller, sülfür bileşikleri, pigmentler, zirai

bileşikler, serbest radikaller, radyoaktif maddeler ve iyonlar bulundurur (Ataman 2007, Kaleli ve ark 1994, Chow 1993).

Sigara dumanı serbest radikallerce zengindir (Church ve Pryor 1985, Pryor and Stone 1993, Şahin 2014). Sigara içerisinde bulunan serbest radikaller katran fazı ve gaz fazı olmak üzere iki grupta yer almaktadır (Ataman 2007, Duthie ve Wahle 1990, Fisher ve ark 1990, Heffner ve Repine 1989**,** Mc Custer ve Hoidal 1990,).

Sigara dumanı içerisindeki 0,1 μM'den büyük partiküllerin %99,9'u sigara filtresi tarafından tutulur ve filtrede tutulan kısmı katran fazını oluşturur (Pryor ve Stone 1993, Şahin 2014). Gaz fazının içinde yaklaşık 500 farklı gaz (karbon monoksit, karbon dioksit, amonyak, nitrojen, hidrojen siyanid ve benzen de dahil) bulunur. Yanma sonucu yüksek onsantrasyonlarda karbon ve oksijen merkezli serbest radikalleri oluşur. Bu radikaller çok kısa ömürlüdür (Pryor ve Stone 1993, Şahin 2014).

1.6.2. Sigara Zararları

Milyonlarca insan tarafından kullanılan sigara çevreye ve diğer canlılara doğrudan zarar verir (Akyüz ve ark 2018). Sigarada bulunan ağır metallerin ve sigara dumanında ortaya çıkan serbest radikallerin etkisi ile birçok biyokimyasal parametrede değişiklik gözlenmektedir. Bu değişikliklerin bazı hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Aliyev ve ark 2009). İçindeki binlerce zararlı madde nedeniyle karaciğer, kalp ve akciğer gibi birçok organı farklı metabolizmalar üzerinden tahrip eder (Akyüz ve ark 2018). Tütün içimi, lipoliz, insülin direnci ve doku toksisitesindeki artış ile lipit metabolizmasını değiştirir ve bu da artan plazma lipoprotein düzeylerine yol açar (Akyüz ve ark 2018). Sigara dumanında bulunan yüksek oksidan madde içeriği, sigara içenlerde düşük antioksidan düzeylerine sebep olur (Townsend ve ark 2003, Aliyev ve ark 2009). Nikotin, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi açısından sigara dumanının en önemli bileşeni durumundır. Tütün bağımlılığının da temel sebebidir (Tutka ve ark 2005, Eşsizoğlu 2013).

Görülen kanserlerin %30'unun sebebi sigara kullanımıdır. Akciğer kanserinin en önemli nedeni (%94) sigaradır ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre kanser oluşma riski 20 kat daha yüksektir (Alberg ve ark 2005, Eşsizoğlu 2013).

1.6.3. Sigara ile yapılan bazı çalışmalar:

Wistar albino sıçanlarda ticari sigaradan elde edilen sigara dumanına inhalasyon yoluyla maruz kalmadan kaynaklanan oksitatif stres sonucunda değişen bazı kan parametrelerinin düzeyleriVitamin E ve L-NAME (N-Nitro L-Arginine Methyl Ester) uygulaması ile değerlendirilmiştir. 200 mg/kg vücut ağırlığı (VA) Vitamin E ve 50 mg/kg VA L-NAME intraperitoneal olarak 42 gün boyunca uygulanmıştır. Sigara grubunda ALT, AST, trigliserit, total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) düzeyde artış gözlenmiştir. Çalışma sonucunda sigara dumanına maruz kalmanın bazı kan parametrelerinde olumsuz değişiklere neden olduğu bulunmuştur (Akyüz ve ark 2018).

Kronik sigara içicilerinde ki elektrolit değişikliklerin serum lipid profili ve enzimler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada (deney grubu olarak her grupta 27-35 yaş arasında 7-10 yıl arasına günde 8-12 sigara içen ve Hindistan yöresel yemeklerini tüketen erkek gönüller kullanılmış), serum Na, Cl düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, kronik sigara içenlerde P, Fe, Ca ve K değerlerinde kontrollere göre anlamlı ($p<0,05$) artış gözlenmiştir. Ayrıca AST ve ALT, alkalen fosfataz (ALP), LDH aktivitelerini arttırdığı ve y-glutamil transferaz aktivitesinde (yGT) hiçbir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Kronik sigara içimi, doku ve organların membran geçirgenlik özelliklerinde, sinyal iletiminde ve elektrolit dengesizliğinde değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (Padmavathi ve ark 2009).

Nikotinin aterojenez ve vasküler fonksiyon üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek için, %0,5 kolesterol diyeti alan 48 tavşan 10 hafta boyunca günde 5 gün/hafta sigaraya maruz bırakılmıştır. Kontrol grubu, standart nikotin içeren sigara grubu ve nikotin bulunmayan sigara grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış, çalışma sonunda serum lipidlerinde fark bulunamamıştır. Vücut ağırlığı artışında önemli bir fark görülmediği belirtilmiştir. Gruplar arasında toplam serum kolesterolü, trigliserit, HDL-C veya kolesterol değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır (Sun ve ark 2001).

Sigara dumanına maruz kalan tavşanların hipokampüsünde kafeik asit fenetil esterin (CAPE) nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Sigara grubu (CS) 4 hafta boyunca cam oda içinde günde 1 saat sigara dumanına maruz bırakılmıştır. SOD

aktiviteleri açısından gruplar arasında anlamlı ($p<0,05$) fark olduğu belirtilmiştir. SOD, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı dokuların ilk savunma mekanizmaları arasında yer aldığı belirtilmiştir (Eser ve ark 2007).

Yirmi bir günlük bir süre boyunca 50 mg nikotin ile tedavi edilen sıçanlardan elde edilen verilerde, "nikotinin sigara içenlerde eser element metabolizmasını indüklediği" hipotezi test edilmiştir. Diğer bir deney grubu olarak 19 (16 erkek, 3 kadın) 30-68 yaş aralığında ve günde en az 2 paket sigara içen, en az 8 yıldır sigara kullanan ve sigara içme öyküsü 66 + 8 paket y (ortalama • S.D.) olan bireylerden seçilmiştir. Sigara içmeyen 13 kişinin (8 erkek, 5 kadın) yaşları 25-76 arasında olduğu bildirilmiştir. Tüm gönüllülerin serum eser element konsantrasyonları ölçülmüştür. Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre serum Cu ve Zn konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sprague Dawley ırkı erkek ratlardan ve gönüllülerden oluşan deney gruplarında serum Cu ve Zn konsantrasyonları sigara içenlerde içmeyenlere göre sırasıyla %35 ve %33 daha yüksek ($p < 0,05$) bulunmuştur. Buna karşılık Fe, Ca ve Mg konsantrasyonları iki grup arasında önemli ölçüde farklı bulunamamıştır. Ratlarda kontrol grubuna göre nikotinle tedavi edilen gruplar arasında serum, karaciğer, böbrek veya beyin Cu, Zn, Fe, Ca veya Mg konsantrasyonlarında önemli farklılıklar gözlenmemiştir (Dubick ve Keen 1991).

Ratlarda nikotin kaynaklı akciğer ve karaciğer hasarına karşı propolis ekstraktının koruyucu potansiyelinin araştırıldığı çalışmada Sprague Dawley ırkı ratlar, kontrol, propolis (200 ve 300 mg/kg, p.o.), nikotin (10 mg/kg, i.p) ve nikotin+propolisle tedavi edilen altı gruba ayrılmıştır. Nikotin ve propolis 8 hafta boyunca her gün verilmiştir. Daha sonra karaciğer ve akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için kan ve bronkoalveolar lavaj sıvısı (BALF) alınmıştır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal analize ek olarak oksidatif stres ve inflamatuar biyobelirteçleri değerlendirmek için karaciğer ve akciğer dokuları da toplanmıştır. Her iki propolis dozuna bağlı bir şekilde AST, ALT, ALP ve toplam ve farklı hücre sayılarını önemli ölçüde ($p=0,001$) azalttığı belirtilmiştir (Khaled ve ark 2022).

Sigara dumanına maruz kalan ratların karaciğerlerindeki histolojik ve biyokimyasal değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil esterin (CAPE, 10 mmol/kg vücut ağırlığı, intraperitoneal) etkilerinin araştırıldığı çalışmada

sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda, ALT, AST ve toplam bilirubin serum seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) olarak arttığı bulunmuştur. Ratlar sigara dumanına ve CAPE'ye maruz bırakıldığında, sadece sigara dumanına maruz kalan ratlara kıyasla ALT, AST aktiviteleri ve toplam bilirubin değerinde önemli ($p<0,01$) ölçüde azalma bulunmuştur. Sigara dumanına maruz kalan ratlarda antioksidan enzimler olan SOD, GSH-Px enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) derecede yükseldiği belirlenmiştir. Sigara+CAPE'ye maruz kalan grupta SOD, GSH-Px aktiviteleri ve MDA düzeylerinin sigara dumanı grubuna göre daha da düştüğü belirtilmiştir. Sigara dumanına maruz kalan ratların serum ALT, AST aktiviteleri ve total bilirubin düzeylerinde kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bir artış gözlenmiştir (Pekmez ve ark 2007).

Dumanın içerdiği Sidestream Sigara Dumanı (SCS), yüksek oranda serbest radikal ürettiği ve toplam kolesterol seviyelerini yükselttği belirtilmiştir. Yüksek total kolesterol seviyelerinin, statin ilaçları ile tedavi edilebileceği; ancak uzun vadede kullanımının yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle doğal, daha az yan etkiye sahip doğal destekleyiclerden biri propolistir. Bu araştırma, propolis ekstraktları verilen ve SCS'ye maruz kalan erkek Wistar ratlarda (Rattus norvegicus) toplam kolesterol düzeylerinde bir düşüş olup olmadığını belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırmada 2 gruptan (1 kontrol ve 2 tedavi grubu) oluşan 12 rat kullanılmıştır. İlk tedavi grubu SCS tarafından maruz bırakılmıştır. İkincisi, SCS tarafından maruz bırakılmıştır ve 8 gün boyunca günde 2 kez propolis özü verilmiştir. Erkek Wistar sıçanlarının toplam kan kolesterol düzeyi ortalamalarında önemli ($p<0,05$) bir fark olduğunu göstermiştir. Propolis ekstraktının, Sidestream Sigara dumanına maruz kalan erkek Wistar ratların total kolesterol seviyelerini düşürebileceği sonucuna varımıştır (Wardani ve ark 2016).

Sigaraya maruz kalan ratlarda sigaranın böbrekler üzerindeki etkilerini ve E vitamini ile L-NAME'in koruyucu etkisi araştırılmıştır. Ratlar özel kafeslerde inhalasyon yoluyla sigara dumanına maruz bırakılmıştır ve 42 gün süreyle 200 mg/kg BW Vitamin E ve/veya 50 mg/kg BW L-NAME intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sigaraya maruz kalan ratlarda serum kreatinin, BUN ve doku MDA seviyeleri önemli ($p<0,05$) ölçüde artmıştır, GSH seviyeleri ve CAT aktivitesi önemli ($p<0,05$) ölçüde azalmıştır. Tedavi gruplarında serum kreatinin, BUN, MDA, GSH ve CAT seviyeleri normale döndüğü bildirilmiştir (Akyüz ve ark 2018).

Sigara dumanına maruz kalan ratların böbrek dokularında histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin ve bu değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil esterin (CAPE) olası koruyucu etkileri araştırılmıştır. Tek başına sigara dumanına maruz kalan ratların serum ürik asit ve BUN düzeylerinin önemli ($p<0,05$) ölçüde yükseldiği; ancak serum kreatinin düzeylerinin önemli ölçüde değişmediği bulunmuştur. Serum BUN ve renal SOD, GSH-Px, NO ve MDA seviyelerindeki bu artışlar, CAPE tedavisi ile önemli ölçüde inhibe edilmiştir (Pekmez ve ark 2010).

Sigara kullanımının tam kan sayımı (CBC) ve kan basıncı, kalp hızı ve kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinin (Scr) dahil böbrek fonksiyon testinden oluşan bazı hematolojik test profilleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 20-49 yaşları arasındaki Basra Üniversitesi'ndeki (30) sigara içen ve (30) sigara içmeyen öğrenci ve personelden 60 erkek dahil edilmiştir. Serum kreatinin (Scr) ve kan üre azotu (BUN) 20-49 yaş arası sigara içenlerde aynı yaştaki sigara içmeyenlere göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Al-temimi 2017).

Bangkok, Tayland'daki banliyö ve kentsel yerleşim bölgelerinden sigara içenler ve içmeyenler arasında yapılan araştırmaya gönüllü olarak katılan yüz seksen altı sigara içen ve 102 sigara içmeyen kişi değerlendirilmiştir. Alfa-2-makroglobulin (A2M), albümin, total protein ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzeyleri ile vücut kitle indeksi (BMI) ölçümleri yapılmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre A2M, BUN ve WBC sayıları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Suriyapom ve ark 2007).

1.7. Hipotez

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) en önemli nedeni sigaradır. Sigara oksidan/antioksidan dengenin olumsuz yönde bozulmasına, vücutta oksidatif stresin artmasını sağlayarak endotel disfonksiyonuna, lipid peroksidasyonuna, damar duvarında proinflamatuvar etkiye ve protrombotik etkilere neden olur (Takajo ve ark 2001**,** English ve Spencer 2007). Astım, bronşit, KOAH hastalığı, amfizem, psödekrup, migren, bağışıklık sistemi yetersizliği, depresyon gibi hastalıklarda arı kovanı havasının son derece faydalı olduğu, arı havası uygulaması ile birlikte bal, propolis, polen ve arı sütü gibi arı ürünlerinin tüketilmesi, etkinin daha fazla yarar elde edilmesini sağladığı (Yücel ve Ceylan 2015**,** Abd El-Wahed ve ark 2021) bildirilmiştir. Bu çıkarımlardan yola çıkarak "solunum yoluyla verilen arı kovanı

havası ve gavaj yolu ile verilen propolisin, farklı kombinasyonalarda uygulanmasının sigara dumanına maruz bırakılan ve bırakılmayan ratların kan serumunun ve BAL sıvısının biyokimyasını etkiler" hipotezi araştırılacaktır.

Bu tez çalışmasında Düzce İli Yığılca ilçesinde ekotip olarak bulunan Yığılca arılarının arı kovanı havası ve propolisin ayrı ayrı ve kombine uygulamalarının, sigara dumanına maruz bırakılan ve bırakılmayan ratlarda canlı ağırlık artışı ve bazı kan serum glikoz, trigliserid, total kolesterol, GGT, AST, alanin aminotransferaz (ALT), ALP, BUN, ürik asit (ÜA), kreatinin, total protein, albümin, total bilirubin, Na, K, Ca, Cl, Pi, Mg, Zn, Fe, immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM), SOD, CAT, GPx, MDA ve GSH ile bronkoalveolar sıvısındaki GGT, ALT, ALP, total protein, albümin, Ca ve Pi düzeylerindeki değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

2.1. Gereç

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (DUHAM)'nde üretilmiş 12 haftalık 64 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Çalışma Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nun 17.12.2019 tarihli 2019/12/2 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirildi. Ratlar, 12 saatlik sabit bir ışık-karanlık döngüsü altında, 21 ± 2 °C, % 54-56 bağıl nemde, standart rat yemi ve su ile ad *libitum* beslendi. Ratların barındırıldığı polikarbon kafeslerde mısır talaşı kullanıldı.

2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Ratlar 1 haftalık adaptasyondan sonra tartılarak canlı ağırlıkları kayıt altına alındı. Gruplara ayrılan ratları canlı ağırlıkları arasında fark olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk's testlerinden yararlanılarak test edildi ve fark olmadığı doğrulandı (Tablo 3.1).

Ratlar deneyin ilk günü ağırlıkları ölçülerek her bir grupta 8'er rat olmak üzere 8 gruba ayrıldı (Şekil 2.1). 1. Grup kontrol, 2. Grup shame, 3. Grup arı kovanı havası, 4. Grup propolis, 5. Grup arı kovanı havası+propolis, 6. Grup sigara, 7. Grup sigara+arı kovanı havası, 8. Grup sigara+arı kovanı havası+propolis olarak belirlendi. 1, 2, 3,4 ve 5. Grupların çalışması 27 gün devam etti. Sigara gruplarında (6,7,8) ise 20 gün süreyle sigara uygulandı. Sigara uygulaması sonrası 20 gün boyunca 7. gruba arı kovanı havası ve 8. gruba arı kovanı havası+propolis uygulaması yapıldı. Sigara gruplarında (7 ve 8) toplamda 40 günlük uygulama ile çalışma tamamlandı. Tüm grupların canlı ağırlıkları 5 günde bir tartılarak kaydedildi.

1. Kontrol Grubu (n:8): Kontrol grubuna içme suyu ve standart rat yemi ad *libitum* olarak verildi ve aynı deney koşullarında kafeslerde tutuldu. Çalışma 8 adet ratla tamamlandı.

2. Shame Grubu (n:8): Propolis içerisinde etanol olduğu için her gün propolis verilen grup ile aynı oranda etanollü distile su shame grubuna verildi. Her hafta canlı ağırlık ölçümünden sonra canlı ağırlık değişimine göre oranları ayarlandı. Uygulama 16 numaralı gavaj iğnesi kullanılarak yapıldı. Hesaplanan miktardaki etanol 1 ml suya tamamlanarak gavaj yoluyla verildi. 3 numaralı rat 4. hafta belirlenemeyen bir nedenden dolayı ölmesi nedeniyle çalışmaya 7 adet ratla devam edildi.

3. Arı Kovanı Havası Grubu (n:8): Bu gruba sabah saat 9^{00}-10^{00} arası 15 dakika, öğleden sonra 15^{00}-16^{00} arası saatlerde 15 dakika olmak üzere günlük toplam 30 dakika süre ile arı kovanı havası uygulandı (Şekil 2.1). Sabah ve öğleden sonra arı kovanı havası uygulamasında farklı kovanlar kullanıldı. Çalışma 8 adet rat ile tamamlandı.



Şekil 2.1. Arı kovanı havası uygulama düzeneği.

4. Propolis Grubu (n:8): Her gün 100 mg/kg/gün dozunda hesaplanan etanolde çözdürülmüş propolis ratlara gavaj yoluyla verildi. Her 5 günde bir yapılan canlı ağırlık ölçümünden sonra canlı ağırlık değişimine göre propolis oranları ayarlandı. Propolisin tamamen mideye geçişinin sağlanması için, ratlara verilen çözündürülmüş propolis miktarına göre distile su,1 ml suya tamamlanacak şekilde uygulamanın ardından gavaj yoluyla verildi. Böylece propolisin yemek borusunda kalması engellenmeye çalışıldı. Çalışma 8 adet rat ile tamamlandı.

5. Propolis+Arı Kovanı Havası Grubu (n:8): Sabahları arı kovanı havası uygulaması öncesi gavaj yoluyla her gün 100 mg/kg/gün dozunda propolis verildi. Daha sonra arı kovanı havası uygulaması yapıldı. Propolis oranları her 5 günde bir

canlı ağırlık ölçümünden sonra canlı ağırlık değişimine göre 100 mg/kg/gün olarak ayarlandı. Propolisin tamamen mideye geçişinin sağlanması için, ratlara verilen çözündürülmüş propolis miktarına göre distile su, 1 ml suya tamamlanacak şekilde uygulamanın ardından gavaj yoluyla verildi. Gavaj sonrası 3. grupta olduğu gibi sabah saat 9^{00}-10^{00} arası 15 dakika, öğleden sonra 15^{00}-16^{00} arası 15 dakika olmak üzere toplam 30 dakika süre ile arı kovanı havası uygulandı. Sabah ve öğleden sonra arı kovanı havası uygulamasında farklı kovanlar kullanıldı. Bu grupta bilinmeyen bir nedenden dolayı 6 numaralı rat 4. haftada öldü. Çalışma 7 adet rat ile tamamlandı.

6. Sigara Grubu (n:8): Her gün sabah 1 paket ve öğleden sonra 1 paket olmak üzere günde toplamda iki paket sigara ard arda yakılarak ratlar sigara dumanına maruz bırakıldı. Çıkan sigara dumanı bir motor ile vakum etkisi yaratılarak bir hortum vasıtasıyla ratların kafeslerinin olduğu özel hazırlanmış pleksiglas kutulara aspire edildi. Ratların 2 saat boyunca (20 gün) sigara dumanını soluması sağlandı.

7. Sigara+Arı Kovanı Havası Grubu (n:8): Her gün sabah 1 paket ve öğleden sonra 1 paket olmak üzere günde toplamda iki paket sigara ard arda yakılarak sigara dumanına maruz bırakıldı. Çıkan sigara dumanı bir motor ile vakum etkisi yaratılarak bir hortum vasıtasıyla ratların kafeslerinin olduğu özel hazırlanmış pleksiglas kutulara aspire edildi. Ratların 2 saat boyunca (20 gün) sigara dumanını soluması sağlandı. 20 günlük sigara uygulamasından sonra bu gruba 20 gün boyunca sabah saat 9^{00}-10^{00} arası 15 dakika, öğleden sonra 15^{00}-16^{00} arası saatlerde 15 dakika olmak üzere günlük toplam 30 dakika süre ile arı kovanı havası uygulandı. Sabah ve öğleden sonra arı kovanı havası uygulamasında farklı kovanlar kullanıldı.

8. Sigara+Arı Kovanı Havası+Propolis Grubu (n:8): Her gün sabah 1 paket ve öğleden sonra 1 paket olmak üzere günde toplamda iki paket sigara ard arda yakılarak verildi. Çıkan sigara dumanı bir motor ile vakum etkisi yaratılarak bir hortum vasıtasıyla ratların kafeslerinin olduğu özel hazırlanmış pleksiglas kutulara aspire edildi. Ratların 1 saat boyunca (20 gün) sigara dumanını soluması sağlandı. 20 günlük sigara uygulamasından sonra bu gruba 20 gün boyunca sabahları arı kovanı havası uygulaması öncesi gavaj yoluyla her gün 100 mg/kg/gün dozunda propolis verildi. Daha sonra arı kovanı havası uygulaması yapıldı. Propolis oranları her 5 günde bir canlı ağırlık ölçümünden sonra canlı ağırlık değişimine göre 100

mg/kg/gün olarak ayarlandı. Propolisin tamamen mideye geçişinin sağlanması için, ratlara verilen çözündürülmüş propolis miktarına göre distile su, 1 ml suya tamamlanacak şekilde uygulamanın ardından gavaj yoluyla verildi. Gavaj sonrası 3. grupta, 5. grupta ve 7. grupta olduğu gibi sabah saat 9^{00}-10^{00} arası 15 dakika, öğleden sonra 15^{00}-16^{00} arası 15 dakika olmak üzere toplam 30 dakika süre ile arı kovanı havası uygulandı. Sabah ve öğleden sonra arı kovanı havası uygulamasında farklı kovanlar kullanıldı.

2.1.2. Propolis Uygulamaları

Propolis ekstraksiyonları hazırlanacağı zaman derin dondurucudan çıkarılan traplardan alınan propolis numuneleri (Şekil 2.1) blender (WiseShake, Korea)' dan geçirilerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen numunelerden 50 gr propolis tartılarak %96'lık 500 ml etanol içerisinde 48 saat boyunca oda sıcaklığında 300 rpm'de çalkalandı. Elde edilen ekstrakt filtre edildi. Filtrasyon işlemi sonrası propolis ekstraksiyonu evaporasyon işlemine tabi tutularak alkol uçuruldu. Kalan reçinemsi kısım % 96'lık alkol (Merck, Germany) içerisinde çözdürüldü (Kekeçoğlu ve sorucu (2021).



Şekil 2.1. Traplardan alınan propolis örnekleri

Denemede kullanılan propolis örneğinin içerik analizi Düzce Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde HPLC-DAD analizi ile yapılmıştır (Kekeçoğlu ve sorucu (2021). İçerik analizi sonucu aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Yığılca Arısı Propolisinin Kimyasal Bileşimi.

	Stadards	Alkollü (µg/ml)
1	Gallic Acid	n.d.
2	Protocateuicacid	n.d.
3	p-OH Benzoicacid	95,71
4	Catechin	31,28
5	Caffeic acid	715,30
6	Syringic acid	18,12
7	Epicatechin	n.d.
8	p-Coumaric acid	385,73
9	Ferulic acid	623,29
10	Rutin	4634,92
11	Myrecetin	2516,37
12	Resveratrol	727,27
13	Daidzein	n.d.
14	Luteolin	91,58
15	t-Cinnamic acid	239,38
16	Hesperetin	n.d.
17	Chrysin	7314,36
18	Pinocembrin	2242,73
19	CAPE	3583,21

n.d. not detected (algılanmadı)



Şekil 2.3. Çalışmada kullanılan propolis.

Propolisle beslenen ratlara, propolis uygulaması kilogram artışına bağlı olarak 100 mg/kg/gün miktarı hesaplanarak verildi. Çalışmada DAGEM tarafından üretilen %20`lik etanollü propolis çözeltisi (Şekil 2.3.) kullanıldı. 20 ml'lik %20'lik propolis çözeltisi içerisinde 4 g propolis bulunmaktadır. %20'lik propolis çözeltisinden 1ml alındığında içerisinde 0,2 g=200 mg propolis bulunur. %20'lik propolis çözeltisinden 1ml alıp 1/1 oranında sulandırıldığında 2ml'de propolis+dH_2O çözeltisinde 0,1 g (100 mg) propolis bulunur. Ratları beslerken her 100 gram rat için 0,1 ml 1'e 1 dH_2O ile sulandırılmış etanollü propolis çözeltisi verildi ve ratların 100 mg/kg/gün propolis alımı sağlandı.

Shame grubuna ise propolis gruplarına verilen çözelti içeriğindeki etanol miktarı kadar etanol verebilmek için %20 lik etanol çözeltisi kullanıldı. Bu nedenle %20'lik alkol çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan %20 'lik alkol çözeltisi 1'e 1 dH_2O ile sulandırıldı. Hazırlanan bu çözeltiden 100g rat için 0,1 ml alınarak shame grubundaki ratlara verildi.

Etanolün olumsuz etkisinin yaşanmaması için, ratlara NO.A.E.L (no-observed adverse effect level) dozu olan 2,4 g/kg/gün (OECD-Cas No: 64-17-5, 2004) geçmeyecek şekilde ethanolde çözündürülerek propolis verildi. Shame grubuna 4. ve 5. gruba verilen hacim miktarınca ethonol veya distile su gavaj yolu ile verilerek, gavaj uygulamasına dayalı ratlarda oluşabilecek negatif unsurlar için kontrollü bir uygulama gerçekleştirildi.

2.1.3. Arı Kovanı Havasının Uygulanması

Temmuz-ağustos aylarında gerçekleştirilen bu çalışmada kullanılan arı kovanları Yığılca İlçesi'nde bulunan DAGEM'den temin edildi. Düzce Üniversitesi 40.847836 enlem ve 30.939087 boylamda yer almaktadır. Arı kovanı havası uygulanacak her bir grup için çift katlı 2 adet arı kovanı kullanıldı. Her kovanın çıta sayıları 10 adet kullanılarak kovan içindeki arı sayısı eşitlendi. Kovan içindeki arı kovanı havası, özel filtreli aparat ile çekilirken yaklaşık 15 dk civarında kovan içindeki sıcaklık değerinin düşebileceği ve bunun da arıları olumsuz etkileyebileceği göz önüne alınarak, ön çalışma döneminde uygulamanın yapılacağı arı kovanları 1. ve 15. dakikada sıcaklık ve nem değerlerindeki değişimler ölçülerek not edildi. Bu dakikalar arasında sıcaklık ve nem değerlerinde farkın olmadığı belirlendi. Düzce MİGM deneme günlerine ait nem ve sıcaklık dereceleri arı kovanı havasının nem ve sıcaklık dereceleri ile karşılaştırıldı ve farklılığın olmadığı görüldü. Uygulama sabah ve öğleden sonra olmak üzere iki kez 15 dakika yapıldığı için her uygulamada farklı kovan kullanıldı. Arı kovanı havası için kovanlar Yığılca DAGEM'den getirtildi. Araştırmada kullanılan kovanlar haftalık olarak Yığılca'dan getir götür işlemi yapıldı. Arı kovanlarının üst kısmına apiair cihazının (arı kovanı hava soluma cihazı) takılabileceği biçimde ve arıların arı kovanı havası verilecek ortama geçmemesi için kovan kapakları özel olarak elekli bir biçimde tasarlandı.



Şekil 2.4. Arı kovanlarının konulduğu özel alan.

Ratlara arı kovanı havası uygulaması deney hayvanları ünitesinin hemen yanına yerleştirilen kovanların bulunduğu ortama götürülerek Apiair cihazı aracılığı ile yapıldı (Şekil 2.4). Deney/araştırma bütünlüğünün sağlanması amacıyla arı kovanı

havası uygulaması esnasında, arı kovanı havası grubu ile birlikte kontrol grubu ve shame grubu ratları da aynı ortama çıkartılmış ve uygulama yapılırken, uygulama şartları eşitlenmeye çalışılmıştır. Apiair cihazı Almanya da Hans Musch tarafından kullanılan Apiair cihazına göre özel olarak yaptırıldı. Api-air cihazını kullanırken, arıların fanın arasına girmesini önlemek ve arıların nebulazator ile arı kovanı havasını soluyan canlıya gelmesini engellemek için arada ince tel elek bulunan, api-air cihazının oturtulabileceği özel kapak tasarlandı (Şekil 2.5). Arı kovanı havası vakumlanarak özel hazırlanmış 30x40x50 cm boyutlarında pleksiglas kabine nebulazor hortumu ile transfer edildi (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Özel tasarlanmış kapak ve apiair cihazı.



Şekil 2.6. Arı kovanı havası uygulaması.

İşlem öncesi ratlar özel olarak tasarlanan 30x40x50 cm boyutlarında şeffaf pleksiglas kabine yaşadıkları rat kafesleri ile yerleştirilerek kapakları kapatıldı. Kabinler özellikle rat kafeslerinin sığabileceği ölçülerde tasarlandı. Şeffaf kabinlerin üstünden 2 cm çapında iki delik açılarak ratların bulunduğu ortama sürekli arı kovanı

havası girişi sağlandı. Arı kovanı havasının kabinlere geçişi yan taraftan açılan 2 cm çapındaki delikten nebulazator hortumu takılarak yapıldı. Arı kovanı havası uygulaması hava gruplarına (3, 5, 7. ve 8. gruplar) sabah 9-10 saatleri arası 15 dakika, öğleden sonra 15-16 saatleri arası 15 dakika olmak üzere günde toplam 30'ar dakika yapıldı. Arı kovanı havası uygulaması (3. ve 5. gruplar) 27 gün, sigara gruplarında (7. ve 8. gruplar) 20 gün devam etti.

Propolis grupları (4, 5 ve 8. gruplar) günde 1 kez gavaj yolu ile beslendi. Hayvanların propolisi yemlerle yememe olasılığı ortadan kaldırıldı. 5. gruba (propolis+arı kovanı havası) ve 8. gruba (propolis+arı kovanı havası+sigara) sabah arı kovanı havası uygulaması öncesi gavaj yapıldı.

Beş günde bir altlık ve sulukların temizlikleri yapıldı. Deney sürecinde her 5 günde bir olmak üzere canlı ağırlık ölçümleri yapıldı.

Sigara uygulaması: Sigara uygulaması için 25×25×30 ebatlarında küçük bir kutu tasarlandı. Kutunun bir tarafına sigara çapında delik açılarak sigara buraya yerleştirildi. Kutunun diğer tarafına ise vakum etkisi yaratmak için bir motor yerleştiridi ve sigara dumanı çekilerek sigaranın yanması ve sigara dumanın çekilmesi sağlandı. Sigaranın dumanı kapak üzerine sabitlenmiş motor aracılığıyla pleksiglas kutunun içine aspire edildi. Böylece çekilen sigara dumanı ratların bulunduğu alana transfer edilerek ratların sigara dumanını soluması sağlandı (Şekil 2.7). Kullanılan sigara (Tekel 2000 marka) içeriğinde 1 mg nikotin, 10 mg zifir ve 10 mg karbonmonoksit bulunmaktadır.



Şekil 2.7. Sigara uygulama düzeneği

2.2.Yöntem

2.2.1. Örneklerin Alınması

Uygulamanın sonunda kan serumu ve BAL sıvısı örneklerinin alımı DÜDAM laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

İntramuskuler olarak Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) ile anestezi edilen ratlardan intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm, +4 C'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Elde edilen serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 ^{o}C saklandı.

Kan alınımından sonra trakeaya yakın boyun derisi bistüri ile ensize edilerek trakea etrafındaki kaslar açığa çıkarıldı. Özenle trakeaya zarar vermeden iki kıkırdak halka arasından 22 nolu enjektör ile 2 cc steril serum fizyolojik uygulandı. Hafifçe masaj yaparak serum fizyolojik geri çekildi. İşlem 2 defa tekrarlanarak bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı elde edildi ve tüplere konuldu (Şekil 2.13). Elde edilen BAL sıvı örnekleri 15000 rpm'de, +4 °C'de, 15 dakika santrifüj sonrası elde edilen süpernatant -80 ^{o}C saklandı. Kan örnekleri ve BAL örnekleri alındıktan sonra ratlar dekapitasyonla ötenazi edildi (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Çalışma sırasında yapılan uygulamalar.

2.2.2.Biyokimyasal Analizler

Araştırmanın sonunda elde edilen serum örneklerinden biyokimyasal parametreler: kan serumunda glikoz, trigliserid, total kolesterol, GGT, AST, ALT,

ALP, BUN, ÜA, kreatinin, total protein, albümin, T Bil, Na, K, Ca, Cl, Pi, Mg, Zn, Fe, IgM, IgG, SOD, CAT, GPx, MDA, GSH, BAL sıvısında ise GGT, ALT, ALP, Pi, total protein, Ca ve albümin ile BAL sıvısında GGT, ALT, ALP, Total protein, albümin, Ca ve Pi analizleri ticari kitler kullanılarak otoanalizör (Architectc8000) cihazında yapıldı.

SOD (Cayman 706002) USA, MDA (BT LAB E0156Ra) China, CAT (BT LAB E0869Ra) China, GPx (BT LAB E0172Ra) China, glutatyon (BT LAB EA0113Ra) China, immünglobulin M (BT LAB EA0034Ra) China aktivitelerinin ölçümleri ticari ELISA kitler aracılıyla bildirilen prosedürlere uygun şekilde ELISA okuyucuda (CLARIOstar25-Germany) yapıldı.

2.2.3. İstatistik

Verilerin normalliğinin incelenmesinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk's testlerinden yararlanıldı, normallik varsayımının karşılandığı 2'den fazla grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOWA) kullanıldı (Tablo 3.1). Gruplar arasında farklılık Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak değerlendirildi. Bunun için SPSS 21.0 paket program (SPSS Inc., IBM Corporation, Armonk, New York, USA) kullanıldı. Tablolar incelenirken ortalama ve standart hata ($x \pm SE$) verileri incelendi. İstatistiki açıdan önemlilik $p<0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

3.1. Canlı Ağırlık Değişimleri:

Yapılan çalışma sonucunda canlı ağırlık yönünden 1. grup (kontrol) ve üzerinde çalışılan gruplar; 2. grup (shame), 3. grup (arı kovanı havası), 4. grup (propolis) ve 5. grup (arı kovanı havası+propolis), 6. grup (sigara), 7. grup (sigara+arı kovanı havası), 8. grup (sigara+arı kovanı havası+propolis) arasında istatistiki bir farkın ($p>0,05$) olmadığı görüldü (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Kontrol ve Deneme Gruplarında Canlı Ağırlık Ölçüm Değerleri (Ortalama±SE).

TARTIM ORTALAMA VE STANDART HATA TABLOSU								
PARAMETRE	**KONTROL (n:8) 1.grup**	**SHAME (n:7) 2.grup**	**ARI KOVANI HAVASI (n:8) 3.grup**	**PROPOLİS (n:8) 4.grup**	**ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS (n:7) 5.grup**	**SİGARA (n:8) 6.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI (n:8) 7.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS (n:8) 8.grup**
TARTTIM1	228,63±9,15	226,86±11,57	223,50±10,26	223,50±9,74	221,14±10,25	223,63±8,53	223,63±8,22	222,88±7,51
TARTIM2	241,63±8,34	230,29±10,81	238,63±8,46	233,63±9,96	224,00±8,16	215,25±7,57	223,38±7,58	218,50±6.12
TARTIM3	261,50±8,757	245,86±12,10	254,50±8,54	249,50±10,57	234,29±8,41	230,25±7,69	240,00±9,69	233,63±6,39
TARTIM4	273,16±9,12	260,43±14,85	271,50±8,37	260,25±10,77	250,71±9,25	236,63±8,10	251,25±9,82	244,75±5,77
TARTIM5	295,25±8,60	274,71±16,56	283,88±8,37	271,25±9,94	263,14±9,13	246,88±8,97	260,13±10,85	256,63±6,67
TARTIM6	_	_	_	_	_	_	285,38±11,42	268,00±5,91
TARTIM7	_	_	_	_	_	_	303,38±12,17	283,25±6,77
TARTIM8	_	_	_	_	_	_	311,13±12,59	280,50±6,01
TARTIM9	_	_	_	_	_	_	322,75±12,25	290,25±5,65

($p<0,05$)

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Bulguları

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde kontrol grubu ve shame grubu arasında istatistiki bir fark ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo 3.2).

Glikoz değeri incelendiğinde kontrol grubuna göre tüm gruplar arasında istatistiki fark gözlenmedi ($p>0,05$). Sigara grupları arasında 6. gruba göre 8. grubun glikoz değerinin istatistiki olarak arttığı ($p<0,05$) gözlendi. 6. grupta düşen glikoz değerinin, hava+propolis uygulaması ile yükseldiği belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 3.2).

Trigliserit değeri dikkate alındığında kontrol grubuna göre 5. grupta triglisert değeri istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$), diğer gruplar arasında trigliserit değerinde istatistiki fark olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 3.2).

Total kolesterol değerinin, kontrol grubuna göre 4, 6 ve 8. gruplarda anlamlı olarak düştüğü ($p<0,05$), diğer gruplar arasında istatistiki bir fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre 8. grupta AST aktivitesi istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) bulundu. Sigara gruplarına hava+propolis verilmesinin AST aktivitesinin daha da artırdığı gözlemlendi (Tablo 3.2).

Alanin aminotransferaz aktivitesinde, kontrol grubuna göre tüm gruplarda istatistiki bir fark belirlenmedi ($p>0,05$). Sigara gruplarında, 6. grup ile 7. ve 8. gruplar arasında ALT aktivitesini istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) çıktığı, hava ve hava+propolis uygulamasının ALT aktivitesi daha da artırdığı belirlendi (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre 4, 5, 6, 7 ve 8. grupların istatistiki olarak BUN değerinin düşük olduğu ($p<0,05$), sigara grupları kendi içinde değerlendirildiğinde 6. gruba göre BUN değerinin 7. ve 8. gruplar arasında istatistiki olarak düşük ($p<0,05$) olduğu, sigara gruplarına hava ve hava+propolis verilmesinin tıpkı hava (3. grup) ve hava+propolis gruplarında (5. grup) olduğu gibi sigara gruplarında da hava, hava+propolis verildiğinde düştüğü görüldü (Tablo 3.2).

Total protein değeri, kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde 8. grubun istatistiki olarak düşük ($p<0,05$) olduğu, diğer grupların benzer olduğu ($p>0,05$) tespit edildi (Tablo 3.2).

Sodyum değeri dikkate alındığında kontrol grubuna göre 3, 6 ve 7. grupların istatistiki anlamlı ($p<0,05$) olduğu, sigara grupları kendi içinde incelendiğinde 6. grup ile 8. grup arasında fark olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre 3. grupta K değerinin istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) olduğu, diğer gruplar arasında fark olmadığı ($p>0,05$) belirlendi (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre Pi düzeyinin 4, 5, 6, 7, 8. gruplarda istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) olduğu, diğer grupların benzer olduğu ($p>0,05$) gözlemlendi (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre Mg düzeyi 3, 6, 7 ve 8. gruplarda yüksek ($p<0,05$) olduğu, diğer gruplar arasında istatistiki fark olmadığı ($p>0,05$) belirlendi (Tablo 3.2).

Çinko değeri kontrol grubuna göre 3, 5, 6, 7 ve 8. gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu ($p<0,05$), diğer grupların benzer olduğu ($p>0,05$) belirlendi (Tablo 3.2).

Demir düzeyi kontrol grubuna göre 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. gruplarda istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) olduğu, diğer gruplar arasında fark olmadığı ($p>0,05$) tespit edildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kontrol ve Deneme Gruplarında Biyokimyasal Serum Değerleri (Ortalama±SE).

SERUM ORTALAMA VE STANDART HATA TABLOSU								
PARAMETRE	**KONTROL (n:8) 1.grup**	**SHAME (n:7) 2.grup**	**ARI KOVANI HAVASI (n:8) 3.grup**	**PROPOLİS (n:8) 4.grup**	**ARI KOVANI HAVASI+ PROPOLİS (n:7) 5.grup**	**SİGARA (n:8) 6.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI (n:8) .grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI+ PROPOLİS (n:8) 8.grup**
GLİKOZ (mg/dl)	252,16±7,77^{ab}	248,29±10,97^{ab}	256,63±9,04^{a}	244,13±16,60^{ab}	217,57±19,61^{ab}	203,75±19,47^{b}	216,50±22,42^{ab}	265,63±12,65^{a}
TRİGLİSERİT (mg/dl)	60,50±8,81^{bc}	63,29±6,96^{abc}	76,50±6,30^{ab}	67,38±8,63^{abc}	83,14±11,37^{a}	48,13±2,02^{c}	55,50±2,59^{bc}	56,63±1,75^{bc}
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	75,38±2,77^{a}	73,29±3,82^{ab}	71,00±3,61^{abc}	62,88±3,10^{c}	70,86±3,13^{abc}	66,13±1,89^{bc}	71,13±2,31^{abc}	62,75±1,15^{c}
GGT (U/L)	1,50±0,19	1,57±0,20	1,63±0,32	1,50±0,27	1,86±0,14	1,88±0,13	1,63±0,18	1,75±0,16
AST (U/L)	121,88±6,11^{b}	127,43±8,29^{b}	130,75±8,95^{b}	133,00±7,43^{b}	134,86±8,73^{b}	139,50±3,82^{ab}	143,13±4,92^{ab}	157,88±3,04^{a}
ALT (U/L)	59,63±2,10^{abc}	63,14±4,12^{ab}	67,38±2,55^{a}	58,50±1,95^{bc}	67,29±2,87^{a}	52,50±1,10^{c}	62,25±3,10^{ab}	63,25±2,15^{ab}
ALP (U/L)	205,75±18,20	206,29±26,90	245,75±8,76	222,25±25,27	231,86±19,91	206,25±10,72	253,88±12,23	218,25±7,34
BUN (mg/dl)	53,25±1,10^{a}	49,71±1,60^{ab}	42,88±2,09^{de}	39,75±1,16^{e}	45,14±1,30^{cd}	48,63±1,79^{bc}	40,88±1,39^{de}	39,25±0,73^{e}
ÜRİK ASİT(mg/dL)	0,86±0,08	0,87±0,09	0,88±0,04	0,94±0,08	0,97±0,04	0,98±0,03	1,01±0,11	1,06±0,07
KREATİNİN (mg/dl)	0,50±0,03^{ab}	0,49±0,02^{ab}	0,48±0,02^{ab}	0,49±0,01^{ab}	0,46±0,00^{b}	0,47±0,02^{ab}	0,47±0,02^{ab}	0,52±0,02^{a}

Tablo 3.2.(devam) Kontrol ve Deneme Gruplarında Biyokimyasal Serum Değerleri (Ortalama±SE).

TOTAL PROTEİN (g/dL)	6,46±0,12^{a}	6,41±0,10^{ab}	6,41±0,10^{ab}	6,26±0,05^{ab}	6,41±0,08^{ab}	6,24±0,09^{ab}	6,21±0,05^{ab}	6,14±0,09^{b}
ALBUMİN (g/dL)	2,98±0,05^{ab}	2,89±0,06^{b}	3,03±0,04^{a}	2,91±0,04^{ab}	3,03±0,04^{a}	2,95±0,06^{ab}	2,93±0,03^{ab}	2,84±0,03^{b}
TOTAL BİL (mg/dl)	0,14±0,01^{ab}	0,15±0,01^{ab}	0,15±0,01^{ab}	0,14±0,01^{ab}	0,16±0,01^{a}	0,15±0,005^{ab}	0,14±0,004^{b}	0,14±0,004^{ab}
Na (mmol/L)	138,63±0,80^{c}	139,43±0,72^{bc}	140,88±0,82^{ab}	140,00±0,60^{bc}	140,29±0,36^{bc}	142,50±0,94^{a}	141,50±0,50^{ab}	140,25±0,53^{bc}
K (mmol/L)	4,91±0,18^{bc}	5,03±0,15^{abc}	5,34±0,09^{a}	4,75±0,13^{c}	5,20±0,07^{ab}	5,18±0,13^{ab}	5,23±0,12^{ab}	5,30±0,08^{ab}
Ca (g/dL)	9,80±0,37	10,01±0,09	10,29±0,17	10,03±0,10	10,14±0,13	10,04±0,15	10,06±0,12	10,04±0,12
Cl (mmol/L)	97,88±1,22	98,43±0,48	98,63±0,68	99,13±0,74	100,14±0,59	100,38±0,73	98,88±0,77	99,38±0,56
Pi (mg/dl)	7,16±0,14^{c}	7,36±0,30^{bc}	7,81±0,23^{abc}	7,98±0,30^{ab}	8,03±0,26^{ab}	7,95±0,30^{ab}	8,03±0,13^{ab}	8,11±0,14^{a}
Mg (mg/dl)	1,96±0,07^{b}	1,96±0,09^{b}	2,21±0,07^{a}	2,09±0,10^{ab}	2,10±0,05^{ab}	2,19±0,03^{a}	2,16±0,03^{a}	2,18±0,04^{a}
Zn (ug/dl)	119,59±3,76^{d}	121,40±4,51^{d}	145,93±4,31^{ab}	131,28±4,54^{cd}	153,50±5,07^{a}	139,31±4,38^{bc}	148,09±1,38^{ab}	143,74±2,85^{ab}
Fe (ug/dL)	140,25±8,57^{c}	142,57±8,68^{c}	180,38±3,71^{ab}	181,38±5,40^{ab}	192,57±5,32^{a}	173,88±8,76^{ab}	183,38±2,56^{ab}	169,13±4,51^{b}
IgM (mg/Dl)	253,38±5,20	261,57±9,67	248,00±11,44	269,13±14,10	260,00±13,81	1284,69±42,67	1366,25±121,18	1487,81±59,09
IgG (mg/dl)	253,38±5,20	261,57±9,67	248,00±11,44	269,13±14,97	260,00±13,80	250,13±7,76	259,50±5,88	263,38±6,45

Aynı satırdaki farklı harfler (a,b,c,d) istatistiksel açıdan ($p<0,05$) önemlidir.

SOD enzim aktivitesi düzeyi 1. gruba göre 4, 5 ve 6. grupta yüksek ve istatistiki olarak anlamlı fark ($p<0,05$) olduğu, diğer gruplar arasında istatistiki bir fark bulunmadığı ($p>0,05$) tespit edildi (Tablo 3.3). Kontrol grubuna göre tüm incelenen gruplarda (2,3,4,5,6,7,8. gruplar) CAT, GPx, MDA ve GSH aktivitelerinde istatistiki bir fark olmadığı ($p>0,05$) belirlendi.

3.3 Kontrol ve Deneme Gruplarında Serum Oksidan/Antioksidan Değerleri (Ortalama±SE).

ANTİOKSİDAN ORTALAMA VE STANDART HATA TABLOSU								
PARAMETRE	**KONTROL (n:7) 1.grup**	**SHAME (n:7) 2.grup**	**ARI KOVANI HAVASI (n:8) 3.grup**	**PROPOLİS (n:8) 4.grup**	**ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS (n:7) 5.grup**	**SİGARA 6.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI 7.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS 8.grup**
SOD (U/ml)	15,51±1,43^{d}	15,78±0,63^{d}	17,74±0,95^{cd}	21,84±1,38^{ab}	22,88±0,97^{a}	19,46±1,82^{bc}	18,88±1,01^{bcd}	17,35±0,43^{cd}
CAT (ng/ml)	8,60±0,61	8,05±1,23	9,48±2,61	8,55±1,26	9,60±2,19	11,60±0,63	9,45±0,64	8,97±0,41
GPx(ng/ml)	24,72±2,72^{ab}	24,20±1,76^{ab}	20,02±1,68^{b}	26,10±1,86^{a}	24,65±1,83^{ab}	26,27±1,61^{a}	23,71±1,45^{ab}	24,83±1,19^{ab}
MDA (nmol/ml)	0,59±0,07ab	0,60±0,06ab	0,43±0,05b	0,45±0,07b	0,61±0,15ab	0,70±0,04a	0,53±0,02ab	0,55±0,07ab
GSH(mg/L)	450,00±19,67	457,38±15,48	439,37±7,80	455,63±14,85	434,52±14,69	436,90±11,92	458,54±18,47	457,50±15,69

Aynı satırdaki farklı harfler (a,b,c,d) istatistiksel açıdan ($p<0,05$) önemlidir.

3.3.BAL Sıvısı Parametreleri

Gamma glutamil transferaz aktivitesi düzeyi kontrol grubuna göre 3. ve 6. gruplarda istatistiki olarak anlamlı fark çıktığı ($p<0,05$), sigara grupları ele alındığında 6. Gruba göre 7. ve 8. gruplarda GGT enzim aktivitesinin düştüğü ($p<0,05$), dolayısıyla sigara gruplarına hava ve hava+propolis uygulamalarının BAL sıvısı GGT değerine olumlu katkı sağladığı belirlendi.

Alanin aminotransferaz aktivitesi düzeyi tüm gruplarda 1. gruba göre kıyaslandığında 7. ve 8. grupların anlamlı yüksek çıktığı ($p<0,05$), diğer gruplar arasında istatistiki bir fark tespit edilemediği ($p>0,05$), sigara grupları ele alındığında 6. grup ile 7. ve 8. grup arasında istatistiki fark ($p<0,05$) olduğu tespit edildi.

Alkalen fosfataz enzim aktivitesi düzeyinin kontrol grubuna göre 3. grupta yüksek ($p<0,05$), diğer gruplarda ise benzer olduğu ($p>0,05$) tespit edildi.

Kontrol grubuna göre total protein düzeyinin 7. ve 8. gruplarda düşük ($p<0,05$), sigara grupları dikkate alındığında 6. gruba göre 7. ve 8. grupların anlamlı düşük olduğu ($p<0,05$) bulundu.

Albümin değerinin kontrol grubuna göre tüm gruplar ele alındığında 8. grubun anlamlı düşük ($p<0,05$) olduğu, sigara grupları ele alındığında 8. grubun 6. gruba göre anlamlı düşük ($p<0,05$) olduğu belirlendi.

Kontrol grubuna göre Ca değerinin 4. grupta düşük ($p<0,05$), diğer gruplarda benzer olduğu ($p>0,05$) bulundu.

Pi değerinin kontrol grubuna göre 7. ve 8. gruplarda yüksek ($p<0,05$) olduğu, sigara grupları dikkate alındığında 6. gruba göre 7. ve 8. grupların anlamlı yüksek olduğu ($p<0,05$) bulundu. (Tablo 3.4).

3.4 Kontrol ve Deneme Gruplarında BAL Sıvısı Biyokimyasal Parametreleri Değerleri (Ortalama±SE).

BAL ORTALAMA VE STANDART HATA TABLOSU								
PARAMETRE	**KONTROL (n:8) 1.grup**	**SHAME (n:7) 2.grup**	**ARI KOVANI HAVASI (n:8) 3.grup**	**PROPOLİS (n:7) 4.grup**	**ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS (n:7) 5.grup**	**SİGARA (n:7) 6.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI (n:8) 7.grup**	**SİGARA+ ARI KOVANI HAVASI + PROPOLİS (n:8) 8.grup**
GGT (U/L)	3,00±0,33^{cd}	3,43±0,43^{bc}	4,88±0,99^{b}	1,43±0,20^{d}	2,71±0,68^{cd}	7,14±0,80^{a}	3,50±0,33^{bc}	3,13±0,44^{bcd}
ALT (U/L)	1,63±0,38^{c}	1,71±0,42^{c}	2,50±0,57^{bc}	1,00±0,00^{c}	1,29±0,18^{c}	1,43±0,20^{c}	4,38±0,71^{a}	3,25±0,62^{ab}
ALP (U/L)	29,62±3,87^{bc}	33,29±3,82^{ab}	43,00±5,84^{a}	20,71±4,18^{c}	30,71±4,13^{bc}	38,57±3,20^{ab}	32,75±0,98^{ab}	34,50±1,79^{ab}
Total Protein (g/dL)	2,75±0,01^{a}	2,74±0,01^{a}	2,73±0,02^{a}	2,75±0,01^{a}	2,73±0,01^{a}	2,74±0,01^{a}	2,66±0,03^{b}	2,65±0,01^{b}
ALBÜMİN (g/dL)	0,860±0,019^{abc}	0,860±0,018^{abc}	0,867±0,0070^{a}	0,856±0,001^{bc}	0,860±0,001^{ab}	0,85±0,01^{c}	0,85±0,00^{c}	0,83±0,00^{d}
Ca (mg/dL)	3,13±0,01^{a}	3,10±0,02^{ab}	3,14±0,03^{a}	3,05±0,02^{b}	3,12±0,02^{a}	3,16±0,03^{a}	3,15±0,03^{a}	3,13±0,01^{a}
Pi (mg/dL)	2,81±0,02^{c}	2,80±0,02^{c}	2,83±0,02^{c}	2,77±0,02^{c}	2,83±0,02^{c}	2,80±0,02^{c}	2,90±0,03^{b}	2,98±0,03^{a}

Aynı satırdaki farklı harfler (a,b,c,d) istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,05$).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada endemik bir tür olan Yığılca Arılarının kovan havası ve propolisinin ayrı ayrı ve kombine uygulamasının sigara içen veya içmeyen gruplarda canlı ağırlık ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla arı kovanı havası gruplarına (3, 5, 7, 8), arı kovanı havası özel tasarlanan fanlı bir aparat ile toplandı ve özel hazırlanan fiberglas kabin içine kafesleri ile koyulan wistar cinsi albino erkek ratlara solutuldu. Sigara gruplarına (6, 7, 8) ise sigaranın dumanı özel olarak tasarlanmış fiberglas kutu içine bir motor vasıtasıyla aspire edildi, rat kafeslerinin bulunduğu fiberglas kutuya verilerek ratların sigara dumanını soluması sağlandı.

Analiz sonuçlarına göre kontrol grubu ile shame grubu arasında istatistiksel olarak farkın ($p>0,05$) olmadığı belirlendi. Propolis verilen gruplarda çözündürücü olarak kullanılan etil alkolün shame grubuna gavaj iğnesi aracılığı ile uygulanmasının, değerlendirilen parametreler açısından herhangi bir biyolojik olumsuzluk göstermediği anlamına gelmektedir. Kontrol grubu ve shame grubundan elde edilen bu sonuçların, çalışmanın güvenilirliğini desteklemesi açısından önemli olduğu söylenebilir.

Kontrol grubunda elde edilen glukoz, üre, ürik asit değeri Albokhadaim (2015), trigliserit değeri Abo-Salem ve ark (2009), total kolesterol değerleri Ichi ve ark (2009), GGT enzim aktivitesi Karataş ve ark (2009), ALT enzim aktivitesi, Öztürk ve ark (2021), Kolankaya ve ark (2002), Öztürk ve ark (2021), ALP değeri, Öztürk ve ark (2021), BUN değeri Güllüoğlu ve ark (2018), kreatinin Kolankaya ve ark (2002), total protein değeri Çetin ve ark (2010) ile Kolankaya ve ark (2002), albümin, Pi, total bilirubin, Na düzeyi Öztürk ve ark (2021), K düzeyi Rabey ve ark (2017), Öztürk ve ark (2021), kalsiyum değeri Haro ve ark (2000), Cl değeri Dağ ve ark (2018)'nın verileri ile, Mg değeri Keşim ve ark (2021) ile Dağ ve ark (2018)'nın verileri ile, Zn değeri Iyanda (2013), MDA değeri Bozkurt ve ark (2012), Fe değeri Fernandez ve ark 2019 tarafından ratlarla yapılan çalışmaların kontrol gruplarının verileri ile uyumludur.

Çalışmada propolis, arı kovanı havası, sigara ve diğer kombinasyon uygulamalarının ratlarda canlı ağırlık artışı ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırıldı. Uygulama yapılan gruplarda (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) canlı

ağırlık artışında anlamlı bir farkın ($p>0,05$) olmadığı belirlendi. Ichi ve ark (2009) az oranda yağ ile beslenen ve yüksek oranda yağ ile beslenen propolis gruplarında sırasıyla % 0,5 ve % 0,05 mg/kg/gün propolis verdikleri ratlarda ve Li ve ark (2012) 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg oranında propolis verdikleri ratlarda canlı ağırlık artışında istatistiki bir fark olmadığını bildirmişlerdir. El-Nahrawy ve ark (2012) dünyada yaygın olarak kullanılan monosodyum glutamatın (MSG) böbrekteki toksik etkilerini araştırdıkları çalışmada 200 mg/kg/gün oranında propolis verdikleri erkek ratlarda çalışma süresince canlı ağırlık artışının kademeli arttığını; fakat istatistiki fark bulunmadığını, Ahmet ve ark (2017) 100mg/kg propolis ve 85 mg/kg ISO (Isoproterenol 4-[1-hydroxy-2-(isopropylamino) ethyl] benzene-1,2-diol hydrochloride) verilen ratlarda gruplar arasında canlı ağırlık artışında istatistiki fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Haro ve ark (2000) anemik sendromlarda farmakolojik olarak propolisin katkılarını gözlemleyebilmek için yaptıkları çalışmada 1g/kg/diyet propolis ekledikleri diyetle besledikleri ratlarda propolis dozu eklenen gruplarda canlı ağırlık artışında istatistiki fark $p>0,05$ görülmediğini ifade etmişlerdir. Diyabetli ratlarda propolisin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Laaroussi ve ark 2020) 100 ve 200 mg/kg/gün propolis verdikleri diyabet olmayan gruplardan kontrol grubuna göre 100 mg/kg/gün propolis verdikleri grupta canlı ağırlık artışında fark bulunmazken, 200 mg/kg/gün propolis verdikleri grupta vücut ağırlığı artışında %36,32 değişimle önemli bir azalma ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmada propolis (100mg/kg/gün) uygulamasının ratlarda canlı ağırlık artışında anlamlı bir fark elde edilememesi (Tablo 3.1), Larousse ve ark (2020) 200 mg/kg/gün propolis verdikleri gruptan farklı iken, Larousse ve ark (2020) 100 mg/kg/gün propolis verdikleri grup verileri ile ve Ichi ve ark (2009), Li ve ark (2012), El-Nahrawy ve ark (2012) ve Ahmet ve ark (2017) çalışmalarıyla benzer bulunmuştur. Farklılığın nedeni uygulanan propolisin doz farklılığından kaynaklanabileceği düşündürmektedir.

Domuzlarda yapılan çalışmada Arditea ve ark (2005), günde 7 sigara dumanına maruz bırakılan domuzlarda 5. haftadan sonra kilo alınımında yavaşlama görüldüğü; fakat istatistiki olarak gruplar arasında bir fark görülmediği, 21 gün boyunca 1,65 ug/dk hızında (deri altı nikotin peleti yerleştirilmiş) nikotin ile tedavi edilen sıçanlarda, kontrol grubuna göre benzer vücut ağırlıklarına sahip olduklarını gözlemlediklerini (Dubick ve Keen 1991), nikotinin aterojenez ve vasküler

fonksiyon üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek için, %0,5 kolesterol diyeti alan 48 tavşana 10 hafta boyunca günde 5 gün/hafta sigaraya maruz bıraktıklarında canlı ağırlık artışında önemli bir fark görülmediğini belirtmişlerdir (Sun ve ark 2001). Albino winstar ratlarda sigaranın karaciğere etkisinin araştırıldığı çalışmada (Ogenyi ve ark 2015), iki, üç ve dört hafta boyunca günde 5 adet sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (her bir sigaranın maruz kalma süresi 10±4 dakika), kontrole göre kademeli olarak anlamlı ($p<0,05$) canlı ağırlık kaybı gözlenmiştir. Kronik olarak sigara dumanına maruz kalan genç sıçanlarda probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaların fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, günde 60 dk (Katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) sigara verdikleri ratlarda 189 günün sonunda sigara dumanına maruz kalan gruplarda, maruz kalmayanlara göre ortalama vücut ağırlığının azaldığı ($p<0,05$) bildirilmiştir (Rombi ve ark 2021). KOAH hayvan modelini oluşturulan ratlarda kısa, orta ve uzun süreli yan sigara dumanına maruz kalan ratların histolojik ve patolojik etkilerinin değerlendirildiği araştırmada (Wang ve ark 2018), 24 haftalık sigara maruziyetinden sonra, sigara grubu sıçanlarının vücut ağırlığının azalma eğilimi gösterdini ve bu düşüşün 36 haftalık sigara grubunda önemli ($p<0,01$) olduğunu tespit etmişlerdir.

Sunulan çalışmada sigara gruplarının (6, 7, 8) canlı ağırlık artışını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda canlı ağırlık artışında istatistiki fark bulunmaması Arditea ve ark (2005), Dubick ve Keen (1991), Sun ve ark (2001) çalışmaları ile benzer, Ogenyi ve ark (2015), Rombi ve ark (2021), Wang ve ark (2018) yaptıkları çalışmalardan farklı bulunmuştur (Tablo 3.1). Çalışmalar arasında fark bulunmasının sebebi muhtemelen sigara kullanım süre veya miktarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Propolis kovanda deliklerin kapatılması, sterilasyonun yapılması için kullanılan reçinemsi bir maddedir. Kovandan ilk toplanan propolis ham olduğu için üzerinde işlem yapılması gereklidir. Bunun için çeşitli ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bunların içinde ham propolisin en pratik çözünme şekli %96'lık etanol içindedir. Tıbbı amaçlı kullanımda %70'lik etanolde eritilmiş çözelti kullanılır. Kimyasal analiz için kullanılacaksa %99'luk etanol kullanılmaktadır (Pietta ve ark 2002, Doğan ve Hayoğlu 2012). Etanollü propolis ekstraktı (EEP)

fenolik asitlerin ve flavonoidlerin en zengin kaynaklarından biridir. EEP ve Fenolik bileşiklerin immunomodülatör, kemopreventif ve antitümör etkileri olmak üzere birçok biyolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Sforcin 2007, Watanabe ve ark 2011). Sunulan çalışmada etanollü propolis içeriğinin daha zengin olması nedeniyle etanollü propolis kullanılmıştır. Ethanolün olumsuz etksinin yaşanmaması için, ratlara NO.A.E.L (no-observed adverse effect level) dozu olan 2,4 g/kg/gün (OECD-Cas No: 64-17-5, 2004) geçmeyecek şekilde ethanolde çözündürülerek propolis verilmiştir. Shame grubuna (2. grup) 4, 5 ve 8. gruba verilen hacim miktarınca ethonol verildikten sonra bir miktar su gavaj yolu ile verilmiş, gavaj uygulamasına dayalı ratlarda oluşabilcek negatif unsurlar için kontrollü bir uygulama gerçekleştirilmiştir. EEP kullanıldığından dolayı 2. gruba propolis (100mg/kg/gün) içeriğindeki etanol oranı kadar hesaplanarak etanol verilmiştir. Ratların her tartımda canlı ağırlığı arttıkça verilen propolis miktarı artırılmıştır. Buna paralel oranda 2. gruba verilen etanol miktarı da artırılmıştır. İncelenen biyokimyasal parametreler yönüyle kontrol grubu ile shame grubu arasında fark ($p>0,05$) çıkmamış olması, propolisin çözündürülmesinde etanol kullanımının olumsuz bir etkisinin olmadığını, aynı zamanda gavaj uygulamasının ratlarda herhangi bir olumsuzluk oluşturmadığını göstermesi açısından önemli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1).

Yeşil çay tüketen ve sigara içen bireylerin araştırıldığı çalışmada, 7 yıl süresince günde 15-20 filtre sigara tüketen bireylerde, plazma glikoz değerinin diğer gruplara göre sigara içenlerde anlamlı ($p<0,001$) yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun glukoz homeostazındaki bozulmadan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Begum ve ark 2017). 2 mg/stik nikotinli altı sigara çubuğu ve 6 mg/ml nikotinli 2 ml e-sigara likiti 25 döngü kullanılan ve yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen sıçanlarda, sigara ve e-sigara maruziyetinin metabolik parametreler üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, kontrol gruplarına göre sigara grubunda glikoz değeri anlamlı ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur (Ismail ve ark 2022). İrisinin sigara içen bireylerde etkisini araştırdıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen gruplarda glikoz değerinde istatistiki bir fark ($p>0,05$) tespit edilmemiştir (Kırel ve Alataş 2021). Kronik olarak sigara dumanına maruz kalan genç ratlarda günde 60 dk (Katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) sigara verilen gruplarda, kan şekeri değeri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun, karaciğer

hücrelerinde glikojenolizi ve glukoneogenezi aktive ederek doğrudan hiperglisemiyi indükleyen nikotinin etkisine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Rombi ve ark 2021).

Sunulan çalışmada serum glikoz değerinin kontrol grubuna göre tüm gruplar arasında fark ($p>0,05$) bulunmaması Kırel ve Alataş (2021)'ın çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Sigara grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde, 6. gruba göre 8. grupta glikoz düzeyinin anlamlı yüksek ($p<0,05$) olarak tespit edilmesi, Begum ve ark (2017), Ismail ve ark (2022), Rombi ve ark (2021) yaptıkları çalışmalar ile benzer, Kırel ve Alataş (2021)'ın yaptığı çalışmadan farklı bulunmuştur (Tablo 3.2). Farklılığın nedeni uygulanan sigara maruziyetinin süresi ve miktarının farklılığından kaynaklanabilir.

Dünyada yaygın olarak kullanılan monosodyum glutamatın (MSG) böbrekteki toksik etkilerinin araştırıldığıı çalışmada 200 mg/kg/gün oranında propolis verilen erkek ratlarda kontrol grubuna göre propolis grubunda trigliserit değerinde anlamlı ($p>0,05$) bir fark bulunmamıştır (El-Nahrawy ve ark 2012). Zeytinyağı yüklenen fareler kullanarak propolisin trigliserit absorpsiyonunu inhibe edip serum trigliseritinde bir değişikliğe neden olup olmadığının araştırıldığı çalışmada (Ichı ve ark 2009), aç bırakılan ratlara zeytinyağı (5ml/kg) uygulamasından 30 dakika önce düşük (42,5 mg/kg) ve yüksek (425 mg/kg) dozda propolis verilmiştir. Çalışmada 8 haftanın sonunda düşük dozda propolis verilen grubun serum trigliserit seviyesi, propolis uygulamasından sadece 2 saat sonra kontrol grubuna kıyasla önemli ($p<0,05$) ölçüde azaldığı, yüksek dozda propolis verilen grubun serum trigliserit düzeyinin tüm zaman noktalarında kontrol grubundan önemli ($p<0,05$) ölçüde düşük bulunmuştur. Diyabetli ratlarda propolisin etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada (Laaroussi ve ark 2020), 100 ve 200 mg/kg/gün propolis verilen diyabet olmayan grupların trigliserit değeri, kontrol grubuna göre propolis verilen grupta anlamlı ($p<0,001$) yükseldiği, 2 doz propolis verilen grupta trigliserit değerinin anlamlı ($p<0,001$) düştüğü belirtilmiştir. Alüminyum klorür ($AlCl3$) toksisitesinin ratlarda propolis kullanımı ile antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerindeki hafifletici etkisininın araştırıldığı çalışmada, Newairy ve ark (2009) kontrol grubuna göre trigliserit değerinin anlamlı ($p<0,01$) düştüğünü belirtmişlerdir. Yüksek kolesterol diyetiyle beslenen ratlarda propolisin hipolipidemik ve hipokolesterolemik etkileri izlendiğinde triasilgliserit değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek kolesterol diyetiyle beslenen ratlarda önemli ($p<0,05$) ölçüde arttığı, propolisin

yüksek kolesterol diyetlerine dahil edilmesiyle, serumdaki trigliserit değerinin anlamlı ($p<0,05$) düştüğü belirlenmiştir (Albokhadaim 2015). Erkek farelerin içme sularına çeşitli düzeylerde (10 mg, 20 mg ve 30 mg propolis/kg canlı ağırlığı/gün) propolis ilavesinin plazma lipid peroksidasyonu ve bazı metabolik, enzimatik ve lipid parametreleri üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada trigliserit değerinin anlamlı ($p<0,001$) düştüğü tespit edilmiştir (Bozkurt 2010).

Bu tez çalışmasında kontrol grubuna göre 5. grupta trigliserit değerinin anlamlı yüksek bulunması Laaroussi ve ark (2020) 100 mg/kg verilen grup ile benzer, El-Namrawy ve ark (2012), Ichı ve ark (2009), Laaroussi ve ark (2020) iki kat doz verilen grup ile, Newairy ve ark (2009), Albokhadim (2015), Bozkurt (2010)'nun çalışmalarından farklıdır (Tablo 3.2). Kolankaya ve ark (2002)'de propolisin trigliserit değerini düşürücü etkisi olduğu bildirilmiş olmasına rağmen sunulan çalışmada Laaroussi ve ark (2020)'de belirttiği gibi diğer çalışmalardan farklı bulunmasının sebebinin alınan dozun farklılığından kaynaklanabileceği gibi propolis uygulamasının yanında arı havası uygulamasının yapılmasının trigliserit değerini yükseltici etkisi olabileceğini de akıla getirmektedir. Arı kovanı havası ile ilgili canlılar üzerinde yapılmış bir çalışma olmadığı için, propolis ile yapılan çalışmalarla tartışılmaya çalışılmıştır.

Ichı ve ark (2009) ratları kolesterolsüz ve yüksek kolesterollü besin ile beslemiş ve az oranda yağ ile beslenen ve yüksek oranda yağ ile beslenen propolis gruplarına sırasıyla %0,5 ve %0,05mg/kg/gün propolis uygulamışlardır. Çalışma sonunda propolisin plazmada ve karaciğerde bulunan total kolesterol seviyelerini düşürdüğünü ve karaciğerde total kolesterolün yükselmesinin hidroksi metil glutaril-CoA (HMG-CoA) reduktaz enzimine bağlı olduğunu, propolisin HMG-CoA reduktaz enzim sentezini azaltarak kolesterol sentezini inhibe edebileceğini ifade etmişlerdir. Diyabetli ratlarda farklı dozlarda (10, 20, 100. 200, 300, 400 ve 500 mg/kg/gün) propolis verilerek yapılan birçok çalışmalarda (Laaroussi ve ark 2020, Ahmet ve ark 2017, Hassan ve ark 2017, Bozkurt 2010, Abo-Salem ve ark 2009, Fuliang ve ark 2005) propolisin total kolesterol düzeylerini istatistiksel olarak ($P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$) önemli oranda düşürdüğünü ve propolisin diyabetin neden olduğu dislipidemiyi (kan serum lipit oranı) önleyici etkisi olabileceğini (Laaroussi ve ark (2020), kardiovasküler hastalıkları önleme ve azaltma potansiyeline sahip olduğunu (Laaroussi ve ark (2020) bildirmişlerdir. Sunulan bu

çalışmada kontrol grubuna göre propolis grubunda total kolesterol değerinin düşük (P<0,05) çıkması, bir diğer ifade ile propolisin kolesterolü düşürücü etkisi Fuliang ve ark (2005), Abo-Salem ve ark (2009), Ichı ve ark(2009), Bozkurt (2010), Ahmet ve ark (2017), Hassan ve ark 2017) ve Laaroussi ve ark (2020)'nın çalışmaları ile benzer bulunmuştur (Tablo 3.2).

Wistar albino ratlarda sigara dumanına maruz bırakılan ratlara 200 mg/kg canlı ağırlığı (CA) vitamin E ve 50mg/kg CA L-NAME (N-Nitro L-Arginine Methyl Ester) intraperitoneal olarak 42 gün boyunca uygulanmış, kontrol grubuna göre sigara dumanı grubunda kolesterol düzeyinde anlamlı (p<0,05) bir artış gözlendiği (Akyüz ve ark 2018), Sprague Dawley ratlara propolis (200 ve 300 mg/kg, p.o.), nikotin (10 mg/kg, i.p) uygulandığında nikotin grubunda serum total kolesterol değerinde önemli (p=0,001) bir artış olduğu propolis ekstraktının nikotin ile birlikte uygulanmasının total kolesterolü azalttığı ve propolisin karaciğer hasarını azaltmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Khaled ve ark. 2022). Propolis ekstraktları verilen ve Sidestream (pasif içici) sigara dumanına (SCS) maruz kalan erkek Wistar ratlarda (Rattus norvegicus) sigara grubunda kolesterol değerinde önemli (p<0,05) bir artış gözlenmiş, propolis özü verilen grupta kan total kolesterol düzeyinin anlamlı (p<0,05) düştüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak propolis ekstraktının, Sidestream Sigara dumanına maruz kalan erkek Wistar ratların toplam kolesterol seviyelerini düşürebileceği belirtilmiştir (Wardani ve ark 2016). Fare serumunda alkol, pasif içicilik ve alkol+pasif içiciliğin belirli biyokimyasal değişkenler üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada (Altınışık ve ark 2002), 1., 2. ve sonraki 4 hafta boyunca 4, 8 ve 12 sigara kullanıldığında sigaraya maruz kalan grupta total kolesterol değeri erkek farelerde kontrollerden anlamlı (p<0,05) yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen ratlarda sigara ve e-sigara maruziyetinin etkisi olarak metabolik parametrelerin değerlendirildiği çalışmada (Ismail ve ark 2022) (2 mg/stik nikotinli altı sigara çubuğu ve 6 mg/ml nikotinli 2 ml e-sigara likiti 25 döngü kullanıldı), kontrol gruplarına göre sigara grubunda total kolesterol değeri anlamlı (p<0,001) yüksek bulunmuştur. Kronik olarak sigara dumanına maruz kalan genç ratlarda probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaların fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirdikleri çalışmada (Rombi ve ark 2021) günde 60 dk (Katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, , nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) sigara verdikleri 189 günün sonunda sigara dumanına maruz

kalan gruplarda, total kolesterol seviyesi, diğer gruplara göre yüksek ve anlamlı ($p<0,05$) olduğu bildirilmiştir. Genç bireylerde sigara kullanımının lipit parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada (Aparcı ve ark 2009), günde 1-3 adet ve ½ paket sigara kullanan bireylerde total kolesterol değerinin anlamlı düştüğü ($p=0,02<0,05$), günde 1 paket sigara içenlerde ise total kolesterol değerinin yükseldiği, dolayısı ile sigara kullanımında total kolesterol değerinin doza bağlı değişebileceği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada total kolesterol değerinin kontrol grubuna göre 6. grupta anlamlı düşük bulunması Aparcı ve ark (2009) ile benzer, Akyüz ve ark (2018), Khaled ve ark (2022) ve Wardani ve ark (2016) sigara verilen grup, Altınışık ve ark (2002), Ismail ve ark (2022), Rombi ve ark (2021)'nın çalışmalarından farklı olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.2). Total kolesterol değerinin kontrol grubuna göre 8. grupta anlamlı düşük belirlenmesi Aparcı ve ark (2009), Khaled ve ark (2022) ve Wardani ve ark (2016) sigara+propolis verilen grup ile benzer, Akyüz ve ark (2018), Altınışık ve ark (2002), Ismail ve ark (2022), Rombi ve ark (2021)'nın çalışmalarından farklı bulunmuştur (Tablo 3.2). Sunulan çalışmada diğer çalışmaların aksine sigara grubunda (6. grup) total kolesterol değerinin düşük bulunması sigara maruziyetinin süre ve doz farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kontrol grubuna göre 8. grupta total kolesterol değerinin düşük bulunması Khaled ve ark (2022) ve Wardani ve ark (2016)'nın propolis verilen grup verileri ile benzer bulunmuştur. Bu benzerliğin sebebi Wardani ve ark (2016)'da belirttiği gibi propolisin kolesterolü düşürücü etkisinden kaynaklanabileceği, propolis yanında arı kovanı havası uygulaması kolesterolün düşürülmeside de propolis etkisini artırmış olabileceğini akla getirmektedir.

Farklı periyotlarda pasif sigara maruziyetinin erkek farelerin kan ve organlarındaki bazı fizyolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini araştırdıkları çalışmada (Al-Attar ve Jihad 2013), kontrol grubuna göre sigara içen gruplarda AST enzim aktivitesinde önemli ($p<0,05$) bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Yeşil çay tüketen ve sigara içenler üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada (7 yıl boyunca günde 15-20 filtre sigara tüketen bireyler), plazma AST aktivitesi diğer gruplara göre sigara içenlerde anlamlı ($p<0,001$**)** yüksek bulunmuştur (Begum ve ark 2017). Yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen sıçanlarda sigara ve e-sigara maruziyetinin etkisi olarak metabolik parametreleri değerlendirilmiş (2 mg/stik nikotinli altı sigara

çubuğu ve 6 mg/ml nikotinli 2 ml e-sigara likiti 25 döngü kullanılmış), kontrol gruplarına göre sigara grubunda AST aktivitesinde önemli ($p<0,01$) bir artış olduğu bildirilmiştir (Ismail ve ark 2022). Albino winstar ratlarda sigaranın karaciğere etkisi araştırılmış, iki, üç ve dört hafta boyunca günde 5 adet sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (her bir sigaranın maruz kalma süresi 10±4 dakika), kontrol ve test grupları arasında AST aktivitesinde önemli bir artış ($P=0,000$) olduğu tespit edilmiştir (Ogenyi ve ark 2015). Kronik olarak sigara dumanına maruz kalan genç sıçanlarda probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaların fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirdikleri çalışmada (Rombi ve ark 2021), günde 60 dak. (katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, , nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) sigara verilmiş, 189 günün sonunda sigara dumanına maruz kalan gruplarda diğer gruplara göre, AST enzim aktivitesinin önemli ölçüde arttığı ($P<0,05$) bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre AST enzim aktivitesinin sigara gruplarından 6. ve 7. grupta anlamsız ($p>0,05$) ve 8. grupta anlamlı yüksek ($p<0,05$) çıkması Al-Attar ve Jihad (2013), Altınışık ve ark (2002), Begüm ve ark (2017), Ismail ve ark (2022), Ogenyi ve ark (2015), Rombi ve ark (2021) yaptıkları çalışmalara benzer bulunmuştur (Tablo 3.2). Sigara uygulamasını müteakiben arı kovanı havası +propolis uygulamasının yapılması serum AST enzim aktivitesini daha da artırıcı etki yaptığı görülmektedir.

Erkek farelerin kan ve organlarındaki bazı fizyolojik ve biyokimyasal parametrelere, farklı periyotlarda pasif sigara maruziyetinin etkisinin araştırıldığı çalışmada (Al-Attar ve Jihad 2013), kontrol grubuna göre sigara içen gruplarda ALT enzim aktivitesinde önemli bir artış ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Sigara tüketen (7 yıldır günde 15-20 filtre sigara tüketen bireylerde) bireylerde, yeşil çay tüketiminin etkisi araştırılmış, sigara içen bireylerin plazma ALT aktiviteleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur (Begum ve ark 2017). Sigara ve e-sigara (2 mg/stik nikotinli altı sigara çubuğu ve 6 mg/ml nikotinli 2 ml e-sigara likiti 25 döngü kullanılmış) maruziyetinin yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen sıçanlarda, kontrol grubuna göre sigara grubunda ALT aktivitesinde önemli bir artış ($p<0,01$) tespit edilmiştir (Ismail ve ark 2022). Albino wistar ratlarda sigaranın karaciğere etkisi araştırılmış, iki, üç ve dört hafta boyunca günde 5 adet sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (her bir sigaranın maruz kalma süresi 10±4 dakika, her sigaranın

yakılması arasında bir saat ara verilmiş), kontrol ve test grupları arasında ALT aktivitesinde önemli (P=0,000) bir artış gözlenmiştir (Ogenyi ve ark 2015). Genç ratlarda kronik sigara dumanına maruz kalan, probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaları tüketen bireylerin vücutlarındaki fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirdikleri çalışmada (Rombi ve ark 2021), 189 gün boyunca günde 60 dk sigara (katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) verdikleri sigara grubunda önemli ölçüde ALT enzim aktivitesinin arttığı ($P<0,05$) bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada ALT enzim aktivitesi yönüyle kontrol grubuna göre tüm gruplarda istatistiki bir fark ($p>0,05$) gözlenmemiştir. Her ne kadar sigara grubu (6. grup) ALT enzim aktivitesinde bir artış görülmemekle birlikte, sigara grupları incelendiğinde ise 6. gruba göre 7 ve 8. grupta ALT enzim aktivitesinde anlamlı ($p<0,05$) yüksek olarak belirlenmesi, Al-Attar ve Jihad (2013), Begüm ve ark (2017), Ismail ve ark (2022), Ogenyi ve ark (2015), Rombi ve ark (2021)'nın sundukları çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Tablo 3.2). Önceki çalışmalardan farklı olarak 6. grupta ALT enzim aktivitesi düzeyinin yüksek çıkmamasının nedeni, uygulanan sigara maruziyeti farklılıklarından kaynaklanabileceği söylenebilir. Sigara gruplarına ilave arı kovanı havası ve arı kovanı havası+propolis uygulamasının ALT enzim aktivitesini artırıcı (kontrol değerlerine yakın) etki yaptığı görülmüştür.

Karaciğerin en önemli özelliklerinden biri amonyak ve azotu üreye çevirmektir. Daha önce yapılan ve farklı dozlarda uygulanan propolisin Laaroussi ve ark (2020) ($p<0,001$) (100mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün), Rabey ve ark. (2017) (%20 w/w/gün) ($p<0,001$), Hassan ve ark (2017) (200, 300, 400 ve 500 mg/kg/gün) ($p<0,05$), Newairy ve ark (2009) (50 mg/kg/gün) ($p<005$), Abo-Salem ve ark (2009) (100/200/300 mg/kg/gün) ($p<0,05$), Bhadauria ve ark (2008) (50, 100, 200, 400 mg/kg/gün) ($p<0,01$) kontrol grubuna göre propolis grubunda BUN (Blood urea nitrogen), kreatinin ve ürik asit düzeylerinin değişen önem ($P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$) düzeylerinde düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bununla birlikte Albokhadaim (2015) (%2 mg/kg/gün) propolis ve Özen ve ark (2004) (10 $\mu mol/kg^{-1}$/ gün (CAPE) kafeik asit fenil ester bileşiği (CAPE, propolis içinde bulunan bir bileşiktir), vererek yaptıkları çalışmaların sonucunda, BUN, ürik asit ve kreatinin değerlerinde istatistiki fark olmadığını ($p>0,05$) ifade etmişlerdir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre 3, 4, 5. gruplarda BUN düzeyinin düşük ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Bulunan bu

sonuç Bhadauria ve ark (2008), Abo-Salem ve ark (2009), Newairy ve ark (2009), Hassan ve ark (2017), Rabey ve ark (2017), Laaroussi ve ark 2020 tarafından gerçekleştirilen çalışmalarla benzer, Özen ve ark (2004) ve Albokhadaim (2015)'in çalışmalarından farklı bulunmuştur (Tablo 3.2). Ayrıca sunulan çalışmada ürik asit ve kreatinin değerlerinde anlamlı istatistiki fark ($p>0,05$) bulunmaması Albokhadaim (2015) ve Özen ve ark (2004) ile benzer bulunurken, birçok çalışmada kreatinin (Abo-Salem ve ark 2009, Hassan ve ark 2017, Hassan ve ark 2020 ve Newairy ve ark 2009), ürik asit (Hassan ve ark 2017, Bhadauria ve ark 2008, Hassan ve ark (2020) ve Rabey ve ark 2017) değerlerinde düşme şeklindeki verilerle farklı bulunmuştur (Tablo 3.2). Bu parametrelerdeki farklılıkların nedeni propolis içeriği, veriliş şekli, doz ve süre farklılıklarından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Sigara, bir tütün bitkisinin yapraklarından elde edilen ve birçok kişi tarafından rahatlatıcı olduğuna inanılan bir maddedir. Sigara bileşenlerinin oksidatif strese maruz kalma nedeniyle böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (Akyüz ve ark 2018). Sigaraya maruz kalmanın rat böbrekleri üzerindeki etkilerini ve E vitamini ile L-NAME (N-Nitro L-Arginine Methyl Ester)'in koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada, özel kafeslerde inhalasyon yoluyla sigara dumanına maruz bırakılmış ratlara 42 gün süreyle 200 mg/kg BW Vitamin E ve/veya 50 mg/kg BW L-NAME intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sigaraya maruz kalan sıçanlarda serum BUN değerinin önemli ($p<0,05$) ölçüde arttığı bildirilmiştir (Akyüz ve ark 2018). Sigara dumanına maruz kalan ratların böbrek dokularında histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin ve bu değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil esterin (CAPE) olası koruyucu etkileri araştırılmış ve tek başına sigara dumanına maruz kalan sıçanların BUN düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,05$) olduğu (Pekmez ve ark 2010), sigara içmenin tam kan sayımı (CBC) ve kan basıncı, kalp hızı ve kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinin dahil böbrek fonksiyon testinden oluşan bazı hematolojik test profilleri üzerindeki etkisi araştırılmış, BUN değerinin 20-49 yaş arası sigara içenlerde aynı yaştaki sigara içmeyenlere göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek olduğu (Al-Temimi 2017), Bangkok, Tayland'daki banliyö ve kentsel yerleşim bölgelerinde sigara içenler ve içmeyenler arasında Alfa-2-makroglobulin (A2M), albümin, total protein ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzeyleri ile vücut kitle indeksi (BMI) ölçümleri yapılmış, sigara içenlerde içmeyenlere göre BUN değerinin anlamlı

(p<0,05) derecede yüksek olduğu (Suriyapom ve ark 2007), kronik sigara dumanına maruz kalan genç sıçanlarda probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaların fizyolojik ve biyokimyasal etkilerinin değerlendirildiği çalışmada (Rombi ve ark 2021) 189 gün, günde 60 dk (Katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, , nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/ sigara) sigara verilen gruplarda, ortalama serum üre düzeyi diğer gruplara göre anlamlı (p<0,05) derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Dişi Sprague-Dawley ırkı farelerin diyetine eklenen günlük PE (propolis extract) dozu 1,05 mg/kg BW/gün verildiğinde kontrol grubuna göre propolis grubunda BUN değeri anlamlı (p<0,001) düşük bulunmuştur (Gal ve ark 2020). Ratlarda 300 ve 600 mg/kg vücut ağırlığında Nijerya arı propolisinin metanol ekstraktının zararlı özelliğini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada (Shittu ve ark 2015) kontrol grubuna göre propolis verilen grupta BUN değerinin önemli (P<0,05) ölçüde azaldığı bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada BUN değerinin sigara gruplarında (6, 7, 8), kontrol grubuna göre istatistiki olarak düşük (p<0,05), sigara grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise 6. gruba göre 7 ve 8. grubun BUN değerinin istatistiki olarak düşük (p<0,05) bulunması, Akyüz ve ark (2018), Pekmez ve ark (2010), Al-Temimi (2017), Suriyapom ve ark (2007), Rombi ve ark (2021)'nın yaptıkları çalışmalardan farklı, Gal ve ark (2020), Shittu ve ark (2015)'te yaptıkları çalışmaya benzer olduğu görülmüştür (Tablo 3.2). Sunulan çalışmada elde edilen verilerin sonuçlarının diğer çalışmadan farklı çıkmasının sebebi, uygulama süresi ve uygulanan sigara miktarının farklı olmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Sigaranın BUN değerini düşürücü etki yaptığı, propolis ve arı kovanı havası uygulamalarının sigaranın BUN değerini düşürücü etkisini desteklediği görülmektedir.

Ayakta tedavi hizmetine başvuran 20-30 yaş arası sağlıklı 110 hasta ile yapılan çalışmada (Abdul-Razaq ve Ahmed 2013) gönüllüler sigara kullanımına göre, çok içen grup (40 kişi), orta derecede içen grup (30 kişi) ve içmeyen grup (kontrol grubu) (40 kişi) olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve serum total proteini sigara içmeyenlere kıyasla ağır sigara içenlerde önemli (p<0,05) ölçüde daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Kronik olarak sigara dumanına maruz kalan genç sıçanlarda probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler gibi fonksiyonel gıdaların fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirdikleri çalışmada (Rombi ve ark 2021) günde 60 dk (Katran 10,2 ± 0,1 mg/sigara, nikotin 0,8 ± 0,0 mg/ sigara ve CO 10,1 ± 0,1 mg/

sigara) sigara verdikleri 189 günün sonunda sigara dumanına maruz kalan gruplarda, serum total protein ortalama değerleri, kontrol grubuna kıyasla sigara grubunda daha düşük ($P<0,05$) olarak tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Nijerya arı propolisinin metanol ekstraktının zararlı özelliğini belirlemek amacıyla 300 ve 600 mg/kg propolis verilen ratlarda propolisin toplam protein değerini önemli ($P< 0,05$) ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Shittu ve ark 2015).

Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre total protein değerinin 7. grupta anlamsız ($p>0,05$) ve 8. grupta ise anlamlı ($p<0,05$) düşük bulunması, Abdul-Razaq ve Ahmet (2013), Rombi ve ark (2021), Shittu ve ark (2015)'nın bildirdikleri bulgular ile benzerdir (Tablo 3.2).

Makro elementler ve iz elemetlerin insan beslenmesinde önemli yerleri vardır. Birçok mineral kas, kemik, sinir dokusu yapısına katılır. Ayrıca enzim, hormon, oksijen taşıyıcı hemoglobin gibi birçok molekülün de yapısında bulunur. Makrobesinler ve mikrobesinler arasındaki ayrım hala tartışılıyor olsada insanlar için gerekli en az 23 element varlığı ifade edilir. Bunlardan makroelementler: Na, K, Mg, Ca, Cl, P, S ve mikroelementler: Mn, Fe, Cu, Zn, Se, Co, Mo, I'dur. Minerallerin eksik veya fazla alınması ciddi sağlık problemlerine neden olabilir (Matuszewska ve ark 2021). Propolis ve polende en yaygın olarak bulunan elemetler; K, P, Mg, Al, Ca, Na, Mn, Cu, Zn, Cl, S ve Si dir. En az konstarasyonda görülen elementler ise Pb, Hg, Co, As ve Cd'dir (Aksoy ve ark 2017, Altunatmaz ve ark 2017, Hodel ve ark 2020, Tutun ve ark 2022). Tutun ve ark (2022)'de Türkiye'de gezici arıcılık yapılan bölgelerden toplanan yerli propolis ve polen örneklerinde toksik elementlerin varlığını araştırdıkları çalışmada, en çok bulunan elementin Fe olduğu, Fe'in yanında sırasıyla Al, Zn, Mn ve Sn elemtlerinin değerlerinin de yüksek olduğu ifade edilmiştir. Demir, alüminyum ve çinko elementlerinin ise propoliste polene göre sırasıyla 8, 7 ve 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Türkiye polen ve propolisin Fe, Zn ve Mn elementlerince zengin olduğu belirtilmiştir. Matuszewska ve ark (2021) tarafından Türkiye'de gezici arıcılık yapılan bölgelerden toplanan arı ürünleri (polen, propolis, arı sütü) içerisindeki mineral madde değerleri araştırılmış ve propoliste en yüksek bulunan makroelementler K, Ca, S ve en düşük içeriğe sahip makroelementin Na olduğu ifade edilmiştir. Mikroelementler içinde en yüksek değer Zn, ikinci Fe, üçüncü Mn olduğu ve propolisin içeriğinin aydan aya veya yıldan yıla değişebileceği de bildirilmiştir. Çetin ve ark (2010) dişi ratlarda propolisin (100

mg/kg/gün) hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, propolis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında propolisin Pi, Ca ve Mg değerlerini etkilemediğini ortaya koymuşlardır**.** Haro ve ark (2000) anemik sendromlarda farmakolojik olarak propolisin katkılarını gözlemleyebilmek için yaptıkları çalışmada 1g/kg/diyet propolis ekledikleri diyetle besledikleri ratlarda Fe, Ca, Pi, Mg elemetlerine etkilerini araştırdıkları çalışma sonucunda, propolisin Fe emilimini %43 artırdığını ve Fe emilimindeki bu gelişme standart diyet verilen ratlara göre serum Fe değerinin artışı ve eritrosit miktarının artışıyla birlikte eritrosit rejenerasyon yeteneğinin artması ile açıklamışlardır. Tamamlanan bu tez çalışmasında 3. grupta Na, K, Mg, Zn ve Fe düzeyleri, 4. grupta Pi ve Fe düzeyleri ve 5. grupta ise Pi, Zn ve Fe düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunmuştur. Haro ve ark (2000) ve Çetin ve ark (2010) propolisin Pi düzeylerini etkilemediği yönündeki bildiriminden farklı olarak, bu çalışmada hem 4. grup hem de 5. grupta Pi değerinin anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulunması propolisin içeriğinin farklılığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Matuszewska ve ark (2021) tarafından propolisde en yüksek değerin Zn ve ikinci olarak da Fe elementinin bulunduğunu belirtilmiş olmasına rağmen, 4. grupta Fe düzeyleri yüksek ($p<0,05$) çıkarken, Zn düzeyindeki artışın (arı kovanı havası ve arı kovanı havası+propolis grubundaki gibi) istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. 4. grupta Fe düzeylerinin yüksek çıkması, Haro ve ark (2000) propolisin Fe emilimini artırdığı ve Tutun ve ark (2022) Fe elementinin propoliste polene göre 8 kat daha fazla olduğu yönündeki bildirimleri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bununla birlikte 3. grup ve 5. grupta Zn ve Fe düzeylerinin yüksek çıkması, özellikle Zn yönüyle arı kovanı havasının propolise göre daha etkili olabileceği açısından dikkat çekicidir.

Sunulan bu çalışmada arı kovanı havası ve sigara+arı kovanı havası verilen grupta, kontrol grubuna göre kan Na, Mg, Zn ve Fe düzeyleri istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) ve yüksek, sigara+arı kovanı havası+propolis grubunda Pi, Mg, Zn, Fe düzeyleri istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) ve yüksek olarak bulundu (Tablo 3.2). Her ne kadar arı kovanı havası grubu ile arı kovanı havası + propolis grubunda önemli çıkan parametreler, propolis içeriği yönü ile tartışılmaya çalışılmışsa da, ratlarda arı kovanı havası verilerek yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanılamadığı

ve bu çalışmanın ilk çalışma olması nedeniyle, arı kovanı havasına ait parametrelerin tam olarak tartışılması mümkün olmamıştır.

Elektrolit ve mineraller çoğu hücresel aktivitede yer alır ve metabolizmada önemli bir rol üstlenir. Kronik sigara içicilerinde elektrolit değişiminin serum lipid profili ve enzimler üzerindeki etkisini anlamak için yapılan çalışmada (günde 8-12 sigara içen ve Hindistan yöresel yemeklerini tüketen erkek gönüller kullanılmış), serum Na, Cl düzeylerinde anlamlı ($p>0,05$) bir değişiklik gözlenmemiş, kronik sigara içenlerde K, Fe, Ca ve Pi kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) artış olduğu belirlenmiştir (Padmavathi ve ark 2009). Kronik sigara içenlerde serum demir ve kırmızı hücre hemoglobin konsantrasyonlarının kontrol grubuna kıyasla arttığı aktarılmıştır. Doku hipoksisi, akciğer yoluyla kan dolaşımının yetersiz oksijenlenmesine yol açtığından, eritrositoza ve bunun sonucunda eritropoietin üretiminin artmasına neden olmuştur. Eritropoietin, eritropiozu arttırmıştır ve kırmızı hücre kütlesini normal seviyenin üzerine çıkartmıştır. Artan toplam kırmızı kan hücresi kütle sayısı, normal dönüşüm sürecinde yok edilen kırmızı kan hücrelerinin sayısını artırmıştır ve ardından aşırı demir yükünü arttırmıştır. Son olarak parankimal hücrelerde aşırı demir birikimine yol açarak hepatosellüler karaciğer hasarına neden olmuştur. Aşırı demir yükü, hem akut hem de kronik koşullarda çok geniş bir inflamasyon spektrumunda süperoksidin üretim üzerindeki zararlı etkisini arttırmış olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, kronik oksidatif stres, demir alımını ve depolanmasını düzenlemiş, kendi kendine devam eden ve sürekli artan sitotoksik ve mutajenik olaylar sarmalına yol açmış olabilir. Kronik sigara içimi, doku ve organların membran geçirgenlik özelliklerinde uyarıları indüklemiş olabilir, bu da sinyal iletiminde ve elektrolit dengesizliğinde değişikliklere neden olmuş olabilir şeklinde açıklanmıştır (Padmavathi ve ark 2009). Sigara dumanının eser element metabolizmasını değiştirme mekanizmalarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada (Dubick ve Keen 1991), 66 + 8 paket/y (ortalama • S.D.) sigara tüketen bireylerde ve Spraque Dawey ırkı erkek ratlara nikotin peletleri implante edilerek yapılan (Innovative Products of America, Toledo, OH; 50 bez/pellet) deneyde, serum Cu ve Zn konsantrasyonları sigara içenlerde içmeyenlere göre sırasıyla %35 ve %33 daha yüksek ($p < 0,05$) bulunmuştur. Buna karşılık Fe, Ca ve Mg konsantrasyonları iki grup arasında önemli ($p>0,05$) ölçüde farklı olmadığı belirtilmiştir. Alkol ve pasif içiciliğin fare serumunda biyokimyasal değişkenler üzerindeki etkilerini araştıran

çalışmada (Altınışık ve ark 2002) sırasıyla 1., 2. ve sonraki 4 hafta boyunca 4, 8 ve 12 sigara kullanılmış ve sigaraya maruz kalan grupta kontrol grubuna göre Na düzeyinin anlamlı ($p<0,001$) düşük olduğu bulunmuştur. Yeşil çay tüketiminin sigara içenler üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada (Begum ve ark 2017) (7 yıldır günde 15-20 filtre sigara tüketen bireylerde), sigara içen bireylerde Ca, P, K, Na ve Cl düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı ($p<0,001$) arttığı belirtilmiştir.

Sunulan çalışmada Na değerinin kontrol grubuna göre 6 ve 7. grupta anlamlı yüksek ($p<0,05$) bulunması Begum ve ark (2017)'nın elde ettikleri verilere benzer, Padmavathi ve ark (2009) ve Altınışık ve ark (2002) verilerinden farklıdır. Sigara grupları arasında ise 6. gruba göre 8. grubun anlamlı ($p<0,05$) düşük bulunması sigara maruziyeti sonrası arı kovanı havası+propolis uygulamasının Na değerini düşürdüğünü göstermiştir. Pi, Mg, Zn ve Fe değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre 6, 7, ve 8. grupta istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunmuştur. İnorganik fosfat (Pi) değerinin anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunması Patmavathi ve ark (2009) ve Begum ve ark (2017) ile benzer, Mg değerinin anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunması Dubick ve Keen (1991) araştırmasından farklı bulunmuştur. Çinko değerinin anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunması Dubick ve Keen (1991) ile benzer, Fe değerinin anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulunması Patmavathi ve ark (2009) ile benzer, Dubick ve Keen (1991)'den farklı olduğu belirlenmiştir. Arı kovanı havası ve propolis uygulamalarının sigara içen gruplarda mineral değerini genel olarak artırdığı görülmüştür. Bu artışın arı kovanı havası ile ilgili veri olmadığından propolis kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Glutasyon peroksidaz (GPx), SOD ve CAT serbest radikallere karşı hücrede temel savunma hattında görev alan enzimatik antioksidanlardır. Süperoksit dismutaz, 2 süperoksit radikalinin (O^{-2}) moleküler oksijene ($O_{1/2}$) ve hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunu katalize ederek oksidatif strese karşı antioksidan sistemdeki savunma mekanizmasının birincil basamağını oluşturur (Attia ve ark 2012). Fuliang ve ark (2005) propolisin etanollü (EEP) ve su (WSD) ekstraktranın Diabetus Mellituslu ratlarda 100 mg/kg/gün oranında verilmesinin SOD serum değerini artırdığını ($p<0,01$) ve lipid peroksidasyonunun azalmasına yol açtığını bildirmişlerdir. Padmavathi ve ark (2006) yaptığı çalışmada 30 gün boyunca ethanollü 50 mg/kg /gün propolis ile tedavi edilen meme kanserli hayvanlarda kontrol grubuna göre propolis ile tedavi edilen grupta SOD aktivitesinin anlamlı

($p<0,001$) yükseldiği tespit etmişlerdir. Jasprica ve ark (2007) sağlıklı erkek ve kadınlarda yaptıkları çalışmada, erkek grupta 30 günlük propolis tedavisinden sonra SOD aktivitesinde %20,9'luk bir artışın istatistiki olarak anlamlı ($p=0,010$) olduğunu belirlemişlerdir. Dişilerde yapılan propolis tedavisinde parametrelerin hiçbirinde değişiklik görülmediği ve propolisin etkisinin hem zamana hem de cinsiyete bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır. Erarslan ve ark (2008) ratlarda propolisin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada, 250 mg/kg c.a. oranında verdikleri propolisin SOD aktivitesinde propolis ve kontrol grubu arasında önemli bir fark ($p>0,05$) oluşturmadığını ve propolisin içeriğinin farklı olması, maruz kalınan süre ve dozun farklı olması etkisini değiştirebileceğini bildirmişlerdir. Ahmet ve ark (2017) yaptığı çalışmada 100 mg/kg/gün propolis verdikleri wister erkek ratlarda kontrol grubuna göre anlamsız yükselme ($p>0,05$) olduğunu belirlemişlerdir. Hassan ve ark (2017) yaptığı çalışmada 4 hafta boyunca sırasıyla 200, 300, 400 ve 500 mg/kg/gün Suudi propolisi verilen grupların hepsinde SOD enzim aktivitesindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğunu belirlemişlerdir. Yangi ve ark (2018) 30mg/kg/gün ve 90mg/kg/gün oranında propolisin SOD enzim aktivitesindeki artışın istatistiksel olarak önemli ($p>0,05$) olmadığını bildirmişlerdir. Briboum ve ark (2018) Cezayir propolisinin akciğer kanserinde antitümör ve koruyuculuk etkisini araştırdıkları çalışma sonucunda, kontrol grubuna göre benzo(a)piren uygulanan grupta düşen SOD aktivitesinin propolis ile ön muamele yapılan grupta anlamlı ($p<0,01$) yükseldiğini ifade etmişlerdir. Abo-Salem ve ark (2009)'da 60 mg/kg c.a. dozunda üç üst üste streptozotocin (STZ) enjekete edilerek diyabet yapılmış ratlara 100, 200, 300 mg/kg bw etanollü propolis (EEP) verdikleri çalışmada, diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre böbrek dokusunda SOD aktivitesinde azalma gözlenirken, diyabetik ratların propolis (200 ve 300 mg/kg) ile tedavisi bu parametreyi önemli ölçüde ($p<0,05$) iyileştirdiğini tespit etmişlerdir.

Sunulan çalışmada 4. ve 5. gruplarda SOD enzim aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,05$) bulundu. Dolayısıyla bu çalışmada 4. ve 5. gruplarda serum SOD enzim aktivitelerinde artış görülmesi, Fuliang ve ark (2005), Jasprica ve ark (2007), Briboum ve ark (2018), Padmavathi ve ark (2006) ve Hassan ve ark (2017) yaptıkları çalışmalar ile benzer bulunmuştur (Tablo 3.3). SOD aktivitesinin propolis çalışmalarında farklı bulunması kullanılan propolisin içeriği ile uygulama süresinin ve dozlarının farklı olmasından kaynaklanabilir (Erarslan ve ark 2008). Ayrıca

kontrol grubuna göre propolis grubunda (4. grup) SOD enzim aktivitesinin yüksek çıkması, propolisin doğrudan antioksidan etkisiyle süperoksit radikalini etkisiz hale getirerek SOD kullanımının relatif olarak engellemesine, 5. grupta SOD enzim aktivitesinin yüksek çıkması ise hem yukarıda açıklanan nedenle hem de bu grupta (5. grup) Zn düzeylerinin yüksek olmasına bağlı olarak SOD enzim sentezinin uyarılmış olmasına bağlı olabileceği söylenebilir.

Sigara dumanına maruz kalan tavşanların hipokampüsünde kafeik asit fenetil esterin (CAPE) nöroprotektif etkileri araştırılmış ve sigara grubunda diğer gruplara göre SOD enzim aktivitesinin anlamlı ($p<0,05$) azaldığı belirlenmiştir (Eser ve ark 2007). Ratlarda nikotin kaynaklı akciğer ve karaciğer hasarına karşı propolis ekstraktının koruyucu potansiyelinin araştırıldığı çalışmada propolis (200 ve 300 mg/kg), nikotin (10 mg/kg) uygulaması sonucu düşük veya yüksek dozlarda propolis alan gruplarda doza bağımlı bir şekilde SOD aktivitesinde önemli ($p<0,001$) bir yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Bu bulgular, propolisin, akciğer ve karaciğer hasarını önlemek için sigara içenler arasında kullanılabilecek umut verici bir araç olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (Khaled ve ark 2022). Sigara dumanına maruz kalan sıçanların karaciğerlerindeki histolojik ve biyokimyasal değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil esterin (CAPE) etkilerinin araştırıldığı çalışmada, sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda antioksidan enzimlerden olan SOD enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) derecede yüksek olduğu (Pekmez ve ark 2007), e-sigaranın etkilerinin araştırıldığı çalışmada sigara içen grupta, kontrol ve e-sigara gruplarına göre anlamlı ($p<0,05$) yüksek SOD aktivitesi belirlenmiştir (Doğan ve ark 2022). KOAH hayvan modeli oluşturulan ratlarda kısa, orta ve uzun süreli pasif sigara dumanına maruz kalmanın ratlardaki etkileri değerlendirilmiş, SOD başlangıçta azalmış ve ardından son zaman noktasında artmış; 36. haftada en düşük ($p<0,01$) seviyelerine ulaştığı bildirilmiştir**.** Süperoksit dismutaz aktivitesinin doku hasarının derecesini temsil edebilen hücrelerdeki oksiradikallerin uzaklaştırılmasından sorumlu olduğu belirtilmiştir (Wang ve ark 2018).

Sunulan çalışmada sigara grubunda SOD aktivitesinin anlamlı ($p<0,05$) yüksek çıkması Khaled ve ark (2022) , Pekmez ve ark (2007) ve Doğan ve ark (2022)'nın sonuçları ile benzer bulunurken, SOD aktivitesinin anlamlı yüksek çıkması Eser ve ark (2007) ve Wang ve ark (2018)'nın sonuçlarından farklı bulunmuştur (Tablo 3.3).

Bu tez çalışmasında yapılan hiçbir uygulamanın sistemik oksitatif strese neden olmadığı ancak propolis, arı kovanı havası+propolis ve sigara uygulamalarının SOD aktivitesinin yükselttiği, sigara gruplarının SOD aktivitesinin artışının muhtemel sebebinin minimal oksitatif stresten (hasar yapmayacak kadar uyarı) olabileceği; bununla birlikte propolis, arı kovanı havası+propolis, grupları arasında muhtemel nedenin enzim sentezine katkısından kaynaklanabileceği, sigara uygulamasına ilave yapılan diğer uygulamaların (7 ve 8. grup) enzim aktivitesi düzeyini kontrol grubuna yaklaştırdığı, bunun muhtemel sebebinin, her iki uygulamanın (7 ve 8. grup) antioksidan etkisinden kaynaklanabileceği ifade edilebilir.

Bronkoalveoler sıvıda kontrol grubuna göre GGT ve ALP enzim aktivitesi düzeylerinin arı kovanı havası uygulanan grupta arttığı ($p<0,05$), Ca değerinin propolis grubunda düştüğü ($p<0,05$), sigara grubunda GGT enzim aktivitesinin arttığı ($p<0,05$), sigara+arı kovanı havası grubunda (7. grup) ALT aktivitesi ve Pi değerinin arttığı ve total protein değerinin düştüğü ($p<0,05$), sigara+arı kovanı havası+proplis grubunda (8. grup) ALT ve Pi değerlerinin arttığı ve total protein ve albümin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 3.4). Ratlarda arı kovanı havası ve bronkoalveoler sıvı ile ilgili literatür veri olmadığı için bronkoalveoler sıvı verileri tartışılamamıştır. Bu tezde elde edilen veriler gelecekte yapılacak benzer çalışmalara taban veri oluşturacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında Düzce İli Yığılca İlçesi'nde ekotip olarak bulunan Yığılca arılarının kovan havası, filtreli özel bir aparat ile ratlara solutularak, sigara dumanı özel bir fan sistemi ile ratların bulunduğu pleksiglas kabine aspire edilip 1 saat boyunca sigara dumanına maruz bırakılarak ve Yığılca arılarının ürettiği propolis gavaj yolu ile ratlara verilerek arı kovanı havası, sigara dumanı ve propolisin ayrı ayrı ve ya beraber uygulanmasının ratlarda canlı ağırlık artışı ve kan serumunda glikoz, trigliserid, total kolesterol, GGT, ALT, ALP, BUN, ÜA, kreatinin, total protein, albümin, T Bil, Na, K, Ca, Cl, Pi, Mg, Zn, Fe, IgM, IgG, SOD, GPx, GSH, CAT ve MDA, BAL sıvısında ise GGT, ALT, Pi, TP, Ca, albümin, ALP analizlerini gerçekleştirmek ve biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlara göre:

1. Arı kovanı havası+propolis uygulamasının trigliserit değerini yükseltici etki yaptığı,

2. Ratlarda propolisin total kolesterol düzeyini düşürücü etkisinin olduğu ve arı kovanı havası uygulamasının kan total kolesterol değerlerinde etkisinin olmadığı, dolayısı ile hiperkolesterolemi hastalarda propolis kullanımının kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olabileceği,

3. Propolis Arı Kovanı Havasının ayrı ayrı veya kombine uygulamalarında serum BUN değerinin düşük bulunması, diyaliz hastalarında propolis, arı kovanı havası+propolis uygulamalarının faydalı olabileceği düşüncesinden hareketle daha detaylı araştırmaların yapılarak diyaliz hastalarında arı kovanı havasından yararlanılabileceği konusunun değerlendirilebileceği,

4. Arı kovanı havası, propolis ve arı kovanı havası+propolis gruplarında kan Fe düzeylerinin yüksek çıkması, günümüzde yaygın olarak görülen Fe eksikliğine bağlı anemide arı kovanı havası+propolisin destekleyici tedavi olarak kullanılabileceği,

5. Kan Zn düzeylerinin arı kovanı havası ve arı kovanı havası+propolis grubunda yüksek çıkması, arı kovanı havası uygulamasının Zn düzeylerini daha da artırdığını, dolayısı ile Zn eksikliklerine bağlı bozukluklarda (hücresel bağışıklık, enfeksiyonlara

karşı direnç, hücre çoğalması, protein sentezi, DNA sentezi, yaraların iyileşmesi için Zn'ya ihtiyaç vardır) destekleyici tedavi olarak arı kovanı havasının tek başına veya propolis ile birlikte kullanılabileceği,

6. Arı kovanı havası tek başına Na, K ve Mg değerlerini artırması nedeniyle, hipotansiyon ve sürekli diüretik kullanımına bağlı görülen hipokalemi olguları ile hipomagnezemi bozukluklarında (hipomagnezemiye bağlı hipokalsemi ve hipokalemi gibi) arı kovanı havası uygulamasının yararlı olabileceği,

7. Propolis ve arı kovanı havası+propolis uygulamasının kombine kullanımının ise Pi değerinin artışında daha etkili olduğu dolayısı ile kemik, diş oluşumu, sinir ve kas hareketleri ile enerji üretimi, ATP metabolizması ve metabolik faaliyetlerin devamı için gerekli olan Pi'ın bu gruplarda yüksek bulunması propolis ile beslenen kişilerde metabolizmanın daha verimli çalışmasını, kişilerin kendini zinde hissetmesini ve sağlıklı gelişimine katkıda bulunabileceği,

8. Propolis ve Arı kovanı havasının tek veya kombine uygulamasının kan parametreleri bakımından olumsuz bir etkisi olmadığı hatta bazı mineral maddeler (Na, K, Mg, Zn, Fe, Pi) ile total kolesterol, BUN ve SOD üzerine olumlu etkilerinin olduğu,

9. Sigara uygulamasına (20 gün boyunca 2 paket/gün) ilave olarak arı kovanı havası, arı kovanı havası+propolis uygulamaları dikkate alındığında, arı kovanı havası, arı kovanı havası+propolis uygulamalarının glikozu düşürücü etkisinin olmaması, ALT aktivitesini yükseltmesi, BUN değerini düşürmesi açısından oldukça dikkat çekici olduğu,

10. Sunulan tez çalışması ratlar ve arıların deney hayvanı olarak bir araya getirildikleri ve deney hayvanlarında arı kovanı havası uygulaması (2x15 dk/gün) yapılarak gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Arı kovanı havası ve arı kovanı havası+propolis uygulamasının yapılması, düzeneklerin hazırlanması ve başarı ile tamamlanabilmesi, bu tez çalışmasının en önemli çıktılarından biridir.

11. Bu tezde elde edilen arı kovanı havası ve propolis gruplarına ait veriler gelecekte yapılacak olan benzer çalışmalara taban veri oluşturacağı söylenebilir.

12. Tek veya kombine olarak arı kovanı havasının farklı sürelerde ve propolisin değişik miktarlardaki uygulamaları yapılarak, sigara grupları dahil edildiğinde sigara maruziyetine bilinmeyen etkilerinin ortaya çıkarılması açısından yeni araştırmaların planlanmasının yararlı olacağı,

13. Ayrıca insan üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalarla, ülkemizde son yıllarda artarak gelişen sağlık turizmine, api-turizminin de eklenmesiyle ülkemiz döviz gelirlerinin artırılması yönünden katkıda bulunabileceği söylenebilir.

6. KAYNAKLAR

Abd El-Wahed AA, Farag MA, Eraqi WA, Mersal GAM, Zhao C, Khalifa SAM, El-Seedi HS, 2021. Unravelling The Bee Hive Air Volatiles Profile as Analysed *Via* Solid-Phasemicroextraction (SPME) Andchemometrics. Journal of KingSaudUniversity-Science, 33, 5, 101449.

Abdul-Razaq SN, Ahmed BM, 2013. Effect of Cigarette Smoking on Liver Function Test and Some Other Related Parameters. Zanco J Med Sci, Vol 17, No 3.

Abo-Salem OM, El-Edel RH, Harisa GEI, El-Halaway N, Ghonaim MM, 2009. Experımental Dıabetıc Nephropathy Can Be Prevented by Propolıs: Effect on Metabolıc Dısturbances and Renal Oxıdatıve Parameters. Pak J Pharm Sci, Vol 22, No 2, pp 205-210.

Ahmet R,Tanvir EM, Hossen MS, Afroz R, Ahmmed I, Rumpa NEN, Paul S, Gan SH, Sulaiman SA, Khalil I, 2017. Antioksidan Properties and Cardio Protectiv Emechanism of –Malaysian Propolis İn Rat. Hindavi Publishing Corporation Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, ID 5370545, 11 pages.

Aksoy C, Atabay MM, Tirasoglu E, Koparan ET, Kekillioglu A, 2017. Elemental Content Profiles in Propolis From Several Cities of Turkey. Funct. Food Health Dis. 7 (8), 661–670. https://doi.org/10.31989/ffhd.v7i8.358.

Akyüz F, Kara Y, Kar F, Hacıoğlu C, Üstüner MC, 2019. Sigara Dumanına Maruz Kalan Sıçanlarda Lipit Profili ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine L -NAME ve Vitamin E'nin Etkileri, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(1), 39 - 45 **Doi:** 10.20515/otd.426850

Al-Attar HY, Jihad TW, 2013. Effect of Passive Smoking on Some Physiological and Biochemical Parameters in Male Swiss Albino Mice (Mus Musculus). Rafidain Journal of science, vol 24, ıssue 3A, 1-15.

Alberg AA, Yung RC, Samet JM, 2005. Epidemiology of Lung Cancer. Murray and Nadels' Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 1328-56.

Albokhadaim I, 2015. Influence of Dietarysupplementation of Propolis on Hematology, Biochemistryandlipidprofile of Rats Fed Highcholesteroldiet. J. Adv. Vet. Anim. Res, 2(1), 56-63.

Aliyev V, Yalçın S, Kayaaltı Z, Saygı Ş, Söylemezoğlu T, 2009. Sigara Kullanımının Oksidatif Stres, Protein Karbonil Düzeyi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3),15-20.

Al-temimi SQ, 2017. The Effect of Cigarette Smoking on Some Blood Parameters, Blood Pressure and Renal Function Test. Journal University of Kerbala Scientific, Vol 15, No1, 1-10.

Altınışık M, Balkaya M, Kargın F, Çeler H, Ünsal C, 2002. Effect of Alchol, Passive Smoking and Alcohol Plust Passive Smoking on Some Serum Biochemical Variables in Mice. Turk J Vet Anim Sci 26, 369-377.

Altunatmaz, SS, Tarhan D, Aksu F, Barutcu UB, Or ME, 2017. Mineral Element and Heavy Metal (Cadmium, Lead And Arsenic) Levels of Bee Pollen İn Turkey. Food Sci. Technol. 37, 136–141. https://doi.org/10.1590/1678-457X.36016.

Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M, 1994. Comparison of The Anti-Herpes Simplex Virus Activities of Propolis And 3-Methylbut-2-Enyl Caffeate. J. Nat. Prod., 57 (1994) 644-647.

Anonim 1: https://www.gurelariciftligi.com/ari-havasi. Erişim: 18.11.2021

Anonim 2: https://docplayer.biz.tr/6446809-Propolis-biyokimyasal-icerigi-ve-calisma-mekanizmasi-dr-biochem-cristina-mateescu.html. Erişim: 18.11.2021

Anonim 3 : https://www.aricilik.com.tr/ari-havasi-apiair/. Erişim: 18.11.2021

Anonim 4: https://www.apiair-musch.de/start/ver%C3%B6ffentlichungen/. Erişim: 18.11.2021

Aparcı M, Arslan Z, Işılak Z, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö, Uz Ö, Çelik T, İyisoy A, Cingözbay BY, Cebeci BS, 2009. Gençlerde Sigara İçiminin Aterosklerotik Risk Faktörleri Üzerine Olumsuz Etkisi. TAF Prev Med Bull, 8(3):193-198.

Arditea E, Peinadoa VI, Rabinovicha RA, Ferna´Ndez-Checab JC, Rocaa J, Barbera`A JA, 2006. Systemic Effects Of Cigarette Smoke Exposure İn The Guinea Pig. Respir Med, 100, 1186–1194.

Arslan AS, Birben N, Seven PT, Seven İ, 2017. Arı Ürünleri ve Hayvan Beslemede Kullanımı. Uludağ Arıcılık Dergisi, 17 (2), 93-104

Ataman S, 2007. Sigara Kullanımının Oksidatif Stres ve Serum Mineral Madde Düzeylerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Attia AA, Elmazoudy RH, El-Shenawy NS, 2012. Antioxidant Role of Propolis Extract Against Oxidative Damage of Testicular Tissue İnduced by İnsecticide Chlorpyrifos in Rats. Pesticide Biochemistry and Physiology 103 (2012) 87–93

Ayçiçek E, Yücel B, 2015. Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Sidas Yayınları, 159.

Bankova V, Marcucci MC, Simova S, Nikolova N, Kujumgiev A, Popov S, 1996. Antibacterial Diterpenic Acids of Brazilian Propolis. Naturforsch, 51c, 227–280.

Bankova V, De Castro SL, Marcucci MC, 2000. Propolis Recent Advances in Chemistry and Plant Origin. Apidologie. 31 (2000)3-15

Bankova V, De Castro SL, Marcucci MC, 2005. Chemical Diversity of Propolis and The Problem of Standardization. J. Ethnopharmacol, 100, 114–117.

Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, Tezuka Y, Awale S, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S, 2002. Antiproliferative Activity of The Netherlands Propolis and İts Active Principles in Cancer Cell Lines. Journal of ethnopharmacology, 80, 67-73.

Begum MS, Saradamma B, Reddy VD, Padmavathi P, Maturu P, Ellutla NB, Thippannagari L, Varadacharyulu NC, 2017. Influence of Green Tea Consumption on Cigarette Smoking-İnduced Biochemical Changes in Plasma and Blood. Clin Nutr Exp, 16, 1-12.

Behr J, Nowak D, 2002. Tobacco Smoke amd Respiratory Disease. In: D'Amato G, Holgate ST (Eds.). The İmpact of Air Pollution on Resriratory Healt. First Ed. Sheffield: ERS Journal Ltd. Eur Respir Mon, 21, 161-79.

Bhadauria M, Kumar S, Shukla S, 2008. Multipletreatment of Propolis Extract Ameliora Tescarbon Tetrachloride İnduced Liver İnjury İn Rats. FoodChemToxicol 46, 2703-2712.

Bozkurt AF, 2010. Farklı Düzeylerde Propolis Uygulamalarının Farelerde Lipid Peroksidasyonu (MDA) ile Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bozkurt Y, Fırat U, Atar M, Sancaktutar AA, Pembegül N, Söylemez H, Yüksel A, Bodakçı M, N, Hatipoğlu N K, Büyükbaş S, 2012. The Protective Effect of Ellagic Acid Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Male Rats. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 18 (5), 823-828, DOI:10.9775/kvfd.2012.6517

Briboum H, Maiza M, Sahali H, Boulmeltout M, Barratt G, Benguedouarı L, Lahouch M, 2018. Dual Effect Algerian Propolis on Lung Cancer: Antitumor And Chemopreventive Effects İnvolving Antioksidant Activity. Braz. J. Pharm. Sci, 54(1), e117396.

Burdock GA,1998. Review of The Biological Properties and Toxicity Of Bee Propolis (Propolis). Food and Chem. Toxicol., 36, 347– 363.

Castaldo S, Capasso F, 2002. Propolis, An Old Remedy Used in Modern Medicine. Fitoterapia, 73 Suppl 1, S1-S6.

Chan GC, Cheung KW, Sze DM, 2013. The İmmunomodulatory and Anticancer Properties of Propolis. Clin Rev Allergy Immunol, 44, 262–273.

Chow CK, 1993. Cigarette Smoking and Oxidative Damage in The Lung. Ann New York Acad Sci, 689, 289-99.

Church DF, William AP. 1985. Free Radical Chemistry of Cigarette Smoke and İts Toxicological Implications. Environmental health perspectives, Vol 64, 111-126.

Cirasino L, Pisati A and Fasani F, 1987. Contact Der- Matitis from Propolis. Contact Dermatitis 16, 110-111.

Crane E, 1990. Bees and Beekeeping. Science, Practice and World Resources. New York: Cornell University Pres, 593.

Çetin E, Kambur M, Silici S, Eraslan G, 2010. Propetamphos-İnduced Changes in Haematological and Biochemical Parametersof Female Rats: Protective Role Of Propolis. Food Chem Toxicol 48 1806–1810.

Çölkesen Ö, 2016. Apiterapi Nedir? Dozaj. www.antalyaeo.org.tr . 4 Aylık Eczacılık Dergisi. Sayı 14, 7-11.

Dağ Y, Şengül E, Selçuk M, Yıldırım S, Çelebi F, Çınar A, 2018. Ratlarda Cyclophosphamide ile İndüklenen Nefrotoksisitede Bazı Hematolojik Parametreler ve Böbreğin Histopatolojisi Üzerine Naringinin Protektif Etkileri. Ataturk Universitesi Vet. Bil. Derg, 13,3, 219-28.

Doğan N, Hayoğlu İ, 2012. Propolis ve Kullanım Alanları. J Agric Fac H R U, 16(3): 39-48.

Doğan K, Saygın H, Yalman Y, 2022. Effects of Electronic Cigarettes on Oxidative Stress Markersi The Rat Kidney Tissues. Int J Med Biochem, 5(2), 96-100. DOI:10.14744/ijmb.2022.40427

Dubick MA, Keen CL, 1991. Influence of Nicotine on Tissue Trace Element Concentrations and Tissue Antioksidant Defense. Biol Trace Elem Res, vol 31, 97-108.

Duran, N, Muz M, CulhaG, Duran G, Ozer B, 2011. GC–MS Analysis and Antileishmanial Activities of Two Turkish Propolis Types. Parasitol. Res. 108, 95– 105.

Duthie GG, Arthur JR, James WPT, Vint HM, 1989. Antioxidant Status of Smokers and Nonsmokers Effect of Vitamin E Supplementation. Annals of the NewYork Academy of Science, 570, 435-438.

El-Nahrawy WAM, Wahba SMR, Eldurssi IS, 2012. The Potential Effects of Propolis against Monosodium Glutamate (MSG) Toxic Effects on Some Biochemical Aspects of Kidney. Life Sci, 9 (4).

English WA, Spencer R, 2007. Effects of smoking on health. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 8, 3, 89-90.

Eser O, Coşar M, Şahin Ö, Mollaoğlu H, Sezer M, Yaman M, Songur A, 2007. The Neuroprotective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) in The Hippocampal Formation of Cigarette Smoke Exposed Rabbits. Pathology, 39(4), 433–437.

Erarslan G, Kambur M, Silici S, Altınordulu S, Karabacak M, 2008. Effecs of Cypermethrin on Some Biochemical Changes in Rats: The Protective Role of Propolis. Exp Anim, 57(5), 453-460.

Erdem GB, 2002. Propolisin Diş Çürüklüğü Oluşumuna Etkisinin Sıçan Dişlerinde Araştırılması. Teknik Arıcılık, 77, 27-28.

Eşsizoğlu E, 2013. Tütün Kullanımının Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Parametreler Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD. Çanakkale.

Fernandez MJ, Castro DJ, Alférez MJM, Aliaga IL, 2019. Iron Deficiency and Neuroendocrine Regulators of Basal Metabolism, Body Composition and Energy Expenditure in Rats. Nutrients, 11, 631, doi:10.3390/nu11030631.

Fisher EB, Debra JR, Morgan DG, Rehberg H, Rost K, 1990. Smoking and Smoking Cessation. Am Rev Respir Dis, 142,702-720.

Fuliang HU, Hepburn HR, Xuan H, Chen M, Daya S, Radloff SE, 2005. Effect of Propolis on Blood Glucose, Blood Lipid and Free Radicals in Rats with Diabetes Mellitus. Pharmacological Research 51, 147-152.

Gal A F, Stan L, Tăbăran F, Rugină D, Cătoi A F, Andrei S, 2020. Chemopreventive Effect of Propolis in The Mnu-Induced Rat Mammary Tumor Model. Hindawi oxidative medicine and cellular longevity volume. Article ID 4014838, 13 p. https://doi.org/10.1155/2020/4014838

Gandhy A, Chang M, Rahmi S, 2019. Service Quality and Customer Satisfaction in The Apiculture-Based. Agritourism J Organ Dan Manaj, 15, 153–65.

Gencay Ö, Sorkun K, 2006. Microscopic Analysis of Propolis Samples Collected from East Anatolia (Kemaliye-Erzincan). FABAD J Pharm Sci. 31: 192-197.

Ghisalberti E L, 1979. Propolis: A Review. Bee World 60 (2): 59-84.

G´omez-Caravaca A M, Arr´aez-Rom´an D, Segura-Carretero A, Fern´andez-Guti´errez A, 2006. Advances in The Analysis of Phenolic Compounds in Products Derived from Bees. Journal Of Pharmaceutical Analysis, 41, 1220-1234

Gosar B, 2015. Recipe for Honey with Pine and Spruce Tips. No Bees No Lifeapıtherapy Symposium Lukovica and Maribor, Slovenia, 23rd-24th October 2015. syf:30.

Gösterit A, Kekeçoğlu M, Çıkılı Y, 2012.Yığılca Yerel Bal Arısının Bazı Performans Özellikleri Bakımından Kafkas ve Anadolu Bal Arısı Irkı Mlezleri İle Karşılaştılırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 7 (1):107-114.

Gülçin I, Bursal E, Sehitoğlu MH, Birsel M, Gören AC, 2010. Polyphenols Contents and Antioxidant Activity of Lyophilized Aqueus Extract of Propolis from Erzurum, Turkey. Food Chem Toxicol. 48: 2227-2238.

Güllüoğlu H, Tatlı Seven P, Seven İ, Gül Baykalır B, 2018. Bakır Sülfat Toksisitesi Oluşturulan Ratlarda Krisin ve Fluniksin Meglumin'in Kan Parametreleri Üzerine Etkileri. FÜ Sağ Bil Vet Derg, 32, 3, 197 - 01.

Güney F, Yılmaz M, Aralık 2013. Propolisin Kimyasal İçeriği İle Antibakteriyal, Antiviral, Antitümör, Antifungal ve Antioksidan Aktivitesi. Arıcılık Araştırma Dergisi. Syf 25-28.

Gürman A, November 2005. Arıcılıkta İlk Dersler-6. Uludağ Bee Journal, 139-141. (Beekeeping For Beginner-6 kitabından çeviri. C P Dadant. 1990. (First Lessons in Beekeeping, 10. Baskı, Dadant Publications, ABD).

Haro A, Lo´pez-Aliaga I, Lisbona F, Barrionuevo M, Alfe´rez MJM, Campos MS, 2000. Beneficial Effect of Pollen and/or Propolis on the Metabolism of Iron, Calcium, Phosphorus, and Magnesium in Rats with Nutritional Ferropenic Anemia. J. Agric. Food Chem.48, 5715-5722.

Hassan AE, Ethendy R, Yamani MS, Sayrafi MA, 2017. Effect of Saudipeopolis on hepatitismalerats. J. Nutr. FoodSci.,7:4.

Havsteen BH, 2002, Pharmacol Ther, 96, 67–202.

Heffner JE, Repine JE, 1989. Pulmanary Stratagies of Antioxidant Defense. American Review of Respiratory Disease, 140, 531-554.

Helbig A, Thiel K D, 1982. Comparison of the antiviral activity of oxidizing caffeic acid and hydrocaffeic acid against Herpesvirus hominis types 1 and 0 in vitro. Pharmazie, 37 (1982) 603-604.

Hepşen İF, TilgenF, Er H, 1996. Propolis: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 3 (4).

Hodel KV, MachadoBA, SantosNR, CostaRG, Menezes-FilhoJA, Umsza- Guez MA, 2020. Metal Content Of Nutritional And Toxic Value İn Different Types Of Brazilian Propolis. Transfus Apher Sci, 4395496. https://doi.org/10.1155/ 2020/4395496.

Huang, S, Zhang, CP, Wang K, Li G, Hu F L, 2014. Recent Advances in The Chemical Composition of Propolis. Molecules, 19 (12), 19610-19632.

Ichi I, Hori H, Tkashima N, Adachi N, Kataoka R, Okihara K, Hashimoto K, Kojo S, 2009. The Beneficial Effect of Propolis on Fat Accumulation and Lipid Metabolism in Rats Fed a High-Fat Diet. Journel of Food Science, Vol 74, Nr 5.

Ichikawa H, Satoh K, Tobe T, Yasuda I, Ushio F, Matsumoto K, Endo K, Ookubo C, 2002. Free Radical Scavenging Activity of Propolis. Redox Rep. 7 (5): 347-350.

Ismail NA, Nabila T, Ramadhani AS, Ahsani DN, 2022. Electronic and Conventional Cigarette Exposure Aggravate Metabolic Parameters in High-Fat Diet-Induced Rats. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 04, 10(A), 841-847. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9723

Iyanda AA, 2013. Changes in Serum Markers of Oxidative Status in Wistar Rats Following Exposure to Kerosene. J Exp Integr Med, 3, 1, 31-6.

Jasprica I, Mornar A, Debeljak Z, Smolcic-Bubalo A, Medic-Saric M, Mayer L, Romic Z, Bucan K, Balog T, Sobocanec S, Sverko V, 2007. In vivo study of propolis supplementation effects on anti-oxidative status and red blood cells. J Ethnopharmacol.110: 548-554.

Kaleli S, Akkuş İ, Koçyiğit A, Aköz M, Vural H, Şekeroğlu MR, Koşar A, 1994. Sigara İçen ve İçmeyen Sağlıklı Kişilerde Koroner Kalp Hastalarında Apo A1, Apo B ve Bazı Lipid Parametrelerinin Tayini. T Klin Kardiol, 7, 204-8.

Karataş F, Bal C, Kara H, Yılmaz İ, Çukurovalı A, 2009. Ratlarda Tiyosemikkarbazon Türevlerinin Bazı Kan Parametrelerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences), 18, 2, 93-9.

Kartal M, Kaya S, Kurucu S, 2002. GC-MS Analysis of Propolis Samples from Two Diferent Regions of Turkey. Z. Naturforsch. 57: 905-909.

Kassab AA, Elkaliny HH, 2017. The Possible Role of Propolis in Ameliorating Paclitaxel-Induced Preripheral Neuropathy in Sciatic Nevre of Adultmale Albino Rats. Orijinal Makale. ISSN: 1110-0559, Vol 40, No 2. DOI: 10.21608/EJH.2017.4073. syf:141-155.

Kekeçoğlu M, 2010. Batı Karadeniz Bal Arısı Biyoçeşitliliği ve Düzce İlinin Yığılca İlçesinde Yeni Bir Bal Arısı Ekotipi. Bioloji Bilimleri Araştırma Dergisi 3 (1): 73-78.

Kekeçoglu, M, Soysal, 2010. Genetic Diversity of Bee Ecotypes in Turkey and Evidence for Geographical Differences. Romanian Biotechnological Letters, 15(5): 5646- 5653.

Kekeçoğlu M, Rastgele PG, 2013. Düzce İli Yığılca İlçesi Arıcılık Faaliyetleri Üzerine Bir Çalışma. U Arı DRG U Bee J, 13(1), 23-32.

Kekeçoğlu M, Sorucu A, 2021. Determination of The Effect of Green Extraction Solvents on The Phenolic Acids and Flavonoids of Propolis. J Res Vet Med, 40 (1) 49-54, DOI:10.30782/jrvm.937418

Keskin M, Kolaylı S, 2018. Propoliste Standardizasyon Mümkün Mü? Uludağ Arıcılık Dergisi-Uludag Bee Journal, 18 (2):,101-110.

Keşim DA, Kelle M, Diken H, Kaya HK, Deveci E, Koç Direk F, Gül C, 2021. Deneysel Diyabetik Sıçan Modelinde Zamana Bağlı Gelişen Kemik Dokusundaki Değişikliklerin İncelenmesi. Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J, 48, 2, 344-51.

Khaled S, Makled MN, Nader MN, 2022. Protective Effects of Propolis Extract Against Nicotine-Evoked Pulmonary and Hepatic Damage. Environmental Science and Pollution Research, 29, 5812–5826. https://doi.org/10.1007/s11356-021-16093-6.

Khalil ML, 2006. Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease. Asian Pac J Cancer Prev, 7: 22–31.

Kılıç Altun ve Aydemir, 2020. Phenolic Characterization of Some Propolis Samples of Anatolia. Journal of Bahri Dagdas Animal Research, 9 (2), 97-104.

Kırel B, Alataş İÖ, 2021. Serum Irisn Levels in Cigarette Smokers. Turk J Endocrinol Metab, 25, 95-101.

Kolankaya D, Selmanoğlu G, Sorkun K, Salih B, 2002. Protective Effect of Turkısh Propolis on Alcohol-İnduced Serum Lipid Changes and Liver İnjury in Male Rats. Food chemistry 78, 213-217

Korkmaz A, 2013. Anlaşılabilir Arıcılık. Samsun.

Körmendy-Rácz J, 2015. Bee Hive Air therapies in Central-Europe. No Bees No Life APITHERAPY Symposium Lukovica and Maribor, Slovenia,23rd-24th October 2015Syf:47.

Krell R, 1996. Value-Added Products from Beekeeping, Fao Agricultural Services Bulletin No. 124, Chapter 3, Pollen, http://www.fao.org/docrep.

Laaroussi H, Bakour M, Ousaaid D, Aboulghazi A, Ferreira-Santo P, Genisheva Z, Teixeira A, Lyoussi B, 2020. Effect of Antioxidant-Rich Propolis and Bee Pollen Extracts Against D-Glucose İnduced Type 2 Diabetes in Rats. Food Research International 138 109802.

Li Y,Chen M, Xuan H, Huı F, 2012. Effect of Encapsulatedpropolis on Blood Glycemic Control, Lipid Metabolism, and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitusrats. Hindavi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

Lopes AA, Ferreira TS, Nesi RT, LanzettiM, PiresKMP, Silva AM, Borges RM, Silva AJR, Valença SS, Porto LC, 2013. Antioxidant Action of Propolis on Mouse Lungs Exposed to Short-Term Cigarette Smoke. Bioorg. Med. Chem. 21, 7570–7577.

Mahmoud Z, Edens FW, Eisen EJ, Havenstein GB, 2004. Ascorbic Acid Decreases Heat Shock Protein 70 and Plasma Corticosterone Response in Broilers (*Gallus gallus domesticus*) Subjected to Cyclic Heat Stres. Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology 137 (1): 35-42.

Marcucci MC, 1995. Propolis: Chemical Composition, Biological Properties and Therapeutic Activity. In Apidologie 26, 83-99.

Matsukawa Y, Marui N, Sakai T, Satomi Y, Yoshida M, Matsumoto K, 1993. Genistein Arrests Cell Cycle Progression at G2-M. Cancer Res, 53: 1328–31.

Matuszewska E, Klupczynska A, Maciołek K, Kokot ZJ, Matysiak J, 2021. Multielemental Analysis of Bee Pollen, Propolis, and RoyalJelly Collected in West-Central Poland. Molecules, 26, 2415. https://doi.org/10.3390/molecules26092415.

Mc Custer K, Hoidal JR, 1990. Selective İncrease of Antioxidant Enzymes Activity in The Alveolar Macrophages from Cigarette Smokers and Smoke-Ex-Posed Hamsters. Am. Rev. Respir. Dis,141, 678-82.

Münstedt K and Zygmunt M, 2001. Propolis-Current and Future Medical Uses. Am. Bee J, 141 (7), 507-510.

Newairy AA, Salama AF, Hussien HM, Yousef MI, 2009. Propolis Alleviates Aluminium-İnduced Lipid Peroxidation and Biochemical Parameters in Male Rats. Food and Chemical Toxicology, 47,1093–1098.

Nirala S, Bhadauria M, 2008. Propolis Reverses Acetaminophen İnduced Acute Hepatorenal Alterations: A Biochemical and Histopathological Approach. In Archives of Pharmacal Research 31 (4), pp. 451–461.

OECD, 2004. Ethanol, Cas No, 64-17-5, UNEP PUBLICATIONS, Berlin, Germany, 19 – 22 October 2004

Ogenyi SI, Choji TPP, Chimezirim A, Onyemelukwe AO, Ngokere AA, Onwuasoanya1 UF, Akulue1 JC, 2015. Histological and Biochemical Effects of Cigarette Smoke on the Liver of Wistar Rats. Annual Research & Review in Biology, 7(2), 119-125.

Özen S, Akyol Ö, Iraz M, Sogut S, Özuğurlu F, Ozyurt F, Odacı E, Yıldırım Z, 2004. Role of Caffeic Acid Phenethyl Ester, An Active Component of Propolis, Against Cisplatin-İnduced Nephrotoxicity in Rats. Journal Of Applıed Toxıcology J. Appl. Toxicol. 24, 27–35.

Özkök A, Sorkun K, Salih B, 2016. The Chemical Analysis of Propolis Which Are Produced in Western of Turkey. Hacettepe J Biol & Chem, 44 (3), 327–338.

Öztürk B, Çiftçi İ, Ecer B, Gökyaprak SM, Eryavuz O, 2021. Biochemical and Hematological Profiles of Wistar Rats at The Selcuk University Experimental Medicine Research and Application Center. Eurasian J Vet Sci, 2021, 37, 4, 259-264 DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2021.351.

Padmavathi R, Senthilnathan P, Sakthisekaran D, 2006. Ther-Apeutic Effect of Propolis and Paclitaxel on Hepatic Phase I and II Enzymes and Marker Enzymes in Dimethylbenz(A) Anthracene-İnduced Breas Tcancerin Female Rats. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 143, 349–54.

Pekmez H, Kuş I, Çolakoğlu N, Ögetürk M, Özyurt H, Türkoğlu AÖ, Sarsılmaz M, 2007. The Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Against Liver Damage İnduced By Cigarette Smoke İnhalation in Rats. Cell Biochemistry and Function Cell Biochem Funct, 25, 395–400.

Pekmez H, Ögetürk M, Özyurt H, Sönmez MF, Çolakoğlu N, Kuş I, 2010. Ameliorative Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Histopathological and Biochemical Changes İnduced By Cigarette Smoke in Rat Kidney. Toxicology and Industrial Health, 26(3), 175–182.

Pietta PG, Gardana C and Pietta AM, 2002.Analytical Methods for Quality Control of Propolis. Fitoterapia 73 Suppl, 1, 7–20.

Popova M, Silici S, Kaftanoglu O, Bankova V, 2005. Antibacterial Activity of Turkish Propolis and İts Qualitative and Quantitative Chemical Composition. Phytomedicine, 12(3), 221-228.

Pryor WA, Stone K, 1993. Oxidants in cigarette smoke. Radicals Hydrogen Peroxide, Peroxynitrate, and Peroxynitrite. Ann NY Acad Sci, 686, 12-27.

Qian, WL, Khan Z, Watson DG, & Fearnley J, 2008. Analysis of Sugars in Bee Pollen and Propolis by Ligand Exchange Chromatography İn Combination With Pulsed Amperometric Detection And Mass Spectrometry. Journal of Food Composition and Analysis, 21(1), 78- 83.

Rabey HAE, Seeni MNA, Bakhashwain AS, 2017. The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* andPropolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and DiabeticNephropathy in Male Rats. HindawiEvidence-Based Complementary and Alternative MedicineVolume 2017, Article ID 5439645, 14 pageshttps://doi.org/10.1155/2017/5439645.

Rahman I, MacNee W, 1996. Oxidant/Antioxidant İmbalance in Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax. Apr, 51(4), 348-50.

Rombi AV, Lopes JB, Ortiz BL, Keller R, Silva RA, Caetano HRS, Rufino MN, Bremer-Neto H, 2021. Probiotics, Prebiotics and Symbiotics Attenuate Chronic Effects of Passive Smoking on Physiological and Biochemical Parameters in Rats: A Randomized and Controlled Study. Research, Society and Development, v. 10, n. 8, e26510817203. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.172031

Salem OMA, Edel RHE, Harisa GEI, Halawany NE, Ghonaım MM, 2009. Experımental Diabetic Nephropathy Can Be PreventedBy Propolıs: Effect on Metabolıc Disturbances and Renal Oxidative Parameters. Pak J Pharm Sci, Vol 22, No 2, pp 205-210.

Scheller S, 1990. Plant Origins of Propolis: A Report of Work at Oxford. Bee World, 30.

Seven İ, Aksu T, Tatlı Seven P, 2007. Propolis ve Hayvan Beslemede Kullanımı. YYÜ VET FAK DERG, 18(2):79-84

Sforcin JM, 2007. Propolis and The İmmune System: A Review. In Journal of Ethnopharmacology 113 (1), pp 1-14.

Sforcin JA, Bankova V, 2011. Propolis: Is There a Potential for The Development of New Drugs? J Ethnopharmacol, 133, 253–260.

Shittu O K, Lawal B, Alozieuwa B U, Haruna G M, Abubakar A N, Berinyuy E B, 2015. Alteration İin Biochemical Indices Following Chronic Administration of Methanolic Extract of Nigeria Bee Propolis in Wistar Rat. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, Vol 5, Issue 8, 654-657.

Silici S, Unlu M, Vardar-Unlu G, 2007. Antibacterial Activity and Phytochemical Evidence for The Plant Origin of Turkish Propolis from Different Regions. Eorld J Microbiol Biotechnol. 23(12): 1797-1803.

Silici S, 2019. Honeybee Products and Apitherapy. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 7(9), 1249-1262. DOI: https://doi.org/10.24925/turjaf.v7i9.1249-1262.2141

Silva S, Guardia T, September 2019. Therapeutic Inhalation of Beehive's Air Characterizing the Volatile Components Present in The Air of Beehive of *Apis Mellifera* Species. Bsc Biologymsc Neuroscience and Behaviourphd Candidate –Cognitive and Behavioural Neuroscience Montreal, Quebec (Canada).

Sorkun K, Slier B, Salih B, 2001. Determination of Chemical Composition of Turkish Propolis. Zeitschrift für Naturforschung C. 56c, 666-668. https://doi.org/10.1515/znc-2001-7-828

Sorucu A, 2019. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association ISSN: 1309-4769, 10(1): 1-15.

Söylemez H, Uğraş YM, Beytur A, Oğuz F, Kuruş M, Karabulut AB, 2011. Sigara Dumanına Maruz Kalan Sıçanlarda Resveratrolün Testis Dokusundaki Antioksidan Etkisinin Değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi- Turkish Journal of Urology, 37(3), 235-241.

Šuligoj M, 2021. Origins and Development of Apitherapy and Apitourism, J Apic Res, 60, 369–74.

Sun F, Hayami S, Haruna S, Ogiri Y, Tanaka K, Yamada Y, Ikeda K, Yamada H, Sugimoto H, Kawai N, Kojo S, 2000. In Vivo Antioxidative Activity of Propolis Evaluated by The İnteraction with Vitamins C and E and The Level of Lipid Hydroperoxides in Rats. J Agric Food Chem. 48 (5): 1462-1465.

Sun Y, Zhu B, Browne AE, Sievers RE, Bekker JM, Chatterjee K, Parmley WW, Glantz SA, 2001. Nicotine Does Not Influence Arterial Lipid Deposits in Rabbits Exposed to Second-Hand Smoke. Circulation, 104, 810-814. Downloaded from http://ahajournals.org by on November 2, 2022

Suna B, 2019. Assesment of Api Tourism in Turkey by Swot Analysis. U Arı D – U Bee J, 19 (1), 12-18.

Suriyaprom K, Harnroongroj T, Namjuntra P, Chantaranipapong Y, Tungtrongchitr R, 2007. Effects of Tobacco Smokıng on Alpha-2-Macroglobulın and Some Bıochemıcal Parameters in Thaı Males. Southeast Asıan J Trop Med Publıc Health, Vol 38, No 5, 918-926.

Suver M, 2008. Arıcılık ve Organik Bal Üretimi El Kitabı İşletme Kurma ve Pazarlama İstanbul.

Swamy M, Suhaili D, Sirajuden KNS, Mustapha Z, Govindasamy C, 2014. Propolis Ameliora Tumor Nerosis Factor-A, Nıtrıcoxide Levels, Caspase-3 and Nitric Oxide Synthase Activities in Kainic Acid Mediated Excitotoxicity in Rat Brain. Afr J Tradit Complement Altern Med., 11(5):48-53.

Şahin ÖK, 2014. Sigara Dumanına Maruz Bırakılan Ratlarda Resveratrolün Oksidatif Stres Parametreleri ve Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Doktora tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Isparta.

Şahinler N, 2000. Arı Ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi 5 (1-2), 139-148.

Şenel E, 2016. Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Tıbbi Kullanım. Hitit üniversitesi Çorum Arıcılık Çalıştay Raporu Nisan 2016.

Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, Murohara T, Imaizumi T, 2001. Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers: mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. J Am Coll Cardiol, 38, 5, 1320-7.

Tišler V, Šuligoj M, 2020. Apiturizem Kot Preseˇciš ˇce Tradicije, Zdravilstva in ˇcebelarjeve Trajnostne Pridobitne Dejavnosti. Apitourism as an İntersection of Tradition, Alternative Medicine and The Beekeeper 'S Sustainable in Come-Generating Activity. Geografski Vestnik, 92, 63–73.

Topal E, Adamchuk L, Negri I, Kösoğlu M, Papa G, Dârjan MS, Cornea-Cipcigan M, Mărgăoan R, 2021. Traces of Honeybees, Api-Tourism and Beekeeping: from Past to Present, Sustainability, 13, 21, 11659.

Townsend DM, Tew KD, Tapiero H, 2003. The İmportance of Glutathione in Human Disease. Biomed Pharmacother, 57(3-4), 145-55.

Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M, 2005. Pharmacokinetics and Metabolism of Nicotine. Pharmacological Reports, 57, 143-53.

Tutun H, Aluç Y, Kahraman HA, Sevin S, Yipel M, 2022. The Content and Health Risk Assessment of selected elements in the bee polen and propolis from Turkey. Journal of Food Composition and Analysis 105, 104234

Uzaslan E, 2006. Bronkoalveoler Lavaj. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006;2(49):7-19.

Vatansever HS, Sorkun K, Deliloğlu Gurhan Sİ, Özdal-Kurt F, Turkoz E, Gencay O, Salih B, 2010. Propolis from Turkey İnduces Apoptosis Through Activating Caspases in Human Breast Carcinoma Cell Lines. Acta Histochemica 112, 546-556.

Velikova M, Bankova V, Marcucci MC, Tsvetkova I, Kujumgiev A, 2000. Chemical Composition and Biological Activity of Propolis from Brazilian Meliponinae Z Naturforsch, 55c, 785-789.

Walker P, Crane E, 1987. Constituents Propolis. Apidologie, (18): 327-334.

Wagh, VD, 2013. Propolis: a Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. Advances in Pharmacological Sciences.

Wang G, Mohammadtursun N, Sun J, Lv Y, Jin H, Lin J, Kong L, Zhao Z, Zhang H, Dong J, 2018. Establishment and Evaluation of A Rat Model of Sidestream Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Frontier in Physiology, Vol 9, 58, 1-17. doi: 10.3389/fphys.2018.00058

Wardani CS, Budirahardjo R, Yuwono B, 2016. Effect of Propolis Extract on Blood Cholesterol Level in Male Wistar Rats After Being Exposed to Sidestream Cigarette Smoke. e-Jurnal Pustaka Kesehatan, vol 4 (no. 3), 540-546.

Watanabe, MAE, AmaranteMK, ContiBJ, Sforcin JM, 2011. Cytotoxic Constituents of Propolis İnducing Anticancer Effects: A Review J Pharm Pharmacol, 63, 1378–1386.

Wollgast J, Anklam E, 2002. Food Rest Int 33 423-447.

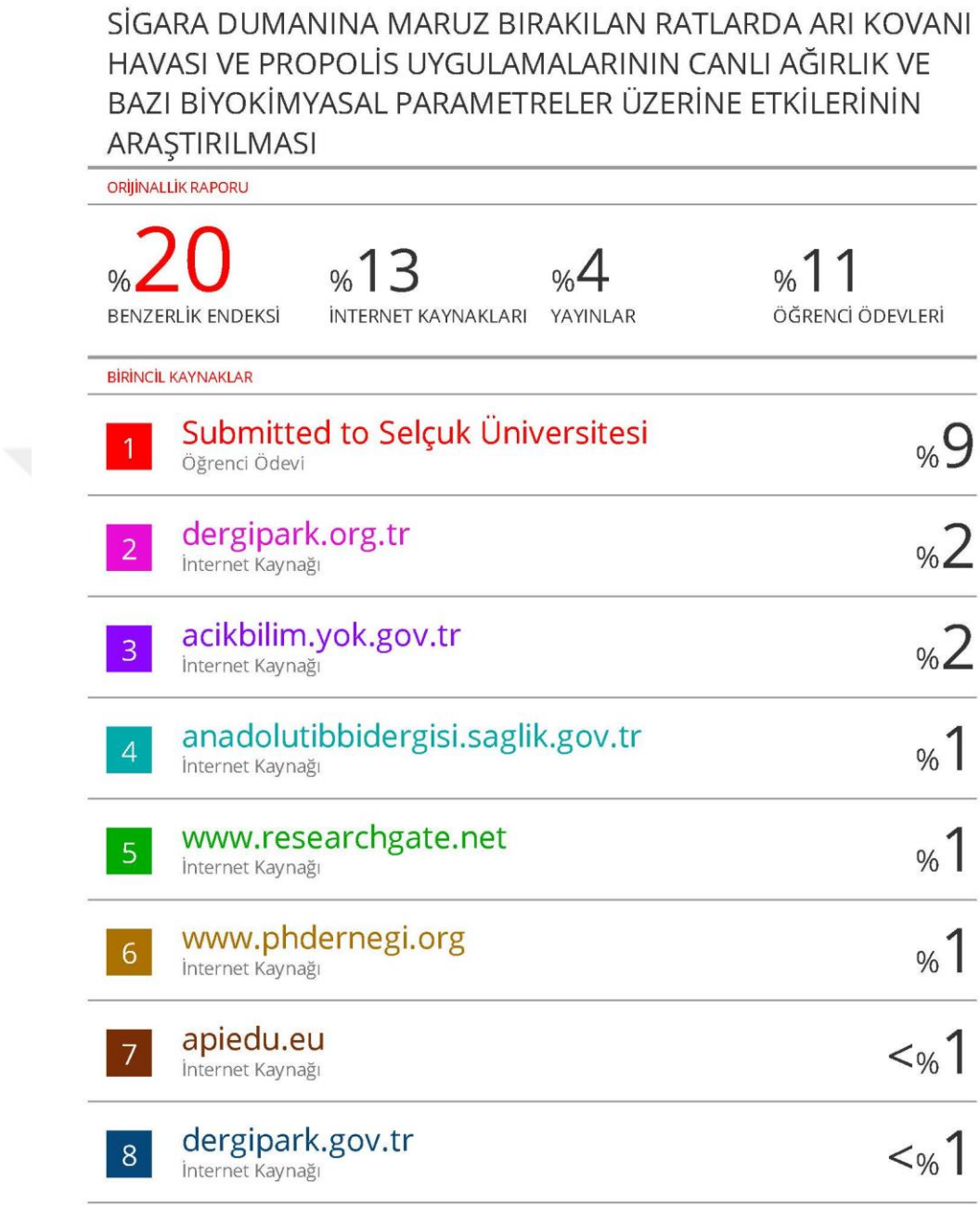
Yangi B, Cengiz Ustuner M, Dincer M, Ozbayer C, Tekin N, Ustuner D, Colak E, Kolac UK, Entok E, 2018. Propolis Protects Endotokxin Induced Acute Lung and Liver Inflammation Through Attenuating Inflammatory Responses and Oxidative Stres. J Med Food, 21(11):1096-1105.

Yücel B, Topal E, Akçiçek E, Köseoğlu M, 2014. Propolisin İnsan Sağlığına Etkileri. ANADOLU, J. of AARI 24 (2), 41 – 49 MFAL

Yücel B, Ceylan H, 2015. Arı (Kovan) Havası ve Sesinin Apiterapide Kullanımı. Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). 1.baskı. İzmir, 177-182

Zabaiou N, Fovache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahovel M, Lobaccoro J-M A, 2017. Biological Properties of Propolis Extracts: Something New from An Ancient Product. Chem Phys Lipids, 2007, 214-222.

EK B: Turnitin Raporu



SİGARA DUMANINA MARUZ BIRAKILAN RATLARDA ARI KOVANI HAVASI VE PROPOLİS UYGULAMALARININ CANLI AĞIRLIK VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%20	%13	%4	%11
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%9
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%2
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
4	anadolutibbidergisi.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
6	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	%1
7	apiedu.eu İnternet Kaynağı	<%1
8	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

9	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
10	www.globalbilgiler.com İnternet Kaynağı	<%1
11	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
12	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
13	cdn.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
15	Qin, Lin, Chenyang Hao, Jian Hou, Yuquan Wang, Tian Li, Lanfen Wang, Zhengqiang Ma, and Xueyong Zhang. "Homologous haplotypes, expression, genetic effects and geographic distribution of the wheat yield gene TaGW2", BMC Plant Biology, 2014. Yayın	<%1
16	atif.sobiad.com İnternet Kaynağı	<%1
17	www.fizyolojikongresi2014.org İnternet Kaynağı	<%1
18	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1

19	Hidayet Tutun, Yaşar Aluc, Hatice Ahu Kahraman, Sedat Sevin, Mustafa Yipel, Hüsamettin Ekici. "The Content and Health Risk Assessment of Selected Elements in Bee Pollen and Propolis from Turkey", Journal of Food Composition and Analysis, 2021 Yayın	<%1
20	test.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
21	www.emrekoyuncu.net İnternet Kaynağı	<%1
22	aridunyasi.tr.gg İnternet Kaynağı	<%1
23	Miguel Ángel Rincón-Cervera, María Beatriz Villarreal-Rubio, Rodrigo Valenzuela, Alfonso Valenzuela. "Comparison of fatty acid profiles of dried and raw by-products from cultured and wild fishes", European Journal of Lipid Science and Technology, 2017 Yayın	<%1
24	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<%1
25	"Oral Presentations Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2017 Yayın	<%1
26	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1

27	Li, Meng, Fusheng Chen, Bao Yang, Shaojuan Lai, Hongshun Yang, Kunlun Liu, Guanhao Bu, Caili Fu, and Yun Deng. "Preparation of organic tofu using organic compatible magnesium chloride incorporated with polysaccharide coagulants", Food Chemistry, 2015. Yayın	<%1
28	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<%1
29	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<%1
30	1fe3d111-6915-4065-be13-a3b528c7c266.filesusr.com İnternet Kaynağı	<%1
31	abis-files.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
32	open.metu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
33	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Yayın	<%1
34	AYDİLEK, Nurettin, VARIŞLI, Ömer, SELEK, Şahabettin, KORKMAZ, Ömer, ATLI, Osman	<%1

	and TAŞKIN, Abdullah. "The effect of estrous cycle on oxidant and antioxidant parameters in dairy cows", Kafkas Üniversitesi, 2014. Yayın	
35	Maria Antonietta Zoroddu, Jan Aaseth, Guido Crisponi, Serenella Medici, Massimiliano Peana, Valeria Marina Nurchi. "The essential metals for humans: a brief overview", Journal of Inorganic Biochemistry, 2019 Yayın	<%1
36	Neşe SÖNMEZ, Özden BÜYÜKBABA BORAL, Kamber KAŞALİ, Fatma TEKELİ. "Effects of Atovaquone and Astragalus Combination on the Treatment and IL-2, IL-12, IFN-g Levels on Mouse Models of Acute Toxoplasmosis", Mikrobiyoloji Bulteni, 2014 Yayın	<%1
37	www.sakli-sifa.com İnternet Kaynağı	<%1
38	epubs.icar.org.in İnternet Kaynağı	<%1
39	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<%1
40	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1

41	YILDIZ, Hamit, BALIKÇI, Engin and KAYGUSUZOĞLU, Erdal. "İneklerde gebelik sürecinde ve erken postpartum döneminde önemli biyokimyasal ve enzimatik parametrelerin araştırılması", Fırat Üniversitesi, 2005. Yayın	<%1
42	mafiadoc.com İnternet Kaynağı	<%1
43	search.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
44	A.L. Laaksonen, J.-E. Sunell, H. Westerén, J. Mulder. "Adrenocortical Function in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis and Other Connective Tissue Disorders", Scandinavian Journal of Rheumatology, 2009 Yayın	<%1
45	A.M. Ali, Sh.A. Seddiek, H.F. Khater. " Effect of butyrate, clopidol and their combination on the performance of broilers infected with ", British Poultry Science, 2014 Yayın	<%1
46	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
47	docs.wixstatic.com İnternet Kaynağı	<%1

48	watermark.silverchair.com İnternet Kaynağı	<%1
49	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<%1
50	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
51	16e300a7-e9f6-4937-a7f0-793b8a4a3bf4.filesusr.com İnternet Kaynağı	<%1
52	GÜRDOĞAN, Fuat and BALIKÇI, Engin. "Yemlerle alınan yüksek düzeyde iyotun sığırlarda bazı klinik hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi", TUBITAK, 2004. Yayın	<%1
53	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
54	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
55	www.imcofe.org İnternet Kaynağı	<%1
56	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1
57	2019.fmgtegitimikongresi.com İnternet Kaynağı	<%1

58	2793ed39-269b-4a6e-bfbb-1dd53eb9ddcb.filesusr.com İnternet Kaynağı	<%1
59	acikerisim.nigde.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
60	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
61	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
62	docksci.com İnternet Kaynağı	<%1
63	docs.google.com İnternet Kaynağı	<%1
64	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
65	www.kadioglublog.com İnternet Kaynağı	<%1
66	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	<%1
67	SEVEN, İsmail, AKSU, Taylan and SEVEN, Pınar, Tatlı. "Propolis ve hayvan beslemede kullanımı", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2007. Yayın	<%1
68	Yiming Xu, Wenchao Liu, Linlin Li, Weiwei Cao, Mengyue Zhao, Jingyin Dong, Guangyue Ren,	<%1

Bhesh Bhandari, Xu Duan. "Dynamic changes of non-volatile compounds and evaluation on umami during infrared assisted spouted bed drying of shiitake mushrooms", Food Control, 2022
Yayın

69	"Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2017 Yayın	<%1
70	Yakup Kara, Fahrettin Akyuz. "Effects of N-nitro L-arginine methyl ester and α-tocopherol on testicular oxidative stress caused by exposure to cigarette smoke", Andrologia, 2019 Yayın	<%1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< 5 words
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		