T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

Sıttıka DELEN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI (VET.)

Danışman
Prof.Dr. Vahdettin ALTUNOK

2. Danışman
Doç.Dr. Meral KEKEÇOĞLU

KONYA-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

Sıttıka DELEN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI (VET.)

Danışman
Prof.Dr. Vahdettin ALTUNOK

2. Danışman
Doç.Dr. Meral KEKEÇOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202048 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2022

ÖNSÖZ

Arı ürünleri yaşam için vazgeçilmez maddeler içeren doğal gıdalardır. Arı ürünleri, insan ve hayvan beslenmesini desteklemek ve gastrointestinal mikrobiyotayı iyileştirmek için kullanılan doğal elementler içermekte ve bu nedenle de tarih öncesinden bu yana insan sağlığı ve insan hastalıklarını önlemek için kullanılmaktadır. Son yıllarda Apiterapi bir başka deyişle arı ürünleri ile tedavi, insanların doğal yaşama dönüşüyle daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Ancak arının sadece ürettiği ürünler değil, aynı zamanda kendisi ve yaşadığı ortam havası da apiterapide kullanılmaya başlanılmıştır.

Bu çalışmada, Düzce İli Yığılca ilçesinde ekotip olarak bulunan Yığılca Arılarının kovan havası, sigara dumanına maruz bırakılan ratlara filtreli özel bir aparat sistemi ile solutularak ve Yığılca Arılarının oluşturdukları polen ile beslenerek sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda canlı ağırlık artışı ve bazı kan ve bronkoalveolerlavaj (BAL) sıvısı biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler değerlendirildi.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, mesleki tecrübelerini ve manevi desteklerini benden esirgemeyen değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK ve Doç.Dr. Meral KEKEÇOĞLU'na Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ile elemanlarına, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen eşim Kadir DELEN'e bu süreçte çalışmalarımı anlayışla karşılayan ve manevi yönden destek olan çocuklarım Tarık Emre DELEN ve İdilsu DELEN'e ve tez projemi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
ÖZET ..... **vii**
SUMMARY ..... **ix**
1.GİRİŞ **1**

1.1.Yığılca Arısı 2
1.2. Apiterapi 3
1.3. Polen 4
1.4. Polenin Kimyasal Özellikleri 6
1.5. Poleninin Biyolojik Etkileri 10
1.7. Arı Kovanı Havası 13
1.8. Sigara ve Sigaranın Zararlı Etkileri 18
1.9. Literatür Özeti 21
1.10. Araştırmanın Hipotezi 27

2. GEREÇ VE YÖNTEM **29**

2.1. Gereç 29

2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması 29
2.1.2. Polen Uygulaması 31
2.1.3. Arı Kovanı Havasının Uygulanması 32
2.1.4. Sigara Uygulaması 34

2.2.Yöntem 35

2.2.1. Örneklerin Alınması 35
2.2.2. Biyokimyasal Analizler 36
2.2.3.İstatistiksel Analizler 38

3.BULGULAR **39**

3.1. Canlı Ağırlık Değişimleri 39
3.2. Biyokimyasal Parametreler 39
3.3. BAL Sıvısı Parametreleri 43

4. TARTIŞMA **45**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **57**
6. KAYNAKLAR **59**
7. EKLER **66**

EK A-Etik Kurul Onayı 66
EK B-Turnitin Raporu 67

8. ÖZGEÇMİŞ **78**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA : Asimetrik Dimetilarginin

AIDS : Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

ALA : Alfa- Linolenik Asit

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

A.m. : Apis Mallifera

AST : Aspartat Aminotransferaz

B : Brom

BAL : Bronko Alveoler Lavaj

BUN : Kan Üre Azotu

C : Karbon

Ca : Kalsiyum

CA : Canlı Ağırlık

CAT : Katalaz

Cu : Bakır

Cr : Krom

DAGEM : Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme Merkezi

dl : desilitre

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DPPH : 2,2-Difenil 1 Pikril Hidrazil Radikal Süpürme

DÜDAM : Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi

DÜGETAM : Düzce Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi

FAO : Gıda ve Tarım Örgütü

FEV_1 : 1. Saniyedeki Fonksiyonel Ekspiratuar Rezerv Hacmi

Fe : Demir

g : gram

GAE : Gallik Asit Eşdeğeri

GETAT : Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp

GGT : Gamma Glutamil Transferaz

GSH : Glutatyon

GPx : Glutatyon Peroksidaz

HAYDEK : Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

HDL : Yüksek Yoğunluklu (Dansiteli) Lipoprotein
H_2O_2 : Hidrojen Peroksit
IgG : İmmünglobulin G
IgM : İmmünglobulin M
K : Potasyum
kg : kilogram
KOAH : Kronik Obstrüktüf Akciğer Hastalığı
LDH : Laktat Dehidrogenaz
LDL : Düşük Yoğunluklu (Dansiteli) Lipoprotein
L-NAME : L omega -nitro-L-arginin-metil esterin
Mb : Molibden
MDA : Malondialdehid
Mg : Magnezyum
mg : miligram
µg : mikrogram
ml : mililitre
Mn : Manganez
M.Ö. : Milattan Önce
M.S. : Milattan Sonra
Na : Sodyum
NOS : Nitrik Oksit Sentaz
NK : Doğal Öldürücü Hücre
OH : Hidroksil
P : Fosfor
Pi : İnorganik Fosfat
QE : Kuersetin Eşdeğeri
RNA : Ribonükleik Asit
ROS : Reaktif Oksijen Türü
Se : Selenyum
SE : Standart Hata
SFA : Doymuş (Sature) Yağ Asidi
SOD : Süperoksit Dismutaz
TEAC : Trolox Eşiti Antioksidan Kapasite
TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü -Alfa

UFA **:** Doymamış (Unsature) Yağ Asidi

VLDL **:** Çok Düşük Yoğunluklu (Dansiteli) Lipoprotein

Zn **:** Çinko

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

Sıttıka DELEN

Biyokimya Anabilim Dalı (Vet.)

DOKTORA TEZİ/KONYA-2022

Bu çalışma, arı kovanı havası ve polen uygulamalarının sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda canlı ağırlık ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışma 64 adet erkek Wistar Albino ırkı rat kullanılarak ve 1.Kontrol, 2.Shame (0.5 ml distile su gavaj yolu ile), 3.Arı kovanı havası (günde 1 defa 30 dakika), 4.Polen (200 mg/kg/gün dozda distile suda çözündürerek günde bir kez), 5.Arı kovanı havası+Polen, 6.Sigara (günde 2 defa birer paket sigara kullanılarak toplam 2 saat sigara dumanı), 7.Sigara+Arı kovanı havası, 8.Sigara+Arı kovanı havası+Polen olmak üzere 8 grup üzerinde gerçekleştirildi.

Kontrol grubuna göre serum düzeyleri karşılaştırıldığında trigliserit düzeylerinin 6, 7, 8.gruplarda düştüğü ($p<0,05$), 6.gruba göre 8.grubun total kolesterol düzeyinin yükseldiği ($p<0,05$), AST aktivitesi 7. ve 8.grupta yükselirken ($p<0,05$), sigara grupları ele alındığında 6.gruba göre 8.grubun AST aktivitesinin daha da yükseldiği ($p<0,05$), 4.grubun BUN düzeyinin yükseldiği ($p<0,05$), ürik asitin 7 ve 8.grupta yüksek ($p<0,05$) olduğu, albümin düzeyinin 7.grupta yükseldiği ($p<0,05$), Pi, Zn ve Fe düzeyi 3, 5, 6, 7, 8.gruplarda yükseldiği ($p<0,05$), Mg düzeylerinin 7. ve 8.gruplarda yüksekdiği ($p<0,05$), IgG ve IgM 4.grubun düzeylerinin yükseldiği ($p<0,05$), belirlendi.

Kontrol grubuna göre antioksidan parametreler kıyaslandığında, MDA yönünden tüm grup düzeylerinin benzer olduğu, 6.gruba göre 8.grupta MDA düzeyinin anlamlı olarak düştüğü ($p<0,05$), CAT aktivitesi 6. ve 7.gruplarda yükseldiği ($p<0,05$), SOD aktivitesi 5.grupta yükseldiği ($p<0,05$), 6.gruba göre 8.grubun SOD aktivitesinin düştüğü ($p<0,05$), GSH değeri 6.grupta yükseldiği ($p<0,05$), 6. gruba göre 7 ve 8.grup değerlerinin düştüğü ($p<0,05$) görüldü.

Kontrol grubuna göre BAL sıvısı parametreleri kıyaslandığında, GGT aktivitesinin 6.grupta yükseldiği ($p<0,05$), 6.gruba göre 7 ve 8.grupların enzim aktivitesinin düşüktüğü ($p<0,05$), ALT aktivitesinin 7 ve 8.gruplarda yükseldiği ($p<0,05$), 6.gruba göre 7 ve 8. grupların ALT aktivitesinin

yükseldiği ($p<0,05$), 3.grubun albümin ve kalsiyum düzeylerinin yüksek olduğu ($p<0,05$), Pi düzeyinin 5.grupta düştüğü ($p<0,05$), 6.gruba göre 8.grubun Pi düzeyinin daha da düşük ($p<0,05$) olduğu, Zn düzeyinin 6.grupta yükseldiği ($p<0,05$), 6.gruba göre 7 ve 8.grubun Zn düzeylerinin ise düştüğü ($p<0,05$) belirlendi.

Sonuç olarak sigara uygulamasına ilave olarak arı kovanı havası, arı kovanı havası+polen uygulamalarının kolesterol, ürik asit düzeyini ve AST aktivitesini arttırması, GSH düzeyini düşürmesi, immünglobülinler üzerinde etkisinin olmaması, arı kovanı havası+polenin MDA ve SOD aktivitelerini düşürmesi yönüyle ilgi çekici olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Arı kovanı havası; Biyokimyasal parametreler; Polen; Rat; Yığılca Arısı.

SUMMARY

TR
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of the Effects of Beehive Air and Pollen Applications on Body Weight and Some Biochemical Parameters of Rats Exposed to Cigarette Smoke

SITTIKA DELEN

Department of Biochemistry (Vet.)

DOCTORAL THESIS/KONYA-2022

This study was carried out to investigate the effects of beehive air and pollen applications on body weight and some biochemical parameters in rats exposed to cigarette smoke.

The study was carried out as 1.Control, 2.Shame (0.5 ml distilled water by gavage), 3.Beehive air (30 minutes once a day), 4.Pollen (dissolve in distilled water at a dose of 200 mg/kg/day once a day), 5.Beehive air + Pollen, 6.Smoking (a total of 2 hours of cigarette smoke by using a pack of cigarettes 2 times a day), 7.Cigarettes+ Beehive air, 8.Cigarette+Beehive air+Pollen on 8 groups of 64 male Wistar Albino rats.

When the serum values of the control group were compared, the triglyceride value decreased in the 6th, 7th and 8th groups ($p<0.05$), and the cholesterol value of the 8th group increased compared to the 6th group ($p<0.05$), as the AST enzyme activity increased in the 7th and 8th groups ($p<0.05$), when the smoking groups were considered, the AST levels activity of the 8th group was higher than the 6th group ($p<0.05$) The BUN levels of the 4th group increased ($p<0.05$), the uric acid level was high in the 7th and 8th groups ($p<0.05$), and the albumin level increased in the 7th group ($p<0.05$) Pi, Zn and Fe levels increased in 3, 5, 6, 7, 8 groups ($p<0.05$), Mg value increased in 7th and 8th groups ($p<0.05$), and it was determined that the levels of IgG and IgM increased in 4th group ($p<0.05$.

When antioxidant parameters were compared with the control group, MDA value was similar in all groups, MDA value decreased significantly in 8th group compared to 6th group ($p<0.05$), CAT enzyme activity increased in 6th and 7th groups ($p<0.05$), SOD enzyme activity was high in the 5th group ($p<0.05$), compared to the 6th group, the SOD enzyme activity of the 8th group was lower ($p<0.05$), GSH values were higher in the 6th group ($p<0.05$), and the 7th and 8th groups were lower than the 6th group ($p<0.05$).

When the BAL fluid parameters were compared to the control group, GGT enzyme activity was high in group 6 ($p<0.05$), and enzyme activity in groups 7 and 8 was lower compared to group 6 ($p<0.05$), ALT enzyme activity was high in groups 7 and 8 ($p<0.05$), enzyme activity was higher in groups 7 and 8 compared to group 6 ($p<0.05$), albumin and Ca values were increased of the 3th group

(p<0.05), the Pi **v**alue was low in the 5th group (p<0.05), Pi value of the 8th group was even lower than the 6th group (p<0.05), Zn values were found to be high in the 6th group (p<0.05), and the Zn levels of the 7th and 8th groups were lower (p<0.05) compared to the 6th group.

In addition to smoking, beehive air, beehive air+pollen applications were found to be interesting in that they increase cholesterol, AST enzyme activity, uric acid level, decrease GSH level, have no effect on immunoglobulins, and decrease MDA and SOD enzyme activities of bee hive air+pollen.

Keywords: Beehive air; Biochemical parameter; Pollen; Rat; Yığılca Bee.

1.GİRİŞ

Arılar dünyada en çalışkan canlılardan biridir. Yeryüzünde insanlığın olmadığı dönemlerde de arıların olduğu bilim insanları tarafından ortaya konulmuştur (Çelik 2019). Hindistan'da milattan önce 3000-2000 yılları arasında arı ve bala ait bilgilere rastlanmıştır. Babilliler balı hem gıda hem de ilaç olarak kullanmışlardır. Aristo (M.Ö. 384-322), yazmış olduğu 'Hayvanlar Tarihi' adlı eserinde kovan içerisinde ana arı, işçi arı ve erkek arı olarak 3 tip arının olduğunu, işçi arıların su taşımakla görevli olduklarını ve aralarında iş bölümü bulunduğunu ifade etmiştir. Boğazköy kazıları M.Ö. 1300 yıllarında Hititler devrinde arıcılığın önemli bir zirai faaliyet olduğunu göstermiştir (Sancak ve ark 2013).

Anadolu çok çeşitli iklim koşullarına sahip olması, jeolojik yapı bakımından bölgeler arasında farklılıklar olması Asya, Afrika ve Avrupa arasında doğal bir köprü oluşturması nedeni ile birçok canlı türünün evriminde önemli bir rol oynamıştır. Geçirdikleri evrim sırasında bal arıları Anadolu'nun yerel iklim koşullarına ve florasına uyum sağlayarak, çeşitli ırk ve ekotipleri oluşturmuşlardır. Türkiye bal arılarındaki genetik çeşitlilik bakımından dünyadaki birçok ülkeden önde gelmektedir (Kence 2006).

Bal arıları milyonlarca yıldan beri yaşamlarını sürdürmekte olan bal arılarının ana vatanı Asya, Avrupa ve Afrika kıtalarıdır. Apis cinsi, en yaygın ve ekonomik değeri en fazla olan tür *Apis mellifera* olup, bu tür içerisinde de farklı bölgelere adaptasyonu ile alt tür (bölgesel ırklar) ve bu türler içerisinde de ekotipler oluşmuştur. Ekonomik bakımdan en değerli ve en yaygın olan ırklar İtalyan (*A.m. ligustica*), Karniyol (*A.m. carnica)*, Kafkas (*A.m. Caucasica*) ve Anadolu (*A.m. anatoliaca*) arı ırklarıdır.

Çok geniş bir iklim ve bölge yelpazesine sahip olan Türkiye, coğrafi konum olarak Avrupa, Asya ve Orta Doğunun birbirine en yakın noktasındadır. Bio-coğrafik çalışmalar için bu durum ideal bir konum oluşturur. Bu nedenden dolayı Türkiye`deki balarıları dış görünüş, davranış, ekoloji ve hastalıklara direnç açısından önemli farklılıklar gösterir (Smith 2002).

Kekeçoğlu ve Soysal (2010) yaptıkları çalışmada, Türkiye'nin değişik bölgelerinden toplanan bal arılarında yaptıkları morfometrik analizde Orta

Anadolu'da *A.m. anatolica* (Anadolu arısı), Kuzey Anadolu'da *A.m.caucasica* (Kafkas arısı), Güney ve Güneydoğu Anadolu'da *A.m.meda* ve Türkiye'nin Avrupa bölgesinde *A.m. carnica* (Karniyol arısı) olarak dört ana bölgesel grupta toplanmış olduğunu bildirmişlerdir. *A.m. anatoliaca*, yerel olarak adapte olmuştur. Düzce (Yığılca), Bingöl, Hayrabolu ve Balıkesir yöreleri birbirinden ve diğer gruplardan farklı yöresel olarak bilinmekte olup bilimsel olarak adlandırılmamıştır (Kekeçoğlu ve Göç Rasgele 2013).

1.1.Yığılca Arısı

Karadeniz Bölgesi'nde yer alan Düzce İli Yığılca İlçesi'nde endemik bir bal arısı populasyonunun olduğunu bildirilmiştir (Kekeçoğlu 2010). Düzce İli Yığılca İlçesi coğrafik yapısı, bitki örtüsü ve kendine özgü bir arı ekotipine sahip olması bakımından, arıcılık için oldukça avantajlı bir konuma sahiptir (Kekeçoğlu ve Göç Rasgele 2013). Yığılca bölgesi coğrafi konumu nedeni ile dağların arasında izole olmuş olduğundan arı ırklarının genetik özellikleri korunmuş, ortama uyumlu ekotip arılar yaşamlarını devam ettirmiştir (Gösterit ve ark 2012a). Diğer bir araştırmada elde edilen verilere göre Yığılca (Düzce) ilindeki bal arılarının morfometrik özellikleri Anadolu'nun yerel ekotipini temsil etmektedir (Kekecoglu ve Soysal 2010).

Yığılca bal arısı genotipinin bazı performans özelliklerinin belirlenmesi ve bu özelliklerinin Kafkas ve Anadolu bal arısı ırkı melezi kolonileri yaşama gücü, uçuş etkinlikleri, bal verimi ve polen toplama yeteneği bakımından karşılaştırılmış, Yığılca grubunun bal verimi bakımından Anadolu ve Kafkas grubundan daha yüksek performans gösterdiği belirlenmiştir. Yığılca bal arısının yüksek bal verimi özelliği ile değerli bir genotip olduğu gösterilmiştir (Gösterit ve ark 2012b).

Yığılca bal arısının oğul verme eğiliminin ve savunma davranışının belirlenmesi ve Türkiye 'de yaygın olarak kullanılan diğer bal arısı genotipleri ile karşılaştırması yapılmış, Yığılca bal arılarının Anadolu ve Kafkas ırkı melezlerine göre daha fazla oğul verme eğilimi gösterdiği, daha hırçın olduğu ortaya koyulmuştur (Gösterit ve ark 2012b).

Hijyenik davranış doğal bir savunma mekanizmasıdır. Yığılca bal arısının hijyenik davranış düzeyinin belirlenmesi ve geliştirilmesi incelenmiş, kolonilerin

toplam hijyenik davranış performansı max. %97.633, min. %94.499 olarak tespit edilmiştir (Kekeçoğlu ve ark 2015).

1.2. Apiterapi

Apiterapi terapötik amaçlar için bal arısının ürünlerinin kullanılması olup apiterapi terimi, "arı" anlamına gelen Latince apis'ten gelmektedir (Demir ve ark 2019).

İnsanların arı kolonileri ile doğrudan temas ettikleri gün, apiterapi tarihte yerini almıştır. 50 milyon yıl önce yerkürede arı ürünlerinin tüketilmeye başlamasıyla ve arı zehirine maruz kalmasıyla apiterapinin de tarihi kayıt altına alınmıştır. 6000 yıl önce, Kızılderililer, bir gıda maddesi olarak balı ve yara iyileştirici olarak propolisi kullanmışlardır (Çelik ve Aşgun 2020). Apiterapinin ilk olarak Sümerler tarafından uygulandığı propolis ve polen ile arı sütünün tedavide kullanıldığı düşünülmektedir (Yeşilada 2015). Geleneksel Mısır tıbbında, arı ürünlerinden bal, bal mumu ve propolis kullanılmıştır ve o zaman papirüs yazıları Dr. Edwin Smith tarafından 19.yy'da satın alınmıştır. Papirüs arı ürünleri ile tedavi konusunda daha farklı bilgilere de ışık tutmaktadır. Göz rahatsızlıklarından sakınmak için en iyi karışım makalit (bakır karbonat) ve baldır. Yine benzer reçeteler bin yıl sonra Antik Yunan'da ve bin beş yüz yıl sonra ortaçağ İngiltere'sinde ortaya çıkmaktadır (Çelik ve Aşgun 2020). Hipokrat (MÖ 460-470), Galen (MS 130-200) ve İbni Sina (MS 980-1037) gibi ünlü hekimlerin eserlerinde arı ürünlerinin tedavi amacıyla ne şekilde kullanıldığı kayıtlı bulunmaktadır (Yeşilada 2015).

Günümüzde hastalıkların arı ürünleriyle tedavi edildiği Çin, Rusya, Romanya ve bazı Doğu Avrupa ülkelerinde köklü apiterapi merkezleri bulunmaktadır. Ülkemizde de son yıllarda apiterapi ile ilgili çalışmalar başlatılarak, 2014 yılında Resmi Gazetede yayınlanan "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'' ile bu alanda kurslar ve merkezler kurulmaya başlanmıştır (Sorucu 2019). Bu Yönetmeliğin amacı, insan sağlığına yönelik geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulama yöntemlerini belirlemek, bu yöntemleri uygulayacak kişilerin eğitimi ve yetkilendirilmeleri ile bu yöntemlerin uygulanacağı sağlık kuruluşlarının çalışma usul ve esaslarını düzenlemektir (Resmi Gazete 27.10.2014. sayı 29158).

Arıcılık, eko-arıcılık veya api-turizm olarak bilinen ekoloji, arıcılık ve turizmi birleştiren ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir pazarlama yöntemidir. Arıcılığa yönelik faaliyetler (arı ürünleri, apiterapi, kovan havası, arı müzeleri, üretim faaliyetleri, tarihi arıcılık faaliyetleri, görseller ve diğerleri) arıcılık sektörüne ve ülke gelirini artırmaya meyilli insanları çekmeyi amaçlamaktadır. Slovenya, Macaristan, Romanya, Şili ve Endonezya gibi ülkeler bu yaklaşımın uygulanmasında lider konumdadır (Gandhy 2019, Tišler ve Šuligoj 2020, Šuligoj 2021).

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama Merkezi 16/10/2015 tarihli makam onayı ile İstanbul Medipol Üniversitesi'nde kurulmuş olup, apiterapi uygulaması da yapılmaya başlanmıştır. Arı zehiri, arı sütü, propolis, arı poleni ve bal tedavi amacıyla kullanılabilen izinli uygulamaların yanında, dünyada uygulama merkezleri olan arı kovan havası, erkek arı larvası gibi tekniklerin de ülkemizde izin alması muhtemeldir (Öztürk ve Ünal 2018). Düzce Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜGETAM), GETAT Daire Başkanlığı izni ile 04/06/2018 Bilim Komisyonu kararına istinaden Düzce Üniversitesi Rektörlüğüne bağlı birim olarak kurulmuştur. Bu birimde apiterapi uygulaması da yapılmaktadır (Anonim 1). Apiterapi dünya çapında yükselen bir değer olarak akut veya kronik birçok hastalıkta uygulanabilen dünya çapında yükselen bir değerdir.

Apiterapi Derneği ve İstanbul Medipol Üniversitesi'nin katkılarıyla 16-17 Aralık 2017 tarihinde Ulusal Apiterapi Kongresi gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde apiterapi alanında ilk kez bu ölçüde bir kongre gerçekleştirilmesi, bilim insanların apiterapiye bakış açılarını tartışmalarına ve bilimsel verilerini paylaşmalarına olanak sağlamıştır (Öztürk ve Ünal 2018). İkinci Ulusal Apiterapi Kongresi'de, Apiterapi Derneği tarafından düzenlenen ve ana teması 'Sağlığı Koruyucu ve Geliştirici olarak Apiterapi' şeklinde belirlenen 25-26 Mayıs 2021 tarihleri arasında çevirimiçi olarak gerçekleştirilmiştir (Anonim 2).

1.3. Polen

Polen, çiçekli bitkilerde çiçeklerin erkek üreme organları tarafından üretilen erkek cinsiyet üniteleri (hücreleri) olarak tanımlanır (Öztürk ve Akçiçek 2015). En önemli polen kaynakları, doğal olarak veya ekim yapılarak meydana gelen

bitkilerdir. Yonca, mısır, kolza, ayçiçeği, muz, karahindiba, hardal, söğüt, meyve ağaçları, funda (süpürge otu), kestane polenleridir (Bogdanov 2011a).

Arılar elektrostatik yük taşımaktadır ve nektar almak için çiçeğin etrafında kanat çırparken negatif yüklü olan polenler arının bedenine yapmakta, arı hortumu ile nektar alarak ayaklarını nemlendirmekte ve yapışan poleni arka ayaklarında bulunan özel boşluklara (polen sepeti) itmektedir. Larvalarını beslemek için arılar polenleri peteklerin gözlerine depolarlar (Yeşilada 2015).

Tükürük bezlerinden salgılanan nektar ve bal arısı enzimleri (amilaz, katalaz gibi) tarafından farklı türlerden çiçek poleni karışımı aglütine edilir ve granül şeklinde arı poleni olarak tanınan polen yükleri (taneleri) oluşturulur (Yeşilada 2015).

Bitki türlerine bağlı olarak polen taneleri şekil, renk, boyut ve ağırlık bakımından farklılık gösterir. Polen tanelerinin şekilleri yuvarlak, silindirik, çan şeklinde, üçgen veya dikenli biçimde olabilir. Çapları 0,01 ila 0,05 mm arasında değişmekte ve ağırlıkları mikrogramlarla ifade edilir. Polen rengi elde edildiği bitki türlerinin çeşitliliğine bağlı olarak değişmektedir bitki türlerinin renklerini yansıtır. Genellikle renkleri sarı, gri-beyaz, turuncu, kırmızımsı, yeşilimsi mavi tonlarındadır. Arılar genellikle aynı bitkiden polen toplamalarına rağmen, ancak bazen birçok farklı bitki türlerinden de polen toplayabilirler. Bir arı kolonisi yılda 1 ila 7 kilo polen verir, her gün bir koloniden toplanan polen miktarı 50-250 g'dır (Dautarte 2019).

Günümüzde gıda endüstrisi, yüksek tüketici talebi nedeniyle, sağlıklı besinler olarak tanınan doğal gıdalara geri dönmektedir. Arı poleni, vazgeçilmez besleyici ve tıbbi özelliklerinden dolayı doğal, süper besin olarak bilinir. Bununla birlikte, arı poleninin fiziko-kimyasal ve besleyici özellikleri, botanik ve coğrafi köken farkından dolayı büyük ölçüde değişmektedir (Thakur ve Nanda 2020). Brezilya, Bulgaristan, Polonya ve İsviçre gibi farklı ülkelerde ulusal polen standartları mevcuttur (Campos ve ark 2008).

1.4. Polenin Kimyasal Özellikleri

En çok bilinen apiterapötiklerden biri olan arı poleninin kimyasal bileşimi, iklim koşulları, toprak tipi ve arı ırkı ve aktiviteleri gibi faktörlerle, bitki kaynağına ve coğrafi kökene bağlıdır (Nogueira ve ark 2012).

Polenin nem miktarı polen türlere göre değişiklik gösterir. Bazı polenler az nemli iken, bazıları çok nemli olabilmektedir. Bu durum, polen toplandığı zamandaki atmosferik koşullara göre değişir. Ticari olarak tüketilmek üzere hazırlanan polenlerde kurutma sonrası polenin nem içeriği %2,5–7 arası değişiklik göstermektedir (Dautarte 2019). Polendeki nem değeri polen için önemli bir kalite standartı olup, bazı farklı ülkelerin polen yönetmeliklerinde limit değerler belirtilmektedir. Brezilya standardında maksimum %4, İsviçre ve Polonya maksimum %6, Uruguay maksimum %8, Bulgaristan maksimum %10 olarak polenin nem değerleri belirtilmektedir (Bogdanov 2011b).

Tankur ve Nanda (2020), 2009 yılından beri dünyanın 20'den fazla ülkesinde poleninin kimyasal bileşimi (şekerler, amino asitler, yağ asitleri, mineraller, vitaminler ve fenolik bileşikler) için yapılmış çalışmaları değerlendirmişlerdir. Yüzden fazla çalışmanın sistematik incelemesine göre;

Arı poleni ortalama %54,22 (%18,50–84,25) karbonhidrat, %21,30 (%4,50–40,70) protein, %5,31 (%0,41–13,50) lipid, %8,75 (%0,15– %31,26) lif, %2,91 (%0,50–7,75) mineral, 13,41 g/100 g (2,77–28,49 g/100 g) glikoz, 15,36 g/100 g (4,9–33,48 g/100 g) fruktoz, 4,25 g/ 100 g (0,05-9,02 g/100 g) sakkaroz, 4951,61 mg/kg (3,06–13366,60 mg/kg) K, 4157,86 mg/kg (234,40–9587,00 mg/kg) P, 1751,22 mg/kg (1,09–5752,19 mg) /kg) Ca, 1246,99 mg/kg (44,00–4680,53 mg/kg) Mg, 46,97 mg/kg (0,10–105,80 mg/kg) Zn, 197,41 mg/kg (2,60–1180,00 mg/kg) Fe ve 30,59 mg GAE/g (Gallik Asit Eşdeğeri) (0.69–213.20 mg GAE/g) toplam fenolik içerik içerdiği belirlenmiştir.

Zengin bitki örtüsüne sahip ülkemizin 6 farklı bölgesindeki (Karadeniz, Marmara, Ege, Akdeniz, İç Anadolu, Doğu Anadolu) 21 farklı ilinde üretilen 34 adet arı poleni örneklerinin nem, kül, protein, yağ, lif değerleri ve şeker profili araştırılan çalışmada, polenin ortalama protein %18,8±3,2; yağ %7,6±1,6; kül %2±0,5; lif %14,4±2,7; karbonhidrat %54,6±5,8; enerji (kcal) 333,3±19,6 olduğu belirtilmiştir.

Elde edilen polenlerin şeker profillerine bakıldığında ise glikoz miktarı %14,8±1,9; fruktoz miktarı %19,5±2,0; sakaroz miktarı %3,8±3,4; maltoz miktarı %0,9±0,6 ve turanoz miktarı %1,2±0,6 olarak saptanmış olup şekerlerden izomaltoz ve erloz sadece birkaç numunede tespit edilmiş, trehaloz, melezitoz, maltotrioz ise genel olarak numunelerde saptanamamış, özellikle Doğu Anadolu bölgesinden sağlanan polenlerin diğer bölgelerden sağlananlara göre birçok parametrede ayrıldığı görülmektedir (Başdoğan ve ark 2019).

Polen içerisindeki şeker kompozisyonunun büyük bölümünü glikoz, fruktoz ve sükroz oluşturmaktadır. Fuenmayor ve ark (2014)'nın Kolombiya poleninde yaptığı çalışmada polende üç ana şeker tanımlamışlar ve fruktozun en çok miktarda bulunduğu (19,45±0,92 g/100 g kuru ağırlık), bunu glikoz (13,58±2,35 g/100) ve sükrozun (6,68±2,03 g/100 g) izlediğini bildirmişlerdir.

Her bir taksonun tek başına protein içeriği zenginliğinin onu "iyi" bir polen kaynağı olarak sınıflandırmak için yeterli olmadığını ve bitki örtüsü ve koloni ihtiyaçlarındaki mevsimsel değişikliklerin dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Çoğu durumda, arıların protein açısından zengin polenlere kıyasla koloni için daha faydalı olan, ancak daha küçük miktarlarda toplanan protein bakımından daha fakir bitkilerden daha fazla polen topladıkları görülmüştür. Toplanan polen miktarının en önemli faktör olduğu ve bunun çevredeki bitki popülasyonu, çiçeklenme dönemi ve mevsim ile ilgili olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Arılar tarafından toplanan polenin çekiciliği polen miktarı ile gösterildiği gibi, farklı taksonların protein içeriği ile ilişkili olmadığı, arıların çok sayıda taksondan polen topladığı, ancak bunlardan sadece birkaçı beslenme gereksinimlerine önemli ölçüde katkıda bulunduğu belirtilmiştir. 46 polen taksonundan sadece 14'ünün arılar için mevcut olan toplam proteinlerin %88,8'ini içerdiği belirlenmiştir. Polen kaynaklarının ham proteini %13,9 ile %25,5 arasında değiştiği, ilkbaharda çiçek açan bitkilerden elde edilen polenlerin protein içeriği (%20–24,7), yaz (%15,1–19,9) ve sonbaharda (%19,3–23,1) toplanan polenlere oranla daha yüksektir. Bal arılarının ilkbaharda topladığı çok miktarda polen ve protein açısından zenginliği, farklı taksonların protein içeriği ile ilişkili olmadığı, bu dönemde kuluçka ve popülasyonun büyümesi ile açıklanmaktadır (Liolios ve ark 2015).

Yapılan çalışmalarda farklı bitki türlerinden toplanan polen içeriklerinde 22 çeşit serbest amino asit bulunmaktadır. Amino asitlerin bir kısmı serbest bir kısmı bağlı bulunmaktadır. Laden (cistus ladanifer) bitkisinden elde edilen monofloral arı polenin serbest amino asit içeriği 32,46 mg/g iken, engerek otu (Echium plantagineum) bitkisinde 22,18 mg/g'dır. Buna karşılık toplam amino asit yüzdesi (kuru ağırlık esasına göre) Laden (cistus ladanifer) bitkisinde %13,95, engerek otu (Echium plantagineum) bitkisinde %32,22 olarak belirlenmiştir. Toplam amino asit bileşenlerinin büyük bir kısmını laden bitkisinin arı poleninde prolin oluşturması ile beraber azalan sırayla prolin, glutamik asit, lizin, lösin ve alanin yüksek oranda bulunmaktadır. Engerek otu (Echium plantagineum) bitkinden elde edilen monofloral arı poleninde temel amino asit olarak azalan sırayla histidin, tirozin, lizin, aspartik asit, fenil alanin ve prolin bulunmaktadır (Yeşilada 2015).

Karbonhidratlar ve proteinlerden sonra lipidler, hayati önem taşıyan üçüncü en büyük arı poleni bileşenidir. Bazı botanik türlerden elde edilen polen, polen ağırlığının %1-13'ü arasında değişen toplam lipit içerir (Compos ve ark 2008). Compos ve ark (2008)'nın ifade ettiğine göre polenin yağ içeriğini ağırlıklı olarak mono, di, ve trigliseritler oluşturmakta, az miktarda yağ asitleri, sterinler ve hidrokarbonlar bulunmaktadır (Serra ve ark 1986).

Arı polenininde kardiyovasküler hastalıklar, iltihaplanma ve diyabet gibi hastalıkları önlemek için faydalı olabilen alfa-linolenik asit ve linoleik asit gibi esansiyel yağ asitleri bulunur. En yüksek içerikte eikosatrienoik asit (118.9-540.1 $g \cdot kg^{-1}$), ardından γ-linolenik asit (5,5-290,8 $g \cdot kg^{-1}$), α-linolenik asit (5,0-162,8 $g \cdot kg^{-1}$), palmitik asit (86,0–146,1 $g \cdot kg^{-1}$), oleik asit (64,1–126,2 $g \cdot kg^{-1}$), ve linoleik asit (32,5–113,2 $g \cdot kg^{-1}$) tespit edilmiştir. Bitkisel gıdalarda pek bulunmayan eikosapentaenoik asit gibi birkaç nadir yağ asidi (dihomo-γ-linolenik, petroselinik, heptadekenoik ve lignoserik asit) çok küçük miktarlarda belirlenmiştir. Ayrıca, gıdanın sağlığı geliştirici özelliklerini değerlendirmek için önemli bir kriter olan ω-6/ω-3 oranı 5:1 veya daha az olmalıdır. Bu nedenle polen, insan beslenmesi için temel bir ω-3 yağ asidi kaynağı olarak kabul edilebilir (Thakur ve Nanda 2018).

Bal arılarının üremesinde, gelişmesinde ve beslenmesinde yağ asitleri önemlidir. Linoleik, linolenik, miristik ve laurik asitler gibi belirli yağ asitleri, koloni

hijyeni için önemli olan bakterisidal ve antifungal özelliklere sahiptir (Manning 2001).

Arı poleninin pH değeri 3,8-5,4 arasında (ortalama 4,6±0,4) ve mineral içeriği ise 1,5-3,2 g/100 g (ortalama 2,5±0,4 g/100 g) arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir. Öte yandan altı mineral değerlendirildiğinde, potasyum (5,625 mg/kg) en yoğun olanıdır, ardından azalan sırayla kalsiyum (1,717 mg/kg), magnezyum (1,029 mg/kg), sodyum (99,3 mg/kg), demir (70,7 mg/kg) ve çinko (47,4 mg/kg) gelir. Mineral içeriği bakımından polenin iyi bir besin takviyesi olduğu bildirilmektedir (Fuenmayor B ve ark 2014). Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan arı poleninin Cu miktarı 8,60±0,43 mg/kg, Zn miktarı 35,30±2,13 mg/kg, Mg miktarı 1113,33±61,00 mg/kg ve Ca miktarı 1034,00±53,86 mg/kg olarak tespit edilmiştir (Uçar ve ark 2018).

Arı poleni, sadece insan vücudundaki yetersizliklerini tamamlayan değerli bir biyoelement kaynağı değil, aynı zamanda zengin bir vitamin kaynağı olduğu, polenin, bal arısı larvasının beslenmesi için çok önemli olan B vitaminlerince de zengin (B1, B2, B3, B5, B6) olduğu ve vitamin C, A, E, karotenoidler, folik asit, biotin, niasin, riboflavin, içerdiği de saptanmıştır (Bogdanov 2011b).

Ham lif nişasta, kalloz, pektin, selüloz gibi çözünmeyen polisakkaritlerden oluşur (Bogdanov 2011a). Fuenmayor ve ark (2014) Kolombiya polenindeki toplam diyet lifini 14,5 g/100g, çözünür diyet lifini 2,7 ±1,8 g/100 g, çözünmeyen diyet lifini 11,7±3,3 g/100g, olarak bildirmişlerdir.

Polifenoller, bitki kökenli gıdaların ortak bileşenleridir ve bitkilerde 4000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır. Polifenol yapısına sahip çok çeşitli molekülleri (aromatik halkalar üzerinde birkaç hidroksil grubu) ve aynı zamanda fenolik asitler ve fenolik alkoller gibi bir fenol halkalı molekülleri içerirler. Polifenoller içerdikleri fenol halkalarının sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapı elemanlarına göre sınıflara ayrılırlar. Polifenollerin ana grupları: flavonoidler, fenolik asitler, fenolik alkoller, stilbenler ve lignanlardır. Flavonoidler, difenil propanların ortak bir karbon iskeletini, doğrusal bir üç karbonlu zincirle birleştirilen iki benzen halkasını (A ve B halkası) paylaşır. Merkezi üç karbonlu zincir, benzen halkalarından biriyle kapalı bir piran halkası (C halkası) oluşturur. Flavonoidler, merkezi piran halkasının oksidasyon durumuna bağlı olarak 6 alt sınıfa ayrılır: flavonoller, flavonlar,

flavanonlar, izoflavonlar, antosiyanidinler ve flavanoller (kateşinler ve proantosiyanidinler) (Archivio ve ark 2007).

Flavonoidler polenin ana ikincil bileşikleridir. Polenin renginden sorumludurlar ve renksiz, sarı, kırmızı veya mor renktedirler. Flavonoidler ayrıca polenin tadından da sorumludur. Çoğu flavonoid, aglikonlar, yani şeker türevleri olarak adlandırılan glikozitler olarak bulunur (Bogdanov 2011b).

Portekiz ve İspanya'dan elde edilen sekiz farklı arı poleninde fenolik değer 18,55-32,15 mgGAE (gallik asit)/g ve flavonoid değer 3,92-10,14 mgQE (kuersetin)/g 'dır (Pascoal ve ark 2014). Dört farklı bölgeden 56 arı polen örneğinin toplam fenolik içerik ve toplam flavonoid içeriği değerleri sırasıyla 6,50-29,20 mgGAE/g ve 0,30-17,50 mgQE/g olarak belirlenmiştir (De-Melo ve ark 2018).

Anzer Yaylası'ndan toplanan 13 polen örneklerinin dokuz fenolik bileşiğe sahip olduğu gösterilmiştir. Fenolik bileşiklerden *p*-kumarik asit ve ferulik asit, tüm polenlerde yüksek miktarlarda bulunan ana fenolik bileşiklerdir. Bununla birlikte, tüm polen örneklerinde tespit edilmeyen tek flavanoid kateşindir. Anzer polenlerinin toplam fenol içerikleri 44,07 ile 124,10 mgGAE/g arasında değişmektedir. Ayrıca, Anzer polenlerinin hem çeşitlilik hem de etkili doğal antioksidanlar olarak işlev görebilecek toplam fenolik miktarı açısından daha zengin olduğu bulunmuştur (Ulusoy ve Kolaylı 2014).

1.5. Poleninin Biyolojik Etkileri

Arı poleni, yüksek antioksidan etkiye sahiptir (Leja ve ark 2007). Arı poleni, biyolojik aktivitesinden sorumlu olan fenolik asitler ve flavonoidler doğal bir antioksidan kaynağı oluşturmakta, kimyasal yapıları ile yakından ilgili olan yüksek antioksidatif potansiyel ile karakterize edilmektedir. Polifenoller, serbest radikalleri temizlemek ve metal iyonları ile şelatlar oluşturmak için ideal bir kimyasal yapıya sahiptir (Rzepecka-Stojko ve ark 2015).

Çam poleninin antienflamatuar etkileri, farelerde carrageenan ve formalin kaynaklı pençe ödemi ve araşidonik asit kaynaklı kulak ödeminde önemli bir inhibisyon oluşturduğu saptanmış ve çam poleninde bulunan farklı polifenollerin, antienflamatuar etkileri ile açıklanmıştır. Elde edilen sonuçlar, ekstraktın analjezik ve antienflamatuar etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Çam poleninin, özellikle

lipoksijenaz ve siklooksijenaz yollarıyla ilgili proinflamatuar mediatörlerin üretimini önleyebildiği belirtilmiştir (Choi 2007).

Arı poleninin belirli kanser türlerinde antikanserojenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Arı poleninin apoptozu indükleme ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) salgılanmasını uyardığı çalışmalarda bildirilmiştir (Wu ve Lou 2007).

Brassica campestris L.'nin (kır lahanası) arı poleninden insan prostat kanseri (PC-3) hücrelerinde güçlü sitotoksisiteyi göstermiştir. PC-3 hücrelerinde apoptoz görüldüğü ve Kaspaz-3 aktivitesi, hücreler fraksiyonla muamele edildikten sonra arttığı ve Anti-apoptotik protein Bcl-2'de zamana bağlı bir azalma gösterdiği belirtilmiştir. Arı poleninin, apoptozu tetikleyerek prostat kanseri PC-3 hücrelerinde sitotoksisiteyi indükleyebileceği ileri sürülmektedir. Çalışmalar, Brassica campestris L.'nin arı poleninden elde edilen ekstraktının ileri prostat kanseri tedavisi için umut verici bir tedavi olabileceğini göstermektedir (Wu ve Lou 2007).

Polen ekstraktının suda çözünür fraksiyonunun farelerde intraperitoneal olarak implante edilen akciğer karsinomuna karşı antitümör potansiyelini açıklandığı çalışmada 2,5 mg/mL'ye kadar olan konsantrasyonlarda hücre kültürlerinde sitotoksik olmadığı belirtilmiş, ancak 0,5 g/kg'da herhangi bir belirgin yan etki olmaksızın tümörü taşıyan farelerin yaşam süresini önemli ölçüde uzatmıştır. Polen ekstrakının adriamisin, sisplatin, vinkristin, metotreksat, florourasil veya tioguanin gibi standart sitotoksik antitümör ilaçlarla kombine edildiğinde farelerin yaşam süresi üzerinde ilave bir şekilde faydalı terapötik etkiler göstermiş, makrofajların güçlü bir immünostimülatörü gibi göründüğü belirtilmiştir (Furusawa ve ark 1995).

Basim ve ark (2006)'nın yaptıkları *in vitro* çalışmada polen metanolik ekstraktlarının pek çok patojenik bakteriye karışı antibakteriyal aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir. İspanyol ve Portekiz arı poleninin antimikrobiyal etkileri, Staphylococcus aureus ve Candida glabrata'ya karşı kanıtlanmıştır (Pascoal ve ark 2014). Monofloral arı polen örneklerinin patojenik bakterilere karşı antioksidan özelliklerini ve antibakteriyel aktivitesini belirlemek amacıyla yapılmış çalışmada, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Salmonella enterica ve Escherichia coli gibi beş farklı bakteri türünde antibakteriyal etkisinin olduğu test edilmiştir. Gram pozitif bakterilerin arı polenine

Gram negatif bakterilerden daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (Fatrcová-Šramková ve ark 2013).

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmanın sonuçları, arı poleninin hepatoprotektif ve detoksifikasyon aktivitelerini doğrulamıştır. Arı poleni ekstraktlarının, sıçanlarda karbaril zehirlenmesi sonucunda, oksidatif stres belirteçlerini (MDA, CAT, SOD, GPx) düşürdüğü ve bozulan karaciğer enzimlerini (GGT, LDH, AST, ALT ve ALP) normal düzeylere getirdiği belirlenmiştir. Detoksifikasyon aktivitesi, polifenollerle, özellikle flavonoidlerle ve fenolik asitlerle ilişkilidir (Eraslan ve ark 2009a). Yine benzer çalışmalarda, karaciğer hasarını önlemede olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (Saral ve ark 2016, Yıldız ve ark 2013).

Arı poleni, demir eksikliğinin olumsuz etkilerini önemli ölçüde azalttığı, böylece antianaemik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Anemi için deneysel bir model olarak tedavi edilen besleyici demir eksikliği olan sıçanlarda arı poleninin demir, kalsiyum fosfor ve magnezyum metabolizması üzerindeki etkisi üzerine yapılan araştırmalar, arı poleni desteğinin hemoglobin seviyesinde artışa yol açtığını göstermiştir. Ayrıca kilo alımının yanı sıra magnezyum, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde faydalı etkiler gözlemlenmiştir. Test edilen arı ürünlerinin, demir eksikliğinin olumsuz sonuçlarını büyük ölçüde azalttığı, onarıcı etki yaptığı ve demir emilimini iyileştirdiği bildirilmiştir (Haro ve ark 2000).

Ekhteiari Salmas ve ark (2018) hipertansif ratlar üzerinde yaptığı çalışmada arı poleninin antihipertansif ve anti-stres etkileri olduğunu göstermiştir.

Polifenol açısından zengin arı poleni, toplam kolesterol seviyesini düşürerek lipid profilini modüle eder. Arı poleninin, aterosklerotik değişikliklerin gelişimini önemli ölçüde azalttığı veya gelişimini engellediği için kardiyak arterler için koruyucudur. Yüksek antioksidan aktivitesi nedeniyle, oksidatif stresi etkili bir şekilde azaltır ve bu nedenle LDL oksidasyonunun bir inhibitörüdür. Polenin koruyucu etkisi, nitrik oksit biyoyararlanımını artıran, endotelyal disfonksiyonu sınırlayan ve aterosklerotik değişikliklerin gelişmesini engelleyen asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyini düşürmesinden kaynaklanır. ADMA seviyesindeki bir artış, endotel disfonksiyonunun erken bir risk faktörüdür ve aşırı sentezini sınırlamak çok önemlidir. Polen, ACE aktivitesini inhibe ederek ve anjiyotensin II seviyesini düşürerek aterosklerotik değişikliklerin gelişimini önler ve engeller. Sonuç

olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin modülasyonunu etkiler (Rzepecka-Stojko ve ark 2017).

Ratlar üzerinde adrenalin kaynaklı miyokard hasarında hidrofilik polen ekstraktının biyokimyasal ve morfolojik etkilerinin değerlendirildiği çalışmada kan enzimlerinin analizi ve miyokard dokusunun histolojik incelemesi yapılmıştır. Hidrofilik polen ekstraktının kalp koruyucu etkisi doğrulanmasına rağmen, mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır (Polański ve ark 1998).

1.7. Arı Kovanı Havası

Son yıllarda Apiterapi bir başka deyişle arı ürünleri ile tedavi insanların doğal yaşama dönüşüyle daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Ancak arının sadece ürettiği ürünler değil, aynı zamanda kendisi ve yaşadığı ortam havası da apiterapide kullanılmaya başlanılmıştır.

Toprak, su, ışık ve hava insan yaşamının vazgeçilmezleridir. Özellikle hava olmadan sadece birkaç dakika yaşanılabilir. Nefes almak hayatımızı devam ettirebilmemiz için en önemli faktörlerden bir tanesidir. Doğadaki her madde bir elektriksel yüke sahip olup, havada nefes almamızı güçleştiren ve insanlara zararı olan partiküllerin çok büyük bir kısmı pozitif (+) yüklü ve bunun tersine nefes almamızı kolaylaştıran bize faydası olan partiküller ise negatif (-) yüklüdürler. Negatif iyon**,** ortamda yer alan oksijen molekülünün elektron almış halidir. Bu oksijen molekülleri elektronlarını kaybettikçe pozitif (zararlı) iyonlar artmaktadır. Yapılan çalışmalar, insanların yeteri kadar temiz hava solumaları için, cm^3 alanda en az 1500 negatif iyon yoğunluğunun bulunması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. İnsanları sakinliştiren ve dinlendiren ortamların hepsinde pozitif iyon miktarı az, negatif iyon miktarı ise daha fazladır. Şelaleler, denizler, dağlar ve ormanlık alanlar negatif iyonca zengin ortamların başında sayılabilir. Fırtınalar ise ortamdaki negatif iyon miktarını ortaya çıkararak sakinleştirici ortamlar oluştururlar ve negatif iyon yönünden zengin ortamlar insanların daha enerjik ve zinde hissetmelerini sağlarlar (Anonim 3).

Solunan hava ne kadar kaliteli ise o kadar sağlıklı yaşam sürdürülür. Bunun yanında solunan havanın kalitesizliği, solunum yolu hastalıklarını da beraberinde

getirir. Arının birçok yararlı ürünlerinin yanı sıra kovan içindeki arı kovanı havası da insanoğluna şifa olmaktadır (Anonim 4).

Arı kovanı havası ilk olarak arıcılar tarafından açık kovan üzerinde çalışılırken, insan vücudu üzerinde olumlu etkilerinin hüküm sürdüğü keşfedilmiştir (Anonim 5). Dünyada ilk kez Almanya'da uygulanan 'arı havası veya kovan havası' tedavisi ile apiterapi çalışmalarında kullanılan arı ürünlerine bir yenisi daha eklenmiştir. Arı kovanı havası tedavisi ilk kez Almanya'da arıcı Hans Musch tarafından uygulanmıştır (Yücel ve Ceylan 2015).

Arılar, kovanda yaklaşık 35 °C sabit bir sıcaklık sağlar. Bu sıcaklığı kovanda vücut ısısını dengede tutmak ve balı sistematik olarak kurutmak için kullanırlar. Bu süreçte nem buharlaşarak %70-75 civarında yüksek bir nem seviyesine yol açar. Sıcak, nemli hava ayrıca bal, propolis ve balmumundan elde edilen değerli uçucu maddeler içerir. Bu arı kovanı havası, hastaların havayı kontrollü bir şekilde soluduğunda apiterapinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (Anonim 6).

Arılar nektar, polen, reçineler ve diğer birçok doğal maddeyi kovana sokarlar. Yaklaşık 60 000 arı tarafından işlenir ve böylece bal, propolis, polen balmumu gibi sağlıklı bir aroma içeren arı kovanı havası buharları üretilir (Anonim 5).

Astım, bronşit ve akciğer fibrozu gibi solunum yolu bozukluklarının tedavisi için arı kovanı havası aromaterapisinin geçerliliğini destekler. Şu anda arı kovanı havası tedavisine izin verilen gelişmiş ülkeler arasında Almanya, Macaristan, Slovenya ve Avusturya bulunmaktadır (Abd El-Wahed ve ark 2021).

Arı kovanı havası uygulaması ile kovan içindeki havanın özel filtreli bir fan mekanizması ile sistematik ve yavaş bir şekilde alınarak solunması temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada kovan içindeki hava, hava akım hızı bir regülatörle ayarlanabilen fan düzeneği aracılığıyla maskeye iletilmektedir. Kovandan solunan hava yüksek kaliteli mikroklimaya sahiptir. Kovan atmosferi 36 ^{0}C'lik sıcaklıkta doygun su buharı içermektedir. Arılar kanat çırpmaları ile kovandaki nemi kontrol altında tutarlar ve sürekli hava akımı sağlayarak havayı temizlerler. Mikroklima içerisinde isoprenoidler, feromonlar, fito hormonlar, uçucu balmumu komponentleri, yüksek değerli alkoller, arıların mandibular bez salgıları, aerosol, propolis kaynaklı aerosol gibi maddeler bulunmaktadır. Kovan içerisindeki ılık havanın solunması ile,

mikro klimanın içerisinde yer alan tıbbi olarak çok değerli olan bileşikler doğrudan vücuda alınmaktadır. Kovan içerisinde çevredeki nektar kaynaklarına bağlı olarak sürekli değişen aromatik kokular hissetmek de mümkündür**.** Her ne kadar arı kovan havası içerisinde bulunan havanın etkili maddelerin içeriklerini ve düzeylerini ortaya koyan bilimsel çalışmalar yeterli olmasada, arı havasının değişik yaş, cinsiyet ve hastalığa sahip hastalar üzerinde yapılan çeşitli uygulamalarında, faydalı olduğu gözlemlenmiştir. Kovan içerisindeki hava ortamı hijyenik tutmakta ve arıların sağlıklı yaşamasını sağlamaktadır. Arı kovanı havası uygulamasında kovan içerisindeki hava belirli bir ritimde ve yavaş bir biçimde alınmasına dikkat edilmelidir. Aşırı hızlı soluma, hem hastada baş dönmesine ve tansiyon düşmesine hem de arı kolonisinin bulunduğu mikroklimanın hızlı değişmesine yol açabileceğinden kovandaki arılar için risklidir. Ayrıca her kovan mikroklimasında, arıların yaş dağılımı (genç-işçi tarlacı arı, larva-pupa), ana arı, nektar ve polen kaynaklarının farklı aromatik kokuları değişik düzeyde yer almaktadır. Bu nedenle hastalar her seansta farklı kovanlardaki havayı soluyarak mikroklimatik değişimlerdeki etkicil maddelerden yararlanırlar. Arı havası alan bireylerde rahatlama, gevşeme, kesintisiz ve kaliteli uyku, akciğer kapasitesinin genişlemesi ve buna bağlı olarak rahat nefes alma tanımlamaları belirlenmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Abd El-Wahed ve ark (2021)'nın arı kovanı havası uçucu profili, kendi bileşenleri (arılar, zehir, bal ve balmumu) ile birlikte değerlendirdikleri çalışmada, kovan havasından ve bileşenlerinden 56 uçucu bileşik tanımladıklarını bildirmişlerdir. Bu bileşikleri, yağ asitleri, alkoller, aldehitler, esterler, eter, hidrokarbonlar, fenol, ketonlar, azotlu bileşikler ve terpenler olarak sınıflandırmışlardır. Yağ asitleri, baskın uçucular sınıfında ve arı kovanı havasında, %26,3 oranında bulunmaktadır. Yağ asitleri toplam 6 uçucu bileşen (asetik asit, n- kaprilik asit, nonanoik asit , geranik asit , dodekanoik asit ve tetradekanoik asit) içermekte ve en yüksek oranda bulunan yağ asidi, (%14,4) n- kaprilik asit olduğunu belirtmişlerdir. Aldehitler, en fazla sayıda tanımlanmış uçucu bileşen (10 bileşik) ve en baskın oranda bulunan (%16,4) bileşiklerdir. Ketonlar, %14,4 oranında toplam 7 keton ve baskın keton2-nonanone olduğu bildirilmiştir. Terpenler, esterler, eterler, alkoller, fenol ve azotlu bileşiklerde, çok daha düşük seviyelerde olsa da tespit edilmiştir. β-Linalool (%4,9) yaklaşık olarak

baskın terpen, eterler (E)-Anethole, %0,2 ila 0,5 arasında değişen seviyelerde, metil salisilat monoterpenoidester %8,0 oranında, tespit edilmiştir.

Arı kovanı havası uygulamasında kullanılacak kovanların yapısı, kolonilerin özellikleri, çevre koşulları, iklim, flora, hava sıcaklığı gibi etmenler uygulamadan elde edilecek sonuçlar üzerinde önemli düzeyde etki göstermektedir. Arı kovanı havası uygulaması yapılacak koloniler güçlü olmalı, açık ve kapalı yavru gözler içermeli, koloniye tarlacı arılar tarafından sürekli nektar ve polen taşınmalı, kuluçkalık ve ballık arasında mutlaka ana arı ızgarası bulundurulmalıdır (Yücel ve Ceylan 2015). Genel olarak arı kovanı havası uygulaması mart ayından eylül aylarına kadar yaz aylarında, organik tarım uygulamaları ve organik arıcılık yapılan kovanlarda, temiz çevre koşullarında yapılması gerekmektedir. Arı kovanı havası, uygulama başına 15 dakika boyunca bir koloniden kullanılmaktadır. Bu nedenle yarım saatlik bir terapi seansı için iki arı kolonisi gereklidir. Her kovan havası kullanıldıktan sonra, havanın tekrar alınabilmesi için bir koloninin en az 45 dakikalık bir molaya ihtiyacı vardır (Anonim 6). Arı kovanı havası, kovanın tüm iyileştirici ve arındırıcı özelliklerini içerir, ancak 30 dakikadan fazla arı kovanı havası solunması önerilmemektedir, günde en fazla 2 defa uygulama yapılması önerilmektedir (Anonim 7). Hava sıcaklığı 18 ^{0}C'nin altında olmamasına ve yağmurlu havalarda uygulamanın yapılmamasına dikkat edilmelidir. Bir günde kovan başına inhalasyon sayısı 5 veya 6 hasta ile sınırlandırılmasına dikkat edilmelidir. Arı havası uygulaması ile birlikte bal, propolis, polen ve arı sütü gibi arı ürünlerinin tüketilmesi, arı kovanı havasından daha fazla yarar elde edilmesini sağlamaktadır (Yücel ve Ceylan 2015).

Tıpta ilaçların respirasyon yani solunumla alınmasının etkili olduğu bilinmektedir. Etken maddeler bu yolla doğrudan hedef alana ulaşmaktadır. Bronşit, astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), amfizem, psödekrup, bağışıklık sistemi yetersizliği, migren, depresyon gibi hastalıklarda arı kovanı havasının son derece etkili olduğu bildirilmektedir (Yücel ve Ceylan 2015). Sağlıklı kişilerde 10 gün süreyle günde 2 defa, yarımşar saat süreyle arı kovanı havası uygulanması bağışıklık sistemini güçlendirdiği de belirtilmiştir (Anonim 8).

Arı kovanı havasında ve bileşenlerinde bulunan n-kaprilik asit, sinnamaldehit, geranik asit, dekanal, limonen, öjenol, benzaldehit, nonanoik asit, nonanal, β-linalool, karyofillen, α-hümülen, sinnamaldehit, limonen, öjenol, benzaldehit anti-

inflamatuar, anti-astmatik ve anti-mikrobiyal etki ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Abd El-Wahed ve ark 2021).

Arı kovanı havasının hastalar üzerindeki etkilerini somut ve bilimsel olarak ortaya koymak amacı ile altı yıl süre ile Almanya'da Ochsenhausen'de bulunan Apiair Uygulama Merkezi'nde doktor kontrolünde bulunan hasta kayıtları tıbbi ve istatiksel olarak değerlendirilmiştir. Hasta örnekleri çok sayıda hasta kayıtlarından seçilmiş, değerlendirme sonuçlarına göre tedavi edilen 18 astım hastasının %67'sinin tamamen iyileştiği, ayrıca allerji hastalarının %90'ının hastalıklarının %30'undan fazla semptomuna olumlu sonuç verdiği gözlemlenmiştir. KOAH'lı 10 hastanın %33'ünün şikayetlerinden kurtulduğu; sinüzit, nezle, migren ve psödokrup tanısıyla izlenen 32 hastanın tamamında şikayetler uygulama sonrasında ortadan kalktığı bildirilmiştir. Genel olarak allerji, astım, bronşit hastalarında diğer hastalara oranla net bir iyileşme gözlemlenmiştir. Genç hastalarda iyileşme oranı, yaşlı hastalarda ise tedavi süresi ve sıklığı daha yüksek olarak saptanmıştır. Arı kovanı havası tedavisinde, hastaların hemen tamamında ilk uygulama seansından itibaren gözle görülebilir bir iyileşme görüldüğü gözlemlenmiştir. İlk birkaç seans 20 dakika olarak uygulanan tedavi, sonraki seanslarda hastanın durumuna göre 45 dakikaya kadar çıkarılmıştır. Hastaların %95'inin 8-10 seans sonrasında tamamen iyileştiği görülmüştür. Kronik polen allerjisi olan hastaların %50'sinin bir sonraki yıl uygulanan 4-5 seanslık tedavi tekrarı ile sonraki yıllarda bir daha allerji görülmeden yaşamlarını sürdürdükleri ortaya konulmuştur (Yücel ve Ceylan 2015).

Yapılan tedavi uygulamalarının birinde 3 yaşında astım bronşit ve 6 yaşındaki psödekrup hastalarına 45 dakika süre ile 11 kez arı kovanı havası solutulmuş ve destek olarak günde 2 çay kaşığı polen ve propolis verilmiş ve her iki hastanın da 10 uygulama sonrası iyileşme gösterdiği belirlenmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Ev tozu ve polen allerjiisi olan 24 yaşındaki bayan hastanın 45'er dakikalık 19 seans tedavi uygulaması ve her uygulamadan sonra 16 damla propolis uygulaması ile şikayetlerinden kurtulduğu bildirilmiştir (Yücel ve Ceylan 2015).

Üç yıllık KOAH hastası 62 yaşında erkek hastaya 45'er dakikalık 23 seans arı kovanı havası ve günde 2 kez 15'er damla propolis uygulamasının hastanın soluma kapasitesinin %17 arttırdığı genel durumunda önemli bir iyileşme gösterdiği ortaya konulmuştur (Yücel ve Ceylan 2015).

Arı kovanı hava tedavisi astım, bronşit, akciğer fibrozu ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için potansiyel bir çare olarak kabul edilmektedir. Şu anda arı kovanı hava tedavisine izin verilen gelişmiş ülkeler arasında Almanya, Macaristan, Slovenya ve Avusturya bulunmaktadır (Abd El-Wahed ve ark 2021, Topal ve ark 2021). Bununla birlikte arı kovanı havasının uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili bilimsel veriler yeterli değildir ve bu alanda, canlılar üzerinde herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanılamamıştır.

1.8. Sigara ve Sigaranın Zararlı Etkileri

Tütün patlıcangiller *(solanaceae)* familyasından olan genellikle bir yıllık veya bazı türler itibariyle çok yıllık bitki türlerinden olup, sistematiğinde solanaceae familyasının "*nicotiana"* cinsi içerisinde yer alır. Nicotiana cinsine dâhil yaklaşık 65 tür vardır ve bu türlerden sadece *"Nicotiana tabacum"* ve *"Nicotiana rustica",* sigara, puro, pipo vb. tütün mamullerinin yapımında kullanılır (Seydioğulları 2010).

Tütün, artık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önlenebilir ölümlerin başlıca nedenidir ve tütün kullanımı buna karşı girişimler değişmezse, 2000'den 2030 kadar tütün kullananların sayısı 1 milyardan 1,6 milyara ve yıllık ölümler 4,9 milyondan 10 milyona ulaşabileceği bildirilmektedir. Bu artışlar özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşanacaktır (Karlıkaya ve ark 2006).

Tütün kullanımı dünyada oldukça yaygın görülen bir davranıştır. En yaygın tütün ürünlerinden olan sigara kullanımı dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyar civarındadır. Tütün kullanan kişi sayısının en fazla olduğu ülkelerin başında Çin, Hindistan ve Endonezya gelmekte, ülkemizde ise 17 milyon dolayında tütün kullanan kişi sayısı ile bu ülkeler arasında onuncu sırada gelmektedir. Dünya tütün tüketiminin üçte ikilik bölümü, aralarında ülkemizin de bulunduğu 10 ülkeden biridir (Bilir 2010).

Tütün ürünlerinin kullanım sıklığı bakımından ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. Gelişmiş olan ülkelerde tütün ürünü kullanımı çok düşük düzeylerdedir, buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde genellikle yüksek oranlar söz konusudur. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı bakımından erkekler ve kadınlar arasında büyük farklılıklar olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde erkek ve

kadınlar arasında sigara kullanım sıklığı birbirine çok yakın değerlerdedir (Bilir 2010).

En yaygın kullanılan tütün mamulü olan sigaranın dumanı, tütün yaprağının yanması sonucu ortaya çıkan heterojen bir aerosoldür. Sigara dumanında, farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve kanserojen olanlar da dahil olmak üzere 4.000'den fazla madde tanımlanmıştır. Sigara dumanının yüksek konsantrasyonda reaktif organik radikaller ve bunları üretebilen maddeler içermesi özellikle ilgi çekicidir. Radikal üretimi için önemli bir kaynak, sigara dumanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan nispeten kararlı nitrik oksit (NO) radikalidir (Behr ve Nowak 2002).

Gaz ve partiküler faz olmak üzere sigara dumanı iki fazda incelenir. Nitrik oksit ve serbest radikaller gaz fazı içeriğinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Gaz fazındaki serbest radikaller kısa ömürlüdür. Bu fazdaki nitrik oksit oksidasyonla nitrojen diokside dönüşür. Nitrojen dioksit organik yapılara karşı daha reaktiftir. Partiküler fazda bulunan bazı radikaller DNA'yı etkileyebilmektedir. Bu radikaller aracılığı ile dioksijenin redüksiyonu ile süperoksit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Bu her iki molekül de DNA'nın harabiyetine sebep olur (Church ve Pryor 1985).

Başta sigara olmak üzere tütün kullanımı en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Dünya genelindeki 4,83 milyon insan her yıl tütün ürünleri nedeniyle ölmektedir Dünya çapında her 10 yetişkinden 1'inin ölümünden sorumludur.(English ve Spencer 2007).

Sigara içmenin başlıca hemodinamik etkileri, nikotin tarafından aktive edilen sempatik sinir sistemi tarafından katekolaminlerin salınmasıyla başlar. Bu etkiler, artan kalp hızı ve kan basıncını, kalp debisini ve vazokonstriksiyonu ve bunun sonucunda artan miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Ayrıca sigara dumanından kaynaklanan karbon monoksit kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır, koroner spazmı indükler ve bu, miyokard iskemisini şiddetlendirebilir (Skurnik ve Shoenfeld 1998). Gepner ve ark (2011) yaptığı çalışmada sigarayı bıraktıktan sonra LDL düzeyinin etkilenmediğini ancak HDL düzeyinin arttırdığını, HDL'deki bu artışın, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceğini bildirmiştir.

Sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) en önemli nedenidir. Sigara içmek, KOAH'ın neden olduğu ölüm riskini on kat artırmaktadır ve tüm KOAH ölümlerinin %90'ı sigara içenlerde meydana gelmektedir. Sigara içmenin olumsuz solunum etkilerine, oksidan/antioksidan kapasitede doğrudan bir dengesizliğe neden olan ve proteolitik enzim salınımını artıran kalıcı hava yolu iltihabının indüklenmesi neden olur (English ve Spencer 2007). Genel olarak sigara içenlerin 1 saniyedeki fonksiyonel ekspiratuar rezerv hacmindeki (FEV1) değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır. Bu bulguların gösterilmesi KOAH riskinin en önemli göstergelerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH, pnomoni ve gripten ölümler belirgin şekilde fazladır (Karlıkaya ve ark 2006).

Gelişmiş ülkelerin çoğu için şu anda erkeklerde akciğer kanseri vakalarının %90'ının ve kadınlarda %80'inin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir (Behr ve Nowak 2002). Sigara içenler, sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazla kanserden ölüm oranlarına sahiptir ve bu oranlar ağır sigara içenlerde dört kat daha fazladır. Akciğer kanserinden ölümlerin %80'inden fazlası sigaradan kaynaklanmaktadır. Sigara içmenin akciğer, gırtlak, oro ve hipofarenks, yemek borusu, mesane, renal pelvis, lösemi, mide, böbrek, karaciğer ve miyeloid kanserlerinin ve pankreas kanserlerininin önemli bir nedeni olduğu bildirilmektedir. Sigara içmek birçok bölgede kesin bir kanser nedeni olarak tanımlanmıştır ve sigara içenler arasında en büyük malignite riski dumanla doğrudan temas halinde olan organlardır. Sigara dumanındaki başlıca tümör başlatıcılar, partikül madde ("katran") içinde bulunan poliaromatik hidrokarbonun alt fraksiyonlarının olduğu belirlenmiştir (Skurnik ve Shoenfeld 1998).

Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Sigara içmek aterosklerotik hastalığın önemli bir nedenidir ve hipertansiyon ve lipid bozuklukları ile birlikte koroner kalp hastalığı için ana risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir (Skurnik ve Shoenfeld 1998).

Sigara, miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, anormal kardiyopulmoner fonksiyon ve egzersiz toleransı dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde yer almıştır. Serbest radikallerin

dumanla solunması ve fagositler tarafından sigara içenlerin akciğerlerinde üretilen reaktif oksijen türevlerinin artan seviyeleri dolaşıma girerek kardiyovasküler sorunlara neden olur (Das 2003). Sigara vücutta oksidatif stresin artmasını sağlayarak endotel disfonksiyonuna, damar duvarında proinflamatuvar etkiye, lipid peroksidasyonuna, ve protrombotik etkilere neden olur (Takajo ve ark 2001).

Osteoporoz, kemik gücünde bozulma ile karakterize yaygın ve maliyetli bir hastalıktır. Azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırık riski sigarayla ilişkilidir. Sigara içenleri kemik kaybına yatkın hale getiren altta yatan patofizyolojik mekanizmaların birçoğunu tanımlayan temel, klinik ve gözlemsel çalışmalar vardır. Bu tür mekanizmalar, kalsiotropik hormon metabolizması ve bağırsak kalsiyum emilimi, seks hormonu üretimi ve metabolizmasındaki düzensizlik, adrenal kortikal hormon metabolizmasındaki değişiklikleri içerir (Yoon ve ark 2012). Sigara içen kadınlarda östrojen eksikliği olduğu bildirilmektedir. Sigara içenlerde erken doğal menopoz ve bazı osteoporotik kırık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (Baron ve ark 1990).

Sigara içenler arasında hem erkek hem de kadın infertilite oranı artmıştır. Sigara içmek, ektopik gebelik, plasental ayrılma ve erken doğum dahil olmak üzere gebelikle ilgili bir dizi komplikasyonla ilişkilidir. Ölü doğum, yenidoğanın yaşamın ilk haftasında ölümü ve daha sonra ani bebek ölümü sendromu riskini artırır (English ve Spencer 2007).

1.9. Literatür Özeti

Selmanoğlu ve ark (2007) üç farklı poleni, 60 mg/rat/gün miktarında, 30 günlük süre boyunca standart laboratuvar diyeti ile verilerek, karaciğer, böbrek ve serum parametrelerine etkisini incelemişler ve polenlerin ratlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmadığını göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada, polen ile beslenen tavşanların spesifik IgM ve IgG seviyelerini değerlendirmiş ve polenin immünomodülatör olduğu gösterilmiştir (Dudov ve ark 1994). İspanya'ya ait Cistus arı poleninin etanol ekstraktının 300 mg/kg oral yoldan verilerek ratlarda bir antienflamatuar aktivite sunduğu gösterilmiştir (Maruyama ve ark 2010).

Diyetteki arı polen alımının ratlarda büyüme performansı ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisine bakılan bir çalışmada, yem ve su, 90 gün ad libitum olarak verilmiştir. Ratlar tam bir granüler diyet (kontrol grubu), 1000 kg yem başına 3 kg (tedavi grubu T1), 1.000 kg yem başına 5 kg (tedavi grubu T2), 1.000 kg yem başına 7,5 kg (tedavi grubu T3) dozunda kurutulmuş kolza arı poleni ile takviye edilmiş tam bir granüler diyetle beslenmiş, yem tüketimi ve vücut ağırlığı artışı bireysel ve haftalık olarak kaydedilmiştir. Erkek ratların en yüksek vücut ağırlığı artışı T3 grubunda, yani polen konsantrasyonunun en fazla olduğu grupta bulunmuştur (Galik ve ark 2016).

Rahayu ve ark (2018) alloksan ile oluşturulmuş diyabetik erkek wistar ratlarda, kan glikoz düzeylerine arı poleninin etkisini araştırmışlardır. Deney gruplarına farklı miktarlarda günde 0.25 gr, 0.63 gr, 1.25 gr arı poleni 14 gün boyunca verilmiştir. Tüm dozlarda (0.25 g, 0.63 g ve 1.25 g) arı poleni tüketimi, hiperglisemiden sonra açlık kan glikozu seviyelerini düşürmüş ve en düşük seviyeye indirebilen arı polen dozu 0.25 gr olarak belirlenmiştir.

L omega -nitro-L-arginin-metil esterin (L-NAME) kaynaklı hipertansif erkek ratların üreme fonksiyonlarında apiterapi ürünlerinin (propolis ve polen) terapötik ve koruyucu etkilerini tespit etmek amacıyla yapılan çalışmada, her grupta 7 rat olacak şekilde (I) Kontrol, (Mero ve ark) L-NAME, (III) L-NAME + propolis ve (IV) L-NAME + polen dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki ratlara normal salin periton içine (i.p.), II. gruba L-NAME nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü L-NAME (40 mg / kg), III gruba L-NAME + propolis (200 mg / kg / gün, gavaj), IVgruba L-NAME + polen (100 mg / kg / gün, gavaj) etanolde çözündürülerek 28 gün uygulanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, L-NAME'nin neden olduğu hipertansif ratlarda doğal apiterapötik ajanlar olarak propolis ve polenin terapötik ve önleyici etkisini vurgulamaktadır. L-NAME ile indüklenen hipertansif ratlarda propolis ve polen ile üreme fonksiyonunun düzenlenmesi, enflamasyonun baskılanması ve toplam oksidatif durumun azaltılması, tedavi edilen ratlarda toplam antioksidan savunma mekanizmalarının arttırılması ile ilgili olduğu ve sonuç olarak, propolis ve polen hipertansiyon hastalarında üreme hasarlarının önlenmesi için iyi bir diyet takviyesi olduğu belirtilmiştir (Gülhan 2019).

Eraslan ve ark (2009a) tarafından yapılan bir çalışmada, arı poleninin bazı biyokimyasal parametrelere etkisini araştırmıştır. Çalışmada 200 ila 250 g ağırlığındaki 42 dişi wistar albino rat kullanılarak altı eşit gruba ayrılmış, Grup 1, kontrol grubu, Grup 2 ve 3'e dahil edilen ratlar, sırasıyla 50 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün dozda suda çözündürülmüş arı poleni ekstresi uygulanmıştır. Grup 4, 225 mg/kg/gün karbaril, Grup 5 ve 6'ya sırasıyla 50 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün bir dozda suda çözündürülmüş arı poleni ekstresi ile 225 mg/kg/gün karbaril verilmiş, tüm tedaviler gavajla, 21 gün uygulanmıştır. MDA seviyeleri ve CAT, SOD ve GPx aktiviteleri kan ve dokularda (karaciğer, böbrek, beyin ve kalp) analiz edildi. Aynı zamanda, toplam protein, albümin, glikoz, trigliserit, T-kolesterol, T-bilirubin, BUN, kreatinin, ürik asit, GGT, LDH, AST, ALT ve ALP, magnezyum, sodyum, potasyum ve klorür aktiviteleri/seviyeleri serum örneklerinde değerlendirilmiş, sonuç olarak, karbarillerin oksidatif stres belirteçlerinin çoğunda negatif değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, arı poleninin güçlü bir radikal temizleme aktivitesine sahip olduğunu ve sürekli olarak bir gıda katkı maddesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Arı poleninin ratlarda propoxur (tarım ilacı) toksisitesine karşı koruyucu etkisinin değerlendirildiği çalışmada, 28 wistar ratlar (200-250 g canlı ağırlık) kullanılarak ratlar dört eşit gruba ayrılmıştır. Grup 1, kontrol grubu, Grup 2,100 mg/kg/gün suda çözündürülmüş arı poleni ve 1 ml soya yağı, Grup 3,20 mg/kg/gün propoxur, 1ml distile su ve 1 ml soya yağı ve Grup 4,20 mg/kg/gün propoxur 1 ml distile su, 1 ml soya yağı ve 14. Gün sonrasında 14 gün süre ile 100 mg/kg/gün suda çözündürülmüş arı poleni ve 1 ml soya yağı, 1 ml distile su gavaj ile uygulanmıştır. Çalışmada antioksidan parametreller (MDA, CAT, SOD, GPx) ve diğer bazı biyokimyasal parametreler (toplam protein, albümin, glukoz, total kolesterol, trigliserit, BUN, kreatinin, ürik asit, magnezyum, sodyum, potasyum, klorür, toplam bilirubin, GGT, LDH, AST, ALT ve ALP) analiz edilmiştir. Bileşenlerinin biyolojik özelliklerinden (partiküler fenolik bileşikler ve aminoasit bileşimi) dolayı arı poleninin güçlü serbest radikal temizleyici ve antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve propoxur kaynaklı pestisit zehirlenmelerine karşı arı poleninin profilaktik amaçlı ve ayrıca tedaviyi desteklemek için diğer tıbbi ürünlerle kombine olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Eraslan ve ark 2009b).

Arı polen ve propolis takviyesinin ratlarda sodyum florür toksisitesine karşı koruyucu etkilerini incelemeyi amaçlayan çalışmada standart diyetle beslenen tüm hayvanlar 6 gruba (her grupta 10 rat) ayrılmış: Grup (1): Kontrol, Grup (2): Sadece 1 g/kg diyetle sodyum florür uygulanmıştır (F grupları). Grup (3): Florür (1 g/kg) +diyetlerde %0,1 oranında propolis tozu, Grup (4): Florür (1 g/kg) +diyetlerde %0,2 oranında propolis tozu, Grup (5): Florür (1 g/kg) + diyetlerde %1 oranında arı poleni, Grup (6): Florür (1 g/kg) + diyetlerde %2 oranında 42 gün arı poleni ilave edilmiştir. Glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA), eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), ALP, total protein, kreatinin ve üre, Na, K, Ca, Mg ve P düzeylerine bakılmıştır. Sodyum florür toksisiteden kaynaklanan karaciğer, böbrek ve beyindeki hasarı iyileştirdiği ve serumdaki mineral seviyelerini arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre propolis ve arı poleni bileşenlerinin, güçlü bir antioksidanlar ve serbest radikal temizleyicileri olduğu bildirilmiştir (Khalil ve El-Sheikh 2010).

Yıldız ve ark (2013)'nın yaptıkları çalışmada, kestane poleninin ratlarda karaciğer hasarını önlemede 200 ve 400 mg/kg/gün rat başına gavaj yolla verilen polenlerin hasarı önlemede etkin olduğu ve bu etkinliğin polen konsantrasyonu ile orantılı olarak değişim gösterdiğini belirtmiştir. Yine benzer bir çalışmada, etanolde hazırlanarak polen miktarı ratlarda 400 mg/kg/gün olarak kullanmış ve karaciğer hasarını önlemede olumlu etkisi olduğunu belirtmiştir (Saral ve ark 2016).

Huang ve ark (2017)'nın arı poleni ekstraktının ratlarda sisplatinin neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarı üzerindeki koruyucu etkisini belirlemek için farklı dozlarda arı poleni (400 mg/kg/gün, 800 mg/kg/gün, 1200 mg/kg/gün) kullanarak yaptıkları çalışmada, polen verilen tüm gruplarda serum AST ve ALT aktivitelelrinin, BUN ve kreatinin düzeylerinin azaldığını, ayrıca 1200 mg/kg/gün arı poleni alan grupta AST ve ALT aktiviteleri, BUN ve kreatinin düzeyleri en düşük olduğu, bu da daha yüksek arı poleni dozunun daha da iyi korumayı desteklediğini göstermişlerdir. Arı poleninin oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz seviyesini azaltarak ve vücudun antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik kapasitesini geliştirerek sisplatinin neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarını azalttığını bildirmişlerdir.

Ghouizi ve ark (2020)'nın arı poleninin, antioksidan aktivitesini ve diüretik etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada ratlar beş gruba ayrılmış, birinci

gruba distile su (10 mL/kg vücut ağırlığı), ikinci gruba oral furosemid (10 mg/kg vücut ağırlığı), üçüncü gruba 100 mg/kg vücut ağırlığı arı poleni, dördüncü gruba 250 mg/kg vücut ağırlığı arı poleni ve beşinci gruba 500 mg/kg vücut ağırlığı arı poleni 30 gün boyunca verilmiştir. 100, 250 ve 500 mg/kg vücut ağırlığı dozunda arı poleninin oral yoldan verilmesi, doza bağlı olarak idrar çıkışında önemli bir artış ($p<0.05$) göstermiştir. 30 gün sonra, 100 mg/kg vücut ağırlığı dozu için idrar çıkışı mL/24 saate (%267 artış), 250 mg/kg vücut ağırlığı ile idrar çıkışı mL/24 saate (%273 artış) yükselmiş, ancak en yüksek doz (500 mg/kg vücut ağırlığı) %309 artışla en yüksek etkiyi göstermiştir. Furosemidin, distile su grubuna kıyasla idrar çıkışında çok önemli bir artışa neden olduğu ($p<0,001$), ancak arı poleni grupları ile karşılaştırıldığında bir farkın olmadığı bildirilmiştir. Arı polen gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kreatinin, üre, potasyum, klorür ve sodyumun plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir. Kullanılan arı poleninin antioksidan içeriği ise toplam polifenol içeriği 44.96±0,51 mg GAE/g, toplam flavonoid içeriği 2.73±0.07 mg QE/g düzeyinde belirlenmiştir.

Ovalbümin ile duyarlılaştırılmış farelerde arı poleni fenolik ekstraktının, 50, 100 ve 200 mg/kg/gün dozlarda kullanılarak anti-alerjik etkisinin incelendiği araştırmada, mirisetin'in anti-alerjik etkiden sorumlu arı poleninin flavonoidlerinden biri olduğu ve allerji tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Medeiros ve ark 2008).

Diyetteki arı poleninin, ratlarda antioksidan potansiyel etkisinin incelendiği çalışmada, hayvanlarda antioksidan durumunu geliştirmek için iyi bir kaynak olduğu, ayrıca en uygun dozun 500mg/kg/gün olduğu bildirilmiştir (Capcarova ve ark 2013).

Polenin *in vitro* olarak lipid peroksidasyonunu engellediği, antioksidan özelliği ile pek çok serbest oksijen radikalini temizlediği bildirilmiştir (Saric ve ark 2009, Silva ve ark 2006).

Arı kovanı hava tedavisi astım, bronşit, akciğer fibrozu ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için potansiyel bir çare olarak kabul edilmektedir. Şu anda arı kovanı hava tedavisine izin verilen gelişmiş ülkeler arasında Almanya, Macaristan, Slovenya ve Avusturya bulunmaktadır (Abd El-Wahed ve ark 2021, Topal ve ark 2021). Bununla birlikte arı kovanı havasının uygulanması ve

sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili bilimsel veriler yeterli değildir ve bu alanda, canlılar üzerinde herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanılamamıştır.

Maida ve Howlett (1990) sigara dumanı inhalasyonunun rat lipoprotein metabolizması üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ratlar, 3 haftalık bir süre boyunca sigara dumanına maruz bırakılarak, toplam serum trigliseridinde bir azalma ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein miktarında (VLDL) bir artış olduğunu göstermiştir.

Latha ve ark (1988) ratların sigara dumanına uzun süre maruz kalmasının, lipid metabolizmasında önemli değişikliklere neden olduğunu, serum kolesterol, trigliseritler, fosfolipid ve HDL-kolesterol düzeylerinin azaldığını, LDL + VLDL-kolesterol düzeylerinin yükseldiğinin bildirmektedirler.

Pekmez ve ark (2007), günde dört defa, 30 dk 60 günlük bir peryotta cam kabinde (100*50*20 cm) her bir uygulamada 2 sigara yakılarak elde edilen sigara dumanına maruz kalan ratların karaciğerlerindeki ve biyokimyasal değişiklikleri değerlendirmek için yaptığı çalışmada serum ALT ve AST aktiviteleri, toplam bilirubin düzeyleri, SOD ve GPx aktiviteleri, MDA düzeyi belirlenmiş ve ALT, AST aktiviteleri, total bilirubin düzeyi, SOD, GPx aktiviteleri ve MDA düzeyi, kontrollere kıyasla sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda önemli ölçüde arttığını belirlemiştir.

Endojen antioksidanlardan ürik asitin antioksidan ve proinflamatuvar etki mekanizmasının olduğu bilinmektedir. Normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve dokuyu oksidatif strese karşı koruduğu bildirilmekte iken, oksidatif stres olduğunda da serum ürik asit düzeylerinin artması ürik asit dengesinin durumunu göstermektedir (Ayyıldız 2016).

Horsfall ve ark (2014) insanlar üzerinde yaptığı çalışmada düşük serum ürik asit seviyesine sahip mevcut sigara içenler, yüksek serum ürik asit seviyelerine sahip sigara içenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda solunum yolu hastalıklarına yakalanma riskine sahip olduğunu, ürik asidin bir serum antioksidanı olarak işlev gördüğünü bildirmişlerdir.

Haj Mouhamed ve ark (2011) sigara içmenin plazma ürik asit konsantrasyonu üzerindeki etkisini incelemek için insanlarda yaptığı çalışmada sigara içenlerde önemli ölçüde düşük plazma ürik asit seviyesi, önemli bir oksidatif stres kaynağı

olan sigara dumanına kronik maruz kalmanın bir sonucu olarak endojen üretimin azaldığı bildirilmektedir.

Kıral ve ark (2008) uzun süre sigara dumanına maruz kalan ratlarda (ilk 2 hafta 6, sonraki 2 hafta 9 ve sonraki 12 hafta 13 sigara dumanına günde 120 dk haftada 5 gün toplam 16 hafta süresince, 120*70*60 cm büyüklüğünde naylon kabinde maruz bırakılarak) sigaranın oksidatif metabolizmaya etkisinin araştırıldığı çalışmada erkek ve dişi ratlarda plazma MDA düzeyleri ile GPx ve CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüksek, SOD aktivitelerinde önemli bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Balakrishnan ve Menon (2007) ratlara nikotin (2,5 mg/kg vücut ağırlığı) vererek yaptıkları çalışmada, BAL sıvısında ALT, AST, ALP ve LDH aktivitelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir.

Hamon ve ark (2014)'nın sigara içen KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısının süpernatantında çinko konsantrasyonları, kontrol grubuna göre sigara içenlerde önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Bu azalmanın sigara dumanına bağlı akciğer inflamasyonu ve akciğer hasarına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

1.10. Araştırmanın Hipotezi

Başta sigara olmak üzere tütün kullanımı en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Sigara içmenin olumsuz solunum etkilerine, oksidan/antioksidan kapasitede doğrudan bir dengesizliğe, başta kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) olmak üzere koroner kalp hastalığı dahil bir çok hastalığa neden olduğu ifade edilmektedir (English ve Spencer 2007, Takajo ve ark 2001, Skurnik ve Shoenfeld 1998). Bronşit, astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), amfizem, psödekrup, bağışıklık sistemi yetersizliği, migren, depresyon gibi hastalıklarda arı kovanı havasının son derece etkili olduğu, arı havası uygulaması ile birlikte bal, propolis, polen ve arı sütü gibi arı ürünlerinin tüketilmesi, arı kovanı havası etkinliğinin daha fazla olduğu (Yücel ve Ceylan 2015**,** Abd El-Wahed ve ark 2021) bildirimleri dikkate alınarak, arı kovanı havası ve polenin farklı kombinasyonalarının uygulanmasının sigara dumanına maruz bırakılan/bırakılmayan ratların kan serum ve BAL biyokimyasını değiştirebileceği hipoteze edildi.

Bu çalışmada, ratlara Yığılca Arıları'nın kovan havası, polen ve kovan havası+polen, ayrıca sigara dumanına maruz bırakılan ratlara kovan havası, polen ve kovan havası+polen kombinasyonlarının canlı ağırlık artışı ile serum bazı biyokimyasal parametrelerdeki (glikoz, trigliserid, total kolesterol, gamma glutamiltransferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkelen fosfataz (ALP), BUN, ürik asit (ÜA), kreatinin, total protein, albümin, total bilirubin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), klor (Cl), inorganik fosfat (Pi), magnezyum, çinko (Zn), demir (Fe), immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM), malondialdehit (MDA), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ile bronkoalveolerlavaj (BAL) sıvısındaki (GGT, ALT, ALP, total protein, albümin, Ca, Zn, inorganik fosfat (Pi) değişikliklerin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu araştırmada Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (DÜDAM)'nde üretilmiş 12 haftalık 64 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Çalışma Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nun 17.12.2019 tarihli ve 2019/12/1 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirildi. 21±2 °C, %54-56 bağıl nemde, 12 saatlik sabit bir ışık-karanlık döngüsü altında tutuldu. Ratlar polikarbon kafeslerde mısır talaşı kullanılarak barındırıldı. Beş günde bir altlık ve sulukların temizlikleri yapıldı.

2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Araştırmaya başlamadan önce ratlar bir haftalık adaptasyon sürecine alındı. Adaptasyonun ardından tüm ratlar tartılarak canlı ağırlıkları kayıt altına alındı. Araştırmada kullanılacak ratlar canlı ağırlıklar arasında istatistiki fark olmayacak şekilde dengeli olarak 8 gruba ayrıldı. İlk canlı ağırlıklarının arasında fark olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk's testlerinden yararlanılarak test edildi ve fark olmadığı doğrulandı (Tablo3.1).

Araştırma 1. Kontrol grubu, 2. Shame grubu, 3. Arı kovanı havası grubu, 4. Polen grubu, 5. Arı kovanı havası+ Polen grubu, 6. Sigara grubu, 7. Sigara+Arı kovanı havası grubu, 8. Sigara+Arı kovanı havası+Polen grubu olma üzere 8 grup üzerinde gerçekleştirildi. Gruplara ayrılan ratlara musluk suyu ve standart rat yemi *ad libitum* olarak verildi. Uygulamalar 1, 2, 3, 4 ve 5. gruplarda 20 gün süresince gerçekleştirildi.

1. Kontrol grubu (n=8): Kontrol grubu aynı deney koşullarında kafeslerde bırakıldı. Bu gruptaki ratlardan biri çalışmanın 9. gününde bilinmeyen bir sebepten dolayı öldü. Çalışmaya 7 adet rat ile devam edildi.

2. Shame grubu (n=8): Ratlara çalışmanın başlangıcından itibaren her gün, aynı saatte 0,5 ml distile su (polen grubuna arı poleni 0,5 ml distile sudu verildiği için) gavaj (16 numaralı gavaj iğnesi) yolu ile verildi.



Şekil 2.1. Çalışma Sırasında Gavaj Uygulaması.

3. Arı kovanı havası grubu (n=8): Her gün, aynı saatte, günde 1 defa 30 dakika arı kovanı havası uygulaması yapıldı.

4. Polen grubu (n=8): Bu gruba Yığılca Arısı'nın poleni 200 mg/kg/gün dozda 0,5 ml distile suda çözündürerek 16 numaralı gavaj iğnesi kullanılarak gavaj yolu (0,5 ml) ile günde bir kez, aynı saatte verildi. Kullanılan polen hassas terazide tartılıp, günlük olarak distile suda çözündürülerek hazırlandı. Polen oranları her 5 günde canlı ağırlık tartımlarına göre ayarlandı.

5. Arı kovanı havası+polen (n=8): Her gün aynı saatte, günde 1 defa 30 dakika arı kovanı havası + 200mg/kg/gün dozda gavaj yolu (0,5 ml) ile günde bir kez polen uygulaması yapıldı. Gruptaki ratlardan biri çalışmanın 9. gününde bilinmeyen bir sebepten dolayı öldü. Çalışmaya 7 adet rat ile devam edildi.

6. Sigara grubu (n=8): Günde 2 paket olmak üzere 20 gün sigara maruziyeti yapıldı.

7. Sigara + arı kovanı havası grubu (n=7): Günde 2 paket olmak üzere 20 gün sigara maruziyeti yapıldı. Yirmi birinci günden itibaren 20 gün arı kovanı havası uygulaması yapıldı. Gruptaki ratlardan biri çalışmanın 6. gününde bilinmeyen bir sebepten dolayı öldü. Çalışmaya 7 adet rat ile devam edildi.

8. Sigara+arı kovanı havası + polen grubu (n=8): Günde 2 paket olmak üzere 20 gün sigara maruziyeti yapıldı. Yirmi birinci günden itibaren 20 gün arı kovanı havası+polen uygulaması yapıldı.

2.1.2. Polen Uygulaması

Denemede DAGEM merkezinin ticari olarak ürettiği Yığılca arısı poleni kullanıldı. Kullanılan polen örneğinin içerik (Tablo2.1) analizi Düzce Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde gerçekleştirildi. İçerik analizi:

Nem: Analizi halojen ısıtma ile çalışan gravimetrik esanslı nem tayin cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Beş g öğütülmüş arı poleni, numune kabına konularak sabit tartım değerine gelene kadar ısı uygulanmış, sabit tartım olduğunda cihaz üzerindeki değer okunarak ilk değer ile arasındaki fark nem değeri olarak belirlenmiştir (Almeida-Muradian ve ark 2005).

Protein: Polen numunelerinin protein tayini için kjeldahl metodu kullanılmıştır (Rabie ve ark 2014). Numunelerdeki yağ miktarının ölçülmesi için Weibull-Stoldt metoduna göre soxhlet ekstraksiyonu ve yağın ekstrakte edilmesi için Bligh-Dyer metodu uygulanmıştır (Almeida-Muradian ve ark 2005).

Yağ içeriği: Kedzia ve Holderna –Kedzia (2012)'ye göre yapılmıştır.

Toplam phenolic ve toplam flavonoids: Polenin metanol ekstraktlarının toplam fenolik içeriği, Folin-Ciocalteu yöntemi izlenerek belirlendi (Singleton ve ark 1999). Standart olarak gallik asit kullanılmış ve fenolik içerik 760 nm'de ölçülmüştür. Toplam flavonoid içeriğinin miktarı, standart olarak quercetin kullanılarak daha önce bildirildiği gibi (Fukumoto ve ark 2000) 415 nm'de $AlCl_3$ spektrofotometrik yöntemiyle ölçüldü.

Determination of total antioxidant capacity: 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal yakalama yöntemi (Molyneux 2004) kullanılarak eşit mililitre polen ekstraktı ve taze DPPH solüsyonu karıştırıldı ve spektrofotometre kullanılarak 50 dakika sonra 517 nm'de ölçüldü. DPPH süpürme aktivitesi de SC50 (ml başına mg numune) olarak hesaplandı.

Tablo 2.1. Yığılca Arısı Poleninin Kimyasal Bileşimi.

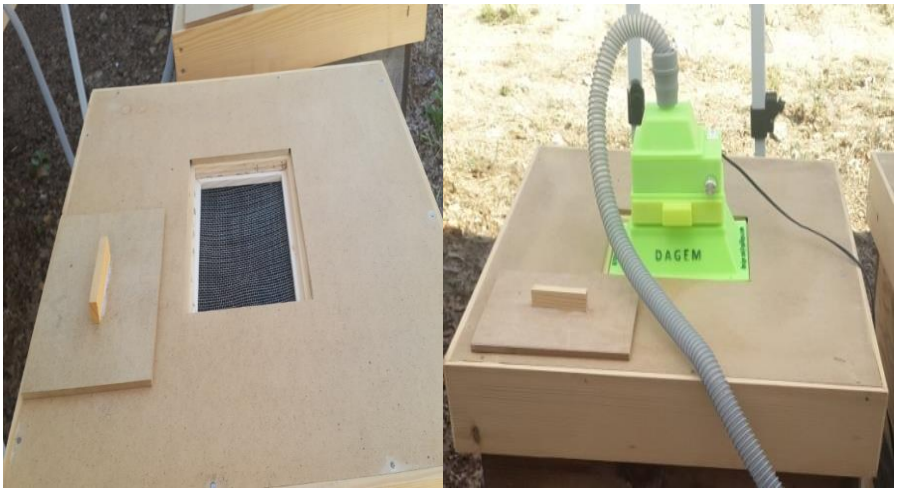
İçerik	**Minumum-Maksimum Değerleri**
Protein içeriği	%18,04
Nem içeriği	%19,92
Fenolik içeriği	33,21 mg GAE (gallik asit eşdeğeri)/g
Flavonoid içeriği	3,42 mg QE (kuersetin eşdeğeri)/g
DPPH (2,2-Difenil-1- pikrilhidrazil radikal süpürme) değerleri	3,05 mg TEAC (trolox eşiti antioksidan kapasite)/g
Örneklerin yağ asidi içerikleri	**Minumum-Maksimum Değerleri %**
Palmitik asit	20,97
Stearik asit	3,02
Oleik asit	13,20
Linoleik asit	19,21
Linolenik (ALA) asit	13,30
Eikosenoik asit	10,15
Toplam yağ asidi içeriği	30,07

Yığılca Arısı'nın poleni hassas terazide tartılıp günlük olarak 0,5 ml distile suda çözündürülerek hazırlandı. Hazırlanan polen çözeltisi 200 mg/kg/gün dozda gavaj yolu (0,5 ml) ile günde bir kez, aynı saatte verildi.

2.1.3. Arı Kovanı Havasının Uygulanması

Çalışma temmuz-ağustos aylarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan arı kovanları Düzce İli Yığılca İlçesi'nde bulunan Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme Merkezi (DAGEM)'nden temin edildi. Arı kovanı havası verilecek her bir grup için 2 adet, çift katlı arı kovanı kullanıldı. Kovan içindeki arı sayısı, çıta sayısı ile standardize edildiği için, her kovanın çıta sayıları 10 adet kullanılarak eşitlendi. Arıların deney hayvanı bulunan uygulama odalarına alınamaması nedeniyle, ratlar deney hayvanları ünitesinin hemen yanına yerleştirilen kovanların bulunduğu ortama götürülerek ratlara arı kovanı havası uygulaması gerçekleştirildi. Arı kovanı havası uygulaması esnasında deney/araştırma bütünlüğünün sağlanması düşüncesiyle, arı kovanı havası grubu ile birlikte kontrol grubu ve shame grubu ratları da aynı ortama çıkartılmış ve uygulama süresince burada tutulmuştur.

Arı kovanı havası, uygulama başına 15 dakika boyunca bir koloniden kullanılmaktadır. Bu nedenle yarım saatlik bir terapi seansı için iki arı kolonisi gereklidir. Her kovan havası kullanıldıktan sonra, havanın tekrar alınabilmesi için bir koloninin en az 45 dakikalık bir molaya ihtiyacı vardır (Anonim 6). Düzce Üniversitesi 40.847836 enlem ve 30.939087 boylamda yer almaktadır. Uygulamanın yapıldığı arı kovanlarının sıcaklık ve nem değerlerindeki değişimler 1. dakikada ve 15. dakikada ölçülerek değerlendirildi. 1. dakikada ve 15. dakikada ölçülen sıcaklık ve nem değerlerinde farkın olmadığı görüldü. Düzce Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü deneme günlerine ait sıcaklık ve nem değerleri ile karşılaştırıldı. Kovan havasının sıcaklık ve nem değerlerinin dış ortamdaki sıcaklık ve nem değerleri ile paralel olduğu belirlendi. Uygulama 30 dk planlandığı için 2 ayrı kovan tercih edildi ve her bir kovan 15 dk'lık süre boyunca kullanıldı. Arı kovanı havası, kovanın tüm iyileştirici ve arındırıcı özelliklerini içerir, ancak 30 dakikadan fazla arı kovanı havası solunması önerilmemektedir, günde en fazla 2 defa uygulama yapılması önerilmektedir (Anonim 8). Kullanılan kovanlardaki arı kovanı havasının içeriğinde, izole bir bölge olan Yığılca bölgesinin bitki florasını içermesi amacı ile düzenli olarak haftada bir kovanlar değiştirildi. Bir diğer ifade ile araştırmada kullanılan kovanlar her hafta Yığılca'ya götürüldü ve oradan aynı standartlarda olan yeni kovanlar getirildi. 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 2.2. Çalışmada Kullanılan Arı Kovanı Kapağı.

Arı kovanı içindeki arı havasını çekmek için apiair cihazı kullanıldı. Apiair cihazı orjinaline göre özel olarak tasarlanarak yaptırıldı. Kovan içindeki hava, apiair cihazı hortumu aracılığıyla (1,5 metre uzunluğunda) polietilen (30x40x50 cm. boyutlarında) bir pleksiglas kabine verildi. Rat kafesleri de önceden bu pleksiglas kabin içine yerleştirilerek ratların arı kovanı havasını solumaları sağlandı. Kabinin üst kapağında 2 adet 2 cm. çapında dairesel havalanma yeri olacak biçimde tasarlandı. Böylece kabin içerisine sürekli kovan havası girişi sağlanmış oldu. Yandan açılan 2 cm çapındaki delikten ise nebulazator hortumu takılarak arı kovanı havasının kabinlere geçişi sağlandı. Çalışmada kovan içerisindeki arı kovanı havası 20 gün boyunca her gün günde bir defa olmak üzere 30 dakika saat 9^{00}-10^{00} arasında deney hayvanlarının içerisinde bulunduğu kafeslere verildi. Böylece arı kovanı havası verilen gruplara (3. ve 5. grup) eşit düzeyde arı kovanı havası uygulaması yapıldı.



Şekil 2.3. Çalışma Sırasında Arı Kovanı Havası Uygulaması.

2.1.4. Sigara Uygulaması

Ratların sigara dumanını solumaları için araştırmacı tarafından tasarlanan özel bir düzenek yaptırıldı. Rat kafesleri sigara dumanı verilmeden pleksiglaks kabinlere yerleştirildi. Yüksekliği 25 cm, genişliği 25 cm, uzunluğu 30 cm olacak şekilde pleksiglas kullanılarak hava kaçağı olmayacak biçimde sigara dumanın biriktiği kabin tasarlandı. Kabine sigarayı takmak için sigaranın çapında bir delik açıldı. Deliğin karşısına kabindeki dumanı çeken ve diğer ucundan dumanı rat

kafeslerine ileten motora 1,5 m. polietilen hortum takılarak sigara dumanı rat kafeslerine verildi. Her uygulamada birer paket (20 adet, tekel 2001) sigara kullanılarak birer saat ratlar sigara dumanına maruz bırakıldı. Bu uygulama günde iki defa yapıldı.



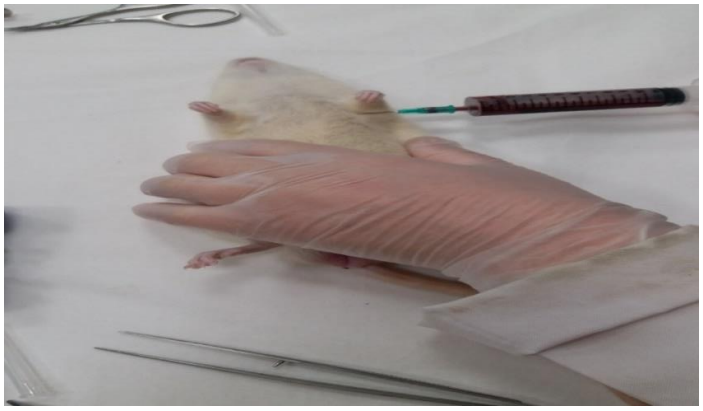
Şekil 2.4. Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzeneği

2.2.Yöntem

2.2.1. Örneklerin Alınması

Denemenin sonunda denemede kullanılan ratlar intramuskuler olarak Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) ile anestezi edildi. Anestezi edilen ratlardan intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı.

Kan serumu ve BAL sıvısı (Bronche-Alveolar Lavaj) örnekleri denemenin sonunda Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜDAM) laboratuvarında alındı.



Şekil 2.5. Çalışma Sırasında Kan Örneğinin Alınması.

Alınan kan örnekleri 4000 rpm, +4 C'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları alındı ve -80 ^{o}C saklandı.

Anestezi altındaki ratlar cerrahi bir tepside uzuvlarından sabitlendi. Trakeaya yakın boyun derisinde bistüri ile bir kesi açıldı. Trakeayı açığa çıkarmak için trakea etrafındaki kaslar ensize edildi. Dikkatli bir şekilde trakeaya zarar vermeden iki kıkırdak halka arasından 22 nolu enjektör ile 2 cc steril serum fizyolojik verildi. Ratın göğüs kafesine zarar vermeden hafifçe masaj yaparak serum fizyolojik geri çekildi. İşlem 2 defa tekrarlanarak BAL sıvısı elde edildi ve tüplere konuldu. Elde edilen BAL sıvı örnekleri 15000 rpm'de, +4 °C'de, 15 dakika santrifüj sonrası elde edilen süpernatant -80 ^{o}C saklandı. Kan ve BAL örnekleri alındıktan sonra ratlar dekapitasyonla ötenazi edildi.

2.2.2. Biyokimyasal Analizler

Deneme sonunda alınan serum örneklerinden biyokimyasal parametreler: glikoz, trigliserid, total kolesterol, GGT, ALT, AST, ALP, BUN, ürik asit, kreatinin, total protein, albümin, total bilirubin, Na, K, Ca, Cl, Pi, Mg, Zn, Fe ile IgG ve BAL sıvısında ise GGT, ALT, ALP, total protein, albümin, Ca, Zn, Pi, düzeyleri ticari kitler kullanılarak otoanalizör (Architect c8000, USA) cihazında analizleri gerçekleştirildi.

SOD, MDA, CAT, GPx, GSH, IgM düzeylerinin ölçümleri ticari ELISA kitler aracılıyla bildirilen prosedürlere uygun şekilde ELISA okuyucuda (CLARIOstar 25-Germany) yapıldı.

Kullanılan Kitler

Glukoz: Architect Abbott Laboratories en Glucose REF 3L82-22 and 3L82-42 (G95983R02-B3L8C0) USA.

Trigliserit: Architect Abbott Laboratories en Trigliserid REF 7D74-22 (G95961R02-B7DS40) USA.

Total Kolesterol: Architect Abbott Laboratories en Cholesterol REF 7D62-22 (G95959R02-B7DT20) USA.

GGT: Architect Abbott Laboratories en Gamma-Glutamyl Transferase REF 7D65 (G95940R02-B7DT50) USA.

ALT: Architect Abbott Laboratories Reagent en Alanine Aminotransferaz REF 7056-22 (G95947R02-B7DU60) USA.

AST: Architect Abbott Laboratories en Aspartate Aminotransferase REF 7D81-22 (G9594R02-B7DV10) USA.

ALP: Architect Abbott Laboratories en Alcaline Phosphotase REF 7D55-22 annd 7D55-32 (307217/R01-B7DVF0) USA.

BUN:Improgen Diagnostic Solutions. Urea (ICC UV) TID20.001) Türkiye.

Ürik Asit: Architect Abbott Laboratories en Ürüc Acid REF 3P39-22 and 3P39-42 (G95997R02-B3P3Q0) USA.

Kreatinin: Architect Abbott Laboratories en Creatinin REF 3L81-23, 3L81-33 and 3L81-42 (G95990R02-B3LR10) USA.

Total Protein: Architect Abbott Laboratories en Total Protein REF 7D73-22 (G95981R02-B7DDS30) USA.

Albümin: Architect Abbott Laboratories en AlbG REF 7053-24 (G95970R02-B7DF30) USA.

Total Bilirubin: Architect Abbott Laboratories en Total Bilirubine REF 6L45 (G96043R01-B6LV50) USA.

Na^+/ K^+/ Cl: Architect Abbott Laboratories en ICT (Na^+/ K^+/ Cl^-) REF 2P32-11 and 2P32-50 (306954/R04-B2P3X0) USA.

Kalsiyum: Architect Abbott Laboratories en Calcium REF 3L79-22, 3L79-32 and 3L79-42 (G95986R03-B3LS90) USA.

Fosfor: Architect Abbott Laboratories en Phosphorus REF 7071-23 and 7071-32 (G96000R03-B7DS10) USA.

Magnezyum: DiaLab Magnesium Xylidyl blue with ATCS Liquid, Single Reagent. ADVIA 1650/1800 Austria.

Çinko: Improgen Diagnostic Solutions, Zing-Bromo-Pars. Improgen Diagnostic Kimya San. Türkiye.

Demir:Architect Abbott Laboratories en Iron REF 6K95-30 and 6K95-41 (307184/R05-B6K950) USA.

IgG: Architect Abbott Laboratories Immunoglobulin G REF 6C19-25, USA.

IgM: Bioassay Technology Laboratory Competetitive ELISA Kit Rat Immunoglobulin M ELISA Kit (Cat. NO EA0034Ra) China.

SOD: Cayman Chemical Superoxide Dismutase Assay Kit (Item No. 706002) USA.

MDA: Bioassay Technology Laboratory Rat Malondialchehyche ELISA Kit (Cat. NO E0156Ra) China.

Katalaz: Bioassay Technology Laboratory Rat Catalase ELISA Kit (Cat. No E0869Ra) China.

GpX: Bioassay Technology Laboratory Rat Glutathione Peroxidase 1 Competetitive ELISA Kit ELISA Kit (Cat. No E1172Ra) China.

GSH: Bioassay Technology Laboratory Competetitive ELISA Kit Rat Glutathione ELISA Kit (Cat. NO EA0113Ra) China.

2.2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada verilerin normalliğinin incelenmesinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk's testlerinden yararlanılmış olup, normallik varsayımının karşılandığı 2'den fazla grup karşılaştırmalarında Tek yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Gruplar arasında farklılık söz konusu olduğunda farklılığın incelenmesinde Duncan çoklu karşılaştırma testinden yararlanılarak, $p<0,05$ önemli kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statics 20.0, Corporation, Armonk, New York, USA paket programı kullanılarak yapıldı.

3.BULGULAR

3.1.Canlı Ağırlık Değişimleri

Yapılan uygulamalara bağlı olarak deneme sonunda canlı ağırlık artışında gruplar arasında bir fark ($p>0,05$) belirlenmedi (Tablo 3.1).

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

Gruplar/ Parametreler	**Kontrol (n=7) 1.Grup**	**Shame (n=8) 2.Grup**	**Arı Kovanı Havası (n=8) 3.Grup**	**Polen (n=8) 4.Grup**	**Arı Kovanı Havası+Polen (n=7) 5.Grup**	**Sigara (n=8) 6.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası (n=7) 7.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası+Polen (n=8) 8.Grup**
1. Ağırlık (g)	239,71±12,39	227,38±15,13	229,50±13,01	229,75±12,26	238,71±9,38	231,00±9,22	228,57±9,08	230,38±7,54
2.Ağırlık (g)	246,43±12,56	234,75±13,48	244,63±12,67	231,75±11,84	240,14±11,1	221,13±10,07	220,00±9,43	223,75±9,35
3. Ağırlık (g)	263,29±12,12	252,25±11,64	263,88±11,90	244,63±11,82	253,29±12,52	237,75±10,25	242,29±7,37	240,00±9,99
4. Ağırlık (g)	282,57±12,89	273,13±13,60	280,50±12,97	262,38±12,2	273,00±13,38	247,13±10,56	255,28±6,61	244,25±9,70
5.Ağırlık (g)	294,71±14,80	285,38±11,43	288,25±12,77	276,63±13,35	287,29±13,97	259,50±11,22	269,00±6,06	256,25±10,00
6.Ağırlık (g)	----	----	----	----	----	----	293,43±6,93	313,86±10,22
7.Ağırlık (g)	----	----	----	----	----	----	313,88±7,98	301,38±10,32
8.Ağırlık (g	----	----	----	----	----	----	331,58±7,46	314,50±11,24
9.Ağırlık (g)	----	----	----	----	----	----	327,43±6,97	312,25±10,66

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

3.2. Biyokimyasal Parametreler

Kontrol grubu ile shame grubunda ölçülen biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak bir fark ($p>0,05$) olmadığı tespit edildi (Tablo 3.2).

Trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, 6, 7, 8. grupların trigliserit düzeylerinin düştüğü ($p<0,05$), diğer gruplar arasında fark bulunmadığı tespit edildi (Tablo 3.2).

Tüm grupların total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında fark olmadığı belirlenirken, 6. gruba göre 8. grubun total kolesterol düzeyinin yükseldiği belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 3.2).

Aspartat aminotransferaz aktivitesi kontrol grubuna göre 7 ve 8. grupta yükselirken ($p<0,05$), sigara grupları ele alındığında 6. gruba göre 8. grubun AST aktivitesinin daha da yükseldiği görüldü ($p<0,05$) (Tablo 3.2).

Kontrol grubu BUN düzeyi dikkate alındığında 4. grubunun BUN düzeyinin yüksek ($p<0,05$), diğer grupların benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

Ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre, 7 ve 8. grupta yüksek ($p<0,05$) bulunurken, diğer gruplar arasında fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre albümin değeri 7. grupta yükselirken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

İnorganik fosfat, Zn ve Fe düzeyleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında 3, 5, 6, 7, 8. gruplarda yükselirken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında fark bulunmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

Kontrol grubuna göre Mg düzeyi dikkate alındığında 7. ve 8. gruplarda yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,05$), diğer grupların sonuçlarının benzer olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3.2).

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

Grup/ Parametre	Kontrol (n=7) 1.Grup	Shame (n=8) 2.Grup	Arı Kovanı Havası (n=8) 3.Grup	Polen (n=8) 4.Grup	Arı Kovanı Havası +Polen (n=7) 5.Grup	Sigara (n=8) 6.Grup	Sigara+Arı Kovanı Havası (n=7) 7.Grup	Sigara+Arı Kovanı Havası+Polen (n=8) 8.Grup
Glikoz (mg/dL)	246,29±27,61	194,25±8,04	245,88±27,11	196,13±19,03	212,00±31,78	204,13±14,38	253,00±11,48	236,25±14,47
Trigliserit (mg/dL)	60,58±2,91^{a}	61,00±2,67^{a}	61,13±3,57^{a}	60,13±4,39^{a}	68,57±1,21^{a}	45,63±2,20^{b}	48,71±2,29^{b}	48,13±2,6^{b}
Kolesterol mg/dL	65,43±2,97^{ab}	68,88±2,01^{a}	67,25±2,81^{ab}	71,38±2,80^{a}	68,00±2,44^{ab}	60,63±1,19^{b}	67,00±2,86^{ab}	68,50±2,04^{a}
GGT (U/L)	1,71±0,29	1,88±0,30	1,75±0,16	2,00±0,19	2,14±0,34	1,75±0,16	1,71±0,18	1,88±0,13
AST (U/L)	120,57±8,43^{c}	129,63±9,03^{bc}	129,38±8,39^{bc}	133,38±8,47^{bc}	136,14±10,69^{abc}	132,88±4,05^{bc}	149,00±4,34^{ab}	159,13±5,92^{a}
ALT (U/L)	61,00±3,15^{ab}	53,75±2,66^{b}	64,88±2,23^{a}	58,38±5,66^{ab}	60,29±2,37^{ab}	55,75±1,51^{ab}	63,86±4,45^{ab}	61,63±2,07^{ab}
ALP (U/L)	206,29±17,05	218,38±18,16	243,75±24,83	216,13±18,63	208,43±17,97	207,75±12,02	220,14±6,46	231,63±10,92
BUN (mg/dL)	46,43±3,46^{b}	48,75±4,17^{b}	41,63±0,60^{b}	61,75±3,01^{a}	47,00±1,56^{b}	44,25±1,11^{b}	42,86±1,08^{b}	41,88±0,74^{b}
Ürik Asit (mg/dL)	0,83±0,05^{b}	0,86±0,04^{b}	0,79±0,05^{b}	0,99±0,09^{ab}	0,79±0,06^{b}	0,99±0,06^{ba}	1,19±0,10^{a}	1,10±0,09^{a}
Kretinin mg/dL	0,49±0,01^{ab}	0,48±0,01^{ab}	0,48±0,01^{ab}	0,49±0,01^{ab}	0,42±0,06^{b}	0,48±0,00^{ab}	0,53±0,02^{a}	0,50±0,02^{ab}
Tot. Protein (g/dL)	6,21±0,06	6,44±0,13	6,38±0,07	6,48±0,10	6,39±0,11	6,23±0,16	6,27±0,07	6,26±0,11
Albümin (g/dL)	2,87±0,03^{b}	2,99±0,04^{ab}	3,01±0,01^{ab}	2,95±0,03^{ab}	2,99±0,07^{ab}	3,00±0,07^{ab}	3,06±0,03^{a}	2,98±0,05^{ab}
Tot. Bil. (mg/dL)	0,14±0,01^{ab}	0,15±0,00^{ab}	0,13±0,01^{b}	0,14±0,00^{ab}	0,15±0,01^{ab}	0,15±0,01^{a}	0,14±0,01^{ab}	0,14±0,01^{ab}
Na (mmol/L)	139,29±0,57^{abc}	138,38±1,21^{c}	140,50±0,65^{abc}	138,63±0,71^{bc}	141,71±0,68^{ab}	140,25±1,56^{abc}	141,86±0,74^{a}	141,00±0,98^{abc}
K (mmol/L)	4,99±0,20	4,96±0,08	4,93±0,28	5,31±0,17	5,06±0,23	5,05±0,07	5,13±0,15	4,90±0,08
Ca (mg/dL)	9,94±0,10	9,93±0,11	10,01±0,09	9,86±0,06	10,26±0,09	10,23±0,27	10,11±0,18	10,15±0,24
CI (mmol/L)	98,43±0,87^{ab}	96,88±1,03^{b}	99,75±0,77^{a}	96,38±0,71^{b}	100,57±0,57^{a}	99,88±0,93^{a}	99,86±0,46^{a}	98,00±1,44^{ab}
Pi (mg/dL)	7,39±0,15^{b}	7,21±0,17^{b}	8,20±0,22^{a}	7,14±0,22^{b}	7,94±0,16^{a}	8,01±0,09^{a}	7,99±0,09^{a}	8,08±0,07^{a}
Mg (mg/dL)	1,94±0,06^{cd}	1,93±0,06^{d}	2,00±0,04^{bcd}	2,09±0,05^{abc}	2,06±0,0^{abcd}	2,10±0,05^{abc}	2,14±0,06^{ab}	2,19±0,04^{a}
Zn (ug/dL)	121,54±8,13^{c}	120,93±5,73^{c}	144,03±2,43^{a}	125,89±4,26^{cb}	141,11±3,34^{a}	137,11±3,39^{ab}	147,94±3,52^{a}	138,49±3,20^{ab}
Fe (ug/dL)	157,00±2,80^{b}	157,00±2,33^{b}	170,88±5,99^{a}	147,25±3,85^{b}	175,00±2,36^{a}	178±4,75^{a}	179,71±5,78^{a}	176,38±2,60^{a}

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

İmmünglobülin G ve IgM düzeyleri dikkate alındığında 4. grubun düzeyinin kontrol grubundan yüksek ($p<0,05$), diğer grupların sonuçlarının benzer olduğu belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 3.3).

Tablo3.3. Kontrol ve Deneme Gruplarında Serum IgG ve IgM Değerleri (Ortalama±SE).

Grup/ Parametre	Kontrol (n=7) 1.Grup	Shame (n=8) 2.Grup	Arı Kovanı Havası (n=8) 3.Grup	Polen (n=8) 4.Grup	Arı Kovanı Havası +Polen (n=7) 5.Grup	Sigara (n=8) 6.Grup	Sigara+Arı Kovanı Havası (n=7) 7.Grup	Sigara+Arı Kovanı Havası+Polen (n=8) 8.Grup
IgG (mg/dl)	242,43±7,40^{b}	261±8,29^{ab}	253,25±9,47^{b}	283±9,94^{a}	250±9,86^{b}	248,88±10,94^{b}	246,14±4,49^{b}	257,88±5,06^{ab}
IgM (ng/dL)	1221,7±79,5^{b}	1286,5±79,5^{ab}	1432,2±75,9^{ab}	1480,9±62,9^{a}	1270,4±56,2^{ab}	1261,1±55,0^{b}	1290,4±30,8^{ab}	1396,3±76,7^{ab}

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

Kontrol grubu ile shame grubunun tüm bulguları karşılaştırıldığında 2 grup arasında fark olmadığı ($p>0,05$) belirlendi.

Malondialdehid düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında tüm grup değerlerinin benzer olduğu, sigara grupları kendi arasında değerlendirildiğinde 6. gruba göre 8. grupta MDA düzeyinin anlamlı düştüğü ($p<0,05$), tespit edildi (Tablo 3.4).

Kontrol grubuna göre CAT aktivitesi 6. ve 7. gruplarda yükselirken ($p<0,05$), 6, 7, ve 8. gruplar arasında fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 3.4).

Süperoksit dismutaz aktivitesi kontrol grubuna göre tüm gruplarda değerlendirildiğinde 5. grupta yüksek ($p<0,05$), sigara grupları ele alındığında 6. gruba göre 8. grubun SOD aktivitesinin düştüğü ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 3.4).

Gulutatyon düzeyi kontrol grubuna göre 6. grupta yüksek ($p<0,05$), 6, 7, ve 8. gruplar değerlendirildiğinde 6. gruba göre 7 ve 8. grup değerlerinin düştüğü ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Kontrol ve Deneme Gruplarında Serum Antioksidan Düzeyleri (Ortalama±SE).

Grup/Parametre	**Kontrol (n=7)** **1.Grup**	**Shame (n=8)** **2.Grup**	**Arı Kovanı Havası (n=8)** **3.Grup**	**Polen (n=8)** **4.Grup**	**Arı Kovanı Havası +Polen (n=7)** **5.Grup**	**Sigara (n=8)** **6.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası (n=7)** **7.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası+Polen (n=8)** **8.Grup**
MDA (nmol/mL)	0,63±0,06^{ab}	0,58±0,04^{ab}	0,51±0,04^{ab}	0,51±0,06^{ab}	0,63±0,07^{ab}	0,68±0,08^{a}	0,69±0,10^{a}	0,46±0,02^{b}
CAT (ng/mL)	9,10±1,35^{b}	8,48±0,80^{b}	9,97±0,45^{ab}	9,94±1,22^{ab}	10,95±0,88^{ab}	12,08±0,54^{a}	12,22±1,02^{a}	11,04±0,43^{ab}
SOD (U/mL)	16,85±1,17^{bc}	16,91±0,95^{bc}	14,41±1,50^{c}	20,01±2,04^{ab}	21,24±1,11^{a}	18,49±0,67^{ab}	16,42±0,88^{bc}	13,93±0,99^{c}
GSH (mg/dL)	402,14±10,50^{b}	409,17±15,13^{ab}	387,50±11,66^{b}	428,33±21,35^{ab}	413,33±12,29^{ab}	449,29±16,76^{a}	392,62±13,68^{b}	385,63±10,81^{b}
GPx (ng/mL)	25,41±2,86	23,87±1,52	22,23±2,20	24,55±1,71	19,73±2,74	25,50±1,40	20,27±1,63	21,85±1,80

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

3.3. BAL Sıvısı Parametreleri

Kontrol grubu ile shame grubunda BAL parametrelerinde istatistiki fark ($p>0,05$) gözlenmedi (Tablo 3.5).

Bronkoalveolarlavaj sıvısı GGT aktivitesi kontrol grubuna göre 6. grupta yüksek ($p<0,05$), sigara grupları incelendiğinde 6. gruba göre 7 ve 8. grupların enzim aktivitesinin düşük olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 3.5).

Alaninamino transferaz aktivitesi kontrol grubuna göre 7 ve 8. gruplarda yüksek ($p<0,05$), 6. gruba göre 7 ve 8. grupların enzim aktivitesinin yüksek olduğu ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 3.5).

Albümin ve Ca düzeyi dikkate alındığında 3. grubun değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,05$), diğer grupların sonuçlarının benzer olduğu belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 3.5).

İnorganik fosfor düzeyi kontrol grubuna göre 5. ve 8. grupta düşük ($p<0,05$), 6. gruba göre 8. grubun Pi düzeyi daha da düşük ($p<0,05$) olduğu görüldü (Tablo 3.5).

Kontrol grubuna göre Zn düzeyi 6. grupta yüksek ($p<0,05$), 6. gruba göre 7 ve 8. grubun Zn düzeylerinin ise düşük ($p<0,05$) olduğu tespit edildi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Kontrol ve Deneme Gruplarında BAL Sıvısı Değerleri (Ortalama±SE).

Grup/Parametre	**Kontrol (n=7)** **1.Grup**	**Shame (n=8)** **2.Grup**	**Arı Kovanı Havası (n=8)** **3.Grup**	**Polen (n=8)** **4.Grup**	**Arı Kovanı Havası +Polen (n=7)** **5.Grup**	**Sigara (n=8)** **6.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası(n=7)** **7.Grup**	**Sigara+Arı Kovanı Havası+Polen (n=8)** **8.Grup**
GGT((U/L))	3,14±0,46^{b}	3,63±0,32^{b}	4,25±0,53^{b}	4,63±1,00^{b}	4,43±0,9^{b}	8,00±0,98^{a}	3,43±0,30^{b}	4,25±0,37^{b}
ALT (U/L)	1,71±0,29^{b}	2,25±0,56^{b}	2,00±0,19^{b}	2,25±0,49^{b}	2,14±0,51^{b}	1,50±0,19^{b}	4,14±0,26^{a}	5,13±0,44^{a}
ALP (U/L)	36,43±4,00	37,50±4,16	45,13±3,99	40,75±2,19	33,43±6,30	37,00±2,42	34,00±3,45	35,88±2,71
Albümin (mg/dL)	0,859±0,002^{bc}	0,860±0,001^{bc}	0,867±0,002^{a}	0,856±0,001^{b}	0,860±0,001^{bc}	0,844±0,004^{c}	0,841±0,005^{c}	0,841±0,004^{c}
Tot. Protein (mg/dL)	2,65±0,01^{ab}	2,62±0,02^{b}	2,66±0,01^{ab}	2,64±0,01^{ab}	2,66±0,01^{a}	2,63±0,01^{ab}	2,66±0,01^{a}	2,65±0,02^{ab}
Ca (mg/dL)	3,11±0,02^{b}	3,14±0,03^{ab}	3,19±0,02^{a}	3,16±0,03^{ab}	3,11±0,02^{b}	3,17±0,03^{ba}	3,13±0,02^{ba}	3,11±0,01^{ba}
Pi (mg/dL)	2,99±0,02^{a}	3,06±0,07^{a}	3,03±0,03^{a}	3,05±0,02^{a}	2,83±0,09^{b}	3,01±0,01^{a}	3,02±0,02^{a}	2,77±0,09^{b}
Zn (ug/dL)	30,06±0,61^{b}	28,31±2,21^{b}	30,85±2,14^{b}	33,84±1,39^{b}	31,05±,2,00^{b}	41,88±2,62^{a}	29,97±2,46^{b}	28,34±0,98^{b}

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

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlara Yığılca Arıları'nın kovan havası, polen ve kovan havası+polen, ayrıca sigara dumanına maruz bırakılan ratlara kovan havası, polen ve kovan havası+polen kombinasyonlarının canlı ağırlık artışı, serum ve BAL sıvısındaki bazı biyokimyasal parametrelerde oluşan değişimler incelenmiştir.

Kontrol grubu ile shame grubu arasında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak bir fark ($p>0,05$) olmadığı tespit edildi. Bu durum polen verilen gruplarda taşıt maddesi olarak kullanılan suyun shame grubuna gavaj iğnesi ile uygulanmasının, ölçülen parametreler açısından herhangi bir biyolojik etkinlik göstermediği anlamına gelmektedir. Bu bulgunun, çalışmanın dizaynı açısından güvenilirliğini desteklemesi yönüyle önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın kontrol grubunda elde edilen glikoz, total kolesterol, ALT, ALP, total bilirubin ve Na Eraslan ve ark (2009a), Öztürk ve ark (2021) verileri ile, trigliserit, total protein, K ve kreatinin değerleri Eraslan ve ark (2009a)'nın verileri ile, AST değeri Öztürk ve ark (2021), Atasever ve ark (2014)'ın verileri ile, GGT aktivitesi Karataş ve ark (2009)'nın verileri ile, albümin ve BUN düzeyi Öztürk ve ark (2021), Güllüoğlu ve ark (2018)'nın verileri ile, ürik asit düzeyi Albokhadaim (2015)'in verileri ile, Ca ve Mg düzeyleri Keşim ve ark (2021) ile Dağ ve ark (2018)'nın verileri ile, CI değeri Dağ ve ark (2018)'nın, inorganik fosfat düzeyi Öztürk ve ark (2021), Keşim ve ark (2021)'nın verileri ile, Fe düzeyi Fernandez ve ark (2019)'nın verileri ile, çinko düzeyi Iyanda (2013)'nın, MDA değeri Bozkurt ve ark (2019)'nın ratlar üzerinde yaptıkları çalışmaların kontrol grupları verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Maida ve Howlett (1990)'nın yaptığı çalışmada sigara dumanına maruz kalan ratlarda, benzer bir diyetle beslenen ancak sigara dumanına maruz kalmayan ratlara kıyasla serum trigliserit düzeylerinde anlamlı bir azalma ($p<0,05$) olduğu aktarılmaktadır. Latha ve ark (1988) 1, 14, ve 90 gün süreyle ratları sigara dumanına maruz bırakarak yaptıkları çalışmada, 1 günlük maruziyette serum trigliserit düzeyinin düştüğü ($p>0,01$), 14 ve 90 günlük maruziyette anlamlı olarak yükseldiği ($p<0,01$) bildirmektedirler. Sunulan çalışmada da serum trigliserit düzeyi sigara dumanına maruz kalan gruplarda kontrol grubuna göre düşük ($p<0,05$), olduğu

saptanmıştır. Bu sonuç daha önce yapılmış Maida ve Howlett (1990)'in sonuçları ile benzer, Latha ve ark (1988)'nın sonuçları ile farklıdır (Tablo 3.2). Latha ve ark (1988)'nın sonuçları ile farklı olmasının nedeni, uygulanan sigara maruziyeti süre ve miktar farklılıkları olabilir.

Galik ve ark (2016) yeme üç farklı (%0,3, %0,5, %0,75) oranda polen ilave ederek yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre serum %0,3 ve %0,75 dozlarında arı poleni tüketiminden sonra, dişi ratlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde ($p<0,05$) trigliserit konsantrasyonu düşürdüğünü belirtmişlerdir. Eraslan ve ark (2009a)'nın ratlarda 50 ve 100 mg/kg/gün vererek arı poleninin etkisini incelediği çalışmada; kontrol grubuna göre polen verilen gruplarda trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada kontrol grubuna göre, sigara, sigara+arı kovanı havası ve sigara+arı kovanı havası+polen gruplarında trigliserit değeri düşerken ($p<0,05$), sigara grupları arasında istatistiksel fark belirlenemedi (Tablo 3.2). Arı kovanı havası ve polenin, ayrı ayrı ve kombine uygulamalarında istatistiksel açıdan farkın görülmediği göz önüne alındığında 6, 7 ve 8. gruplardaki düşük trigliserit düzeyi sigara ile ilgili önceki yapılan çalışmalarda olduğu gibi sigaradan kaynaklı olduğu, sigara sonrası arı kovanı havası ve polen uygulamalarının trigliserit değerini arttırmadığı görülmektedir.

Galik ve ark (2016)'nın yeme üç farklı (%0,3, %0,5, %0,75) oranda polen ilave ederek yaptıkları çalışmada, arı poleni %0,5 ve %0,75 dozlarında erkek ve dişi ratlarda serum total kolesterolünü önemli ölçüde ($p<0,05$) artmıştır. Daha yüksek oranda bir arı poleni alımının bir etkisi olarak total kolesterol düzeylerinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Latha ve ark (1988) 1 gün (ratlar bir gün boyunca, yarım saat aralıklarla toplam 2 saat 15 dakika sigara dumanına maruziyet), 14 gün (ratlar günde 2 kez, 1 kez öğleden önce ve 1 kez olmak üzere 1 saat 14 gün sigara dumanına maruziyet) ve 90 gün (ratlar günde 2 kez, 1 kez öğleden önce ve 1 kez olmak üzere 1 saat 90 gün sigara dumanına maruziyet) süreyle ratları sigara dumanına maruz bırakarak yaptıktıkları çalışmada, 1 günlük maruziyette serum kolesterol düzeyindeki değişikliğin anlamlı olmadığını ($p>0,01$), 14 ve 90 günlük maruziyette ise anlamlı düzeyde yükseldiğini ($p<0,01$) bildirmektedirler. Latha ve ark (1988)'nın verilerinde olduğu gibi bu çalışmada da sigara grubunda serum total kolesterol düzeyinin düştüğü ($p>0,05$), sigara+arı kovanı havası veya sigara+arı kovanı havası+polen

gruplarında sigara grubuna göre total kolesterol düzeylerinin yükseldiği ($p>0,05$) ve sigara grubu ile sigara+arı kovanı havası+polen arasında istatistiksel olarak fark ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Tablo 3.2). Bu veri sigara uygulanan gruplara arı kovanı havası ve polen uygulamasının total kolesterol değerini iyileştirdiğini göstermektedir.

Selmanoğlu ve ark (2007) ratlara 3 farklı (A, B, C) poleni 60 mg/kg/gün dozunda uygulayarak yaptığı çalışmada, C poleni ile beslenen ratlarda AST aktivitelerinin, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını ($p<0,05$), Galik ve ark (2016) dişi ratlarda yeme üç farklı (%0,3, %0,5, %0,75) oranda polen ilave ederek yaptıkları çalışmada, AST aktivitelerinin kontrol grubuna göre, %0,3 ve %0,5 gruplarında daha düşük ($p>0.05$) bulduklarını, Eraslan ve ark (2009b) ratlarda 100 mg/kg/gün, Eraslan ve ark (2009a)'nın 50 ve 100 mg/kg/gün dozunda polen kullanarak yaptığı çalışmalarda AST aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Pekmez ve ark (2007) sigara dumanına maruz bırakılan ratlada AST aktivitelerinin kontrol grubuna göre arttığını istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,001$) bulunduğunu belirtmişlerdir. Balakrishnan ve Menon (2007)'un nikotin (2,5 mg/kg vücut ağırlığı) vererek ratlarda yaptıkları çalışmada plazmada AST aktivitelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını ($p<0,05$) bildirmişlerdir. Bu çalışmada AST aktivitelerinin kontrol grubuna göre sigara grubunda yüksek ($p> 0,05$) ama Balakrishnan ve Menon (2007)'un ve Pekmez ve ark (2007)'nın çalışmalarında olduğu gibi istatistiksel olarak bir farkın alınması uygulanan sigara dumanı maruziyeti farklılılarından kaynaklanabilir. Ayrıca sigara grubuna göre sigara+arı kovanı havası ve sigara+arı kovanı havası+polen gruplarında AST aktivitelerinin yüksek ($p<0,05$) çıkması (Tablo 3.2), sigara maruziyeti sonrası, uygulanan süre ve dozlardaki arı kovanı havası veya arı kovanı havası+polen uygulamalarının AST aktivitesi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Selmanoğlu ve ark (2007) ratlara 3 farklı poleni (A, B, C) 60 mg/kg/gün dozunda uygulamış ve BUN düzeylerinin C poleni verilen grupta değişmezken, A ile B poleni verilen gruplarda düşük ($p> 0,05$) olduğunu bildirmişlerdir. Ghouizi ve ark (2020) ratlara üç farklı (100, 250, 500 mg/kg/gün) dozda polen uygulanması sonrasında her 3 grupta da BUN düzeyleri yüksek ($p< 0,05$), Galik ve ark (2016) yeme üç farklı (%0,3, %0,5, %0,75) oranda polen ilave ederek yaptıkları çalışmada,

kontrol grubuna göre serum BUN düzeylerinin %0,3 grubunda düşük, %0,5 ve %0,75 grubunda ise yüksek ($p>0,05$) olarak bildirmişlerdir. Eraslan ve ark (2009a)'nın ratlarda 50 ve 100 mg/kg/gün vererek arı poleninin etkisini incelediği çalışmada; kontrol grubuna göre polen verilen gruplarda BUN düzeyleri arasında fark olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Laaroussi ve ark (2020), farklı dozlarda (100mg/kg/gün, 200mg/kg/gün) polen kullanarak diyabetik ratlara etkisini araştırmışlardır. Polen ile tedavi edilen diyabetli gruplarda tedavi edilmeyen diyabetli gruplara göre BUN, keratinin, düzeylerinde azalma ($p<0,001$) gözlendiği, sadece polen verilen gruplarda ise BUN, keratinin, değerinde fark olmadığı belirlenmiştir. Sunulan çalışmada ise kontrol grubuna göre polen verilen gurupta BUN düzeyi yüksek ($p<0,05$) olarak belirlendi (Tablo 3.2). Arı poleni protein içeriği bakımında oldukça zengin bir besindir ve elde edildiği coğrafi bölgeye iklim tipine ve arı genotipine göre farklılık gösterir (Thakur ve Nanda 2020). Toprak doğası, hava koşulları ve yerel bitki kaynağı polenin bileşimini etkiler (Yücel ve Ceylan 2015). Daha önce yapılan çalışmalara göre, bu çalışmada elde edilen BUN değerindeki bu farklılığın araştırmada kullanılan polenin zengin protein ve amino asit içeriğine bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Endojen antioksidanlardan ürik asitin antioksidan ve proinflamatuvar etki mekanizmasının olduğu bilinmektedir. Normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve dokuyu oksidatif strese karşı koruduğu bildirilmekte iken, oksidatif stres olduğunda da serum ürik asit düzeylerinin artması ürik asit dengesinin durumunu göstermektedir (Ayyıldız 2016). Ames ve ark (1981) ürik asitinin güçlü bir antioksidan, singlet oksijen ve radikallerin temizleyicisi olduğunu bildirmiştir. Beş yıldan az ve beş yıldan fazla, günde 20 sigaradan az ve 20 sigaradan fazla sigara içenlerde önemli ölçüde düşük plazma ürik asit seviyesi, önemli bir oksidatif stres kaynağı olan sigara dumanına maruz kalmanın bir sonucu olarak endojen üretimin azaldığı şeklinde açıklanmaktadır (Haj Mouhamed ve ark 2011). Horsfall ve ark (2014) düşük serum ürik asit seviyesine sahip mevcut sigara içenler, yüksek serum ürik asit seviyelerine sahip sigara içenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda solunum yolu hastalıklarına yakalanma riskine sahip olduğunu, ürik asidin bir serum antioksidanı olarak işlev gördüğünü bildirmişlerdir. Waring ve ark (2006) kontrol grubuna göre tip 1 diyabetli hastalarda ve düzenli sigara içenlerde, ürik asit uygulamasının dolaşımdaki antioksidan savunmayı artırdığını ve endotel

fonksiyonunu iyileştirdiğini, bu nedenle, yüksek serum ürik asit konsantrasyonları, artmış kardiyovasküler risk ve oksidatif stres ile karakterize durumlarda koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Laaroussi ve ark (2020) farklı dozlarda (100mg/kg/gün, 200mg/kg/gün) propolis ve polen kullanarak diyabetik ratlara etkisini araştırmıştır. Polen ile tedavi edilen diyabetli gruplarda, tedavi edilmeyen diyabetli gruplara göre ürik asit düzeylerinde azalma ($p<0,001$) gözlendiği, sadece polen verilen gruplarda ise ürik asit düzeylerinde fark olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Eraslan ve ark (2009a)'nın ratlarda 50 ve 100 mg/kg/gün vererek arı poleninin etkisini incelediği çalışmada kontrol grubuna göre polen verilen gruplarda ürik asit düzeyleri arasında fark olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Bu çalışmada sigara gruplarında ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek (sigara grubu için $p>0,05$, sigara+arı kovanı havası ve sigara+arı kovanı havası+polen grupları için $p<0,05$) çıkması, sigara maruziyeti sonrası arı kovanı havası veya arı kovanı havası+polen uygulamalarının ürik asit düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermektedir. Haj Mouhamed ve ark (2011)'nın önemli bir oksidatif stres kaynağı olan sigara dumanına kronik maruz kalmanın bir sonucu olarak ürik asitin endojen üretiminin azaldığı yönündeki bildirimleri göz önüne alındığında, bu çalışmada 7. ve 8. gruplarda ürik asit düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek çıkması, uygulanan sigara maruziyetinin (20 gün ve 40 adet/gün) kronik bir maruziyet olmadığını akla getirmektedir. Ayrıca Ayyıldız (2016)'nın "ürik asit normal düzeylerde iken toksik reaktanları temizlediği ve dokuyu oksidatif strese karşı koruduğu, ancak oksidatif stres olduğunda da serum ürik asit düzeylerinin arttığı" şeklindeki aktarımları dikkate alındığında, sigara maruziyetini müteakip arı kovanı havası veya arı kovanı havası+polen uygulamalarının belli bir oranda oksidatif strese neden olabileceği söylenebilir.

Albümin asit-baz dengesinin düzenlenmesi, kan dolaşımındaki temel bileşenlerin (bilirubin, hormonlar, yağ asitleri,) bağlanması ve organlara taşınması, vasküler geçirgenlik ve kolloid-ozmotik basıncın korunmasında düzenleyici roller oynar. Ayrıca antioksidan aktiviteleri ve serbest radikal yakalama özellikleri de vardır (Roche ve ark 2008, Sheinenzon ve ark 2021). Albüminin birçok antioksidan aktivitesi ligand bağlama kapasitesinden kaynaklanır. Albümin, metal iyonları, yağ asitleri, ilaçlar ve ayrıca hormonlar gibi molekülleri bağlama yeteneği ile bilinir. İndirgenmiş sistein (Cys34) aracılığıyla, albümin hidroksil radikallerini

temizler (Roche ve ark 2008). Bu çalışmada sigara+arı kovan havası (7.) grubunda albümin değerinin yüksek çıkması, sigara maruziyeti sonrasında arı kovan havası uygulamasının albümin sentezini uyarabileceğini düşündürmektedir (Tablo 3.2).

Haro ve ark (2000) standart rat diyeti+ multiflora polen ile beslenen ratlarda fosforun daha yüksek sindirilebilirliğinin olduğunu bildirmişlerdir. (Haro ve ark 2000) ayrıca polenin ratlar üzerinde, P emilimi üzerinde olumlu bir etkinin olduğunu belirlemişlerdir. Selmanoğlu ve ark (2007) ratlara 3 farklı polen (A, B, C) 60 mg/kg/gün dozunda uygulamış B ve C polenlerinde Pi düzeyinin anlamlı düştüğünü ($p<0,05$) bidirmişlerdir. Begum ve ark (2017) ve Padmavathi ve ark (2009) yaptıkları çalışmalarda, sigaranın Pi düzeyini istatistiksel olarak artırdığını ($p<0,05$) belirlemişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre polen grubu hariç (Tablo 3.2) tüm gruplarda (arı kovanı havası, arı kovanı havası+polen, sigara, sigara+arı kovanı havası, sigra+arı kovanı havası+polen gruplarında) Pi değerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) arttığı bulundu. Bu sonuç, Selmanoğlu ve ark (2007)'nın verileri ile tezat oluştururken, arı kovanı havasının Pi düzeylerini artırması açısından değerlendirildiğinde oldukça önemli katkı sağladığı söylenebilir. Ayrıca sigara gruplarında Pi düzeylerinin yüksek çıkması Begum ve ark (2017) ve Padmavathi ve ark (2009)'nın çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Ataman (2007), sigara grubunun kontrol grubuna göre serum Mg düzeyinin istatistiksel olarak önemli düzeyde bir artış ($p<0,05$) olduğunu ifade etmişlerdir. Gülcü ve ark (2003), sigaranın serum Mg düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiğini ($p<0.01$) bildirmişlerdir. Haro ve ark (2000)'nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada polenin Mg emilimi üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir. Yapılan araştırmada kontrol grubuna göre sigara+arı kovanı havası, sigara+arı kovanı havası+polen gruplarında Mg düzeyinin yüksek olmasının nedeni, diğer araştırıcıların bulgularında (Ataman 2007 ve Gülcü ve ark 2003) olduğu gibi sigaradan kaynaklanabileceğini göstermektedir (Tablo 3.2).

Bitki ve hayvanlarda çok sayıda biyolojik işlevde rol oynayan Zn, elzem iz elementlerden biri olup, insan ve hayvanların beslenmesinde önemi olan bir mikro besin öğesidir. Vücutta 300'den fazla enzimin fonksiyonu için gerekli olan Zn, insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci iz elementtir. Çinko yetersizliğinde fiziksel olarak büyümede gerilik, bazı hastalıklara karşı direnç eksikliği, yaraların

geç iyileşmesi, tat ve koku gibi duyusal özellik algılarında bozukluklar gibi belirtiler görülmektedir (Akdeniz ve ark 2016). Arı poleni 1,5 ila 3,2 g/100 g arasında değişen 2,5 (±0,4) g/100 g mineral içeriğine sahip olduğu, Zn'nin arı ürünlerinden polende yaygın olarak bulunan elementlerden olduğu bildirilmiştir (Fuenmayor ve ark 2014). Selmanoğlu ve ark (2007)'nın üç çeşit polen (A, B, C) (60mg/kg/gün) kullanarak yaptığı çalışmada A poleninde fark görülmez iken B ve C çeşitlerinin kullanıldığı polen gruplarının kontrol grubuna göre Zn düzeylerinde istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) düşüşler olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada polen grubunda fark görülmezken, arı kovanı havası ve arı kovanı havası+polen (200mg/kg) uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre Zn düzeylerinin istatistiksel açıdan önemli ($p<0,05$) derecede arttığı tespit edildi (Tablo 3.2). Sunulan çalışmadaki polen grubundaki sonucun, Selmanoğlu ve ark (2007)'nın çalışmasındaki A poleni verdikleri grup ile uyumlu iken, B ve C polenlerine göre farklı çıkmasının nedeni, polen içerik farklılıkları ile birlikte, bu çalışmada daha fazla polen verilmesine bağlı olabileceği şeklinde açıklanabilir. Gülcü ve ark (2003)'nın yaptıkları çalışmada sigara grubunda serum Zn düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldüğünü ($p<0.05$), Anbarasi ve ark (2006)'nın ve Ataman (2007)'ın çalışmalarında da serum Zn düzeyinin, kontrol grubuna göre sigara gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğünü ($p<0,001$) bildirmişlerdir. Koçyigit ve ark (2001) ise plazma Zn düzeyinin sigaradan istatistiksel olarak etkilenmediğini belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada arı kovanı havası, arı kovanı havası+polen, sigara, sigara+arı kovanı havası, sigara+arı kovanı havası+polen gruplarında Zn düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı bulundu (Tablo 3.2). Gülcü ve ark (2003), Anbarasi ve ark (2006) ve Ataman (2007) aktarımlarının aksine sigara grubundaki Zn düzeyindeki artışın nereden kaynaklandığı kesin bilinmemekle birlikte, diğer gruplardaki (3, 5, 7, ve 8. gruplar) yüksek çıkan Zn düzeylerinin arı kovanı havasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Haro ve ark (2020) sağlıklı ratlarda ve nütrisyonel ferropenik anemisi olan sıçanlarda, standart bir diyete 10 g/kg/gün multifloral arı poleni ilavesinin Fe metabolizmasına etkisini araştırdıkları çalışmada, arı poleninin hemoglobin seviyesini artırdığını ve trombosit düzeyini azalttığını tespit etmişlerdir. Böylece polenin Fe eksikliğinin olumsuz sonuçlarını büyük ölçüde hafiflettiği, onarıcı etki yaptığı ve Fe'nin emilimini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Begum ve ark (2017) ve

Padmavathi ve ark (2009) yaptığı çalışmada sigaranın Fe değerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını ($p<0,05$) belirlemişlerdir. Sigara kullanımının Fe ve hemoglobin seviyelerini arttırdığını ve bu artışın sigara kaynaklı hipoksiye bağlı eritropoezi uyararak kırmızı kan hücrelerinin sayısını arttırdığı bildirilmektedir. Artan toplam kırmızı kan hücrelerinin sayısı, dolaşımdaki yok edilen kırmızı kan hücrelerinin sayısını artırır ve dolayısı ile dolaşımdaki Fe miktarını arttırdığı belirtilmiştir (Padmavathi ve ark 2009). Gülcü ve ark (2003)' nın yaptıkları çalışmada sigaranın serum Fe düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşürdüğünü ($p<0.05$), Ataman (2007) sigaranın serum Fe düzeyini düşürmesine rağmen istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir ($p>0,05$). Koçyigit ve ark (2001) Fe düzeyinin sigaradan istatistiksel olarak etkilenmediğini belirtmişlerdir. Anbarasi ve ark (2006)'nın yaptığı çalışmada ise serum Fe değeri kontrol grubuna göre sigara grubunda anlamlı arttığını ($p<0,001$) bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre polen grubu hariç (Tablo 3.2) tüm gruplarda (arı kovanı havası, arı kovanı havası+polen, sigara, sigara+arı kovanı havası, sigra+arı kovanı havası+polen gruplarında) Fe düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) arttığı belirlendi (Tablo 3.2). Bu bulgular, Haro ve ark (2000)'nın polenin Fe eksikliğinin olumsuz sonuçlarını büyük ölçüde hafiflettiği, onarıcı etki yaptığı ve Fe'nin emilimini iyileştirdiği yönündeki bildirimleri ile farklılık göstermektedir. Bunun nedeni uygulanan polen miktarı ile ilişkilendirilebilir. Zira bu çalışmada 200 mg/kg/gün polen uygulanırken, Haro ve ark (2000)'nın 10 g/kg/gün şeklinde daha fazla polen uyguladıkları görülmektedir. Bununla birlikte arı kovanı havasının tek başına veya polen ile kombine uygulanmasında elde edilen yüksek kan Fe konsantrasyonunun elde edilmesi, tıpkı Zn düzeylerinin artışında olduğu gibi arı kovanı havasının Fe düzeylerini de artırmış olması oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca sigara gruplarında Fe düzeylerinin yüksek çıkması, Anbarasi ve ark (2006) ve Padmavathi ve ark (2009)'nın çalışması ile benzer, Gülcü ve ark (2003)'nın sigaranın serum Fe düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşürdüğünü ($p<0.05$) yönündeki bildirimi açısından farklılık göstermektedir. Bu farklığın nedeni, uygulanan sigara maruziyeti süre ve miktar farklılıklarından kaynaklanabileceği şeklinde açıklanabilir.

Polenin pirimer ve sekonder hümoral immüniteden (IgM ve IgG) sorumlu bir immünomodilatör olduğu ifade edilmektedir (Dudov 1994). Yöntürk (2017) yaptığı

çalışmada arı poleninin iyi bir immünomodülatör olduğu sonucuna varmıştır. Li ve ark (2009)'nın, arı poleninin suda çözünür polisakarit fraksiyonlarında yaptığı çalışmada, polisakaritlerin, makrofajın fagositik hızlarını ve fagositik indekslerini önemli ölçüde arttırdığını bildirmişler, özellikle kazain fosfopeptit-2 (CPP-2) polisakkaritinin splenosit proliferasyonu ve NK hücrelerinin sitotoksisitesi üzerinde etkilerinin olduğunu gözlemlemişler, bu iki fraksiyonun (CPP-1, CPP-2) bağışıklık uyarıcı aktiviteye sahip olduğunu, rat dalak hücresi proliferasyonunun stimülasyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Polenin immunite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada %0,5, %1, %1,5 oranında yeme arı poleni ilave edilerek 21 ve 42. günlerde IgM ve IgG düzeyleri analiz edilmiş, 21. günde IgM düzeyinin her 3 oranda da linear olarak arttığı ($p<0,05$), 42. günde IgM ve IgG düzeylerinin etkilenmediği rapor edilmiştir (De Oliveira ve ark 2013). Amr ve ark (2013)'nın %1 ve %2 oranında arı poleni yeme ilave edilerek hiperglisemik ratların bağışıklık durumları üzerine yaptığı çalışmada, arı polenin bağışıklık parametrelerini (IgM ve IgG) iyileştirdiğini %1 arı poleni ile takviye edilen diyabetik sıçanlara kıyasla ($p<0.05$), %2 arı poleni takviyeli diyabetik sıçanlarda ($P<0.01$) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Abd-El Reheem ve ark (2019)'nın kadmiyum tarafından indüklenen immünotoksisite ve hepatotoksisiteye karşı arı poleninin etkisinin incelendiği çalışmada normal grupla karşılaştırıldığında kadmiyum klorür ($CdCl_2$) enjekte edilen sıçanlarda IgG ve IgM aktivitelerinde ($p<0.05$) önemli bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar kadmiyum klorür ($CdCl_2$) enjekte edildikten sonra arı poleni (10 g/kg/gün) verilen grupta normal gruba göre IgG düzeyinde anlamlı bir fark görülürken, IgM düzeyinde fark görülmediğini aktarmışlardır. Sunulan çalışmada polen verilen grubun serum IgG ve IgM düzeylerinde artış görülmesi, Amr ve ark (2013)'nın, Yöntürk (2017)'ün ve Abd-El Reheem ve ark (2019)'nın sonuçlarına benzer olarak polenin immünomodülatör etkisini doğrulamaktadır (Tablo 3.3).

Sigara içmenin toksik etkilerinden kaçınmak için organizmanın bazı antioksidatif savunma mekanizmalarını harekete geçirdiği bilinmmektedir (Chávez ve ark 2007). Sigara kullanılmasının akciğer, karaciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve bu organlarda oluşan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı antioksidan enzimlerin seviyesinin yükseldiği saptanmıştır (Baskaran ve ark 1999). Sigara, oksidatif stresi sadece dumanda reaktif

oksijen radikallerinin üretimi ile değil, aynı zamanda da antioksidan savunma sistemlerinin zayıflaması yoluyla da etkilemektedir (Pasupathi ve ark 2009).

Kıral ve ark (2008) sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda MDA düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (dişi ratlarda $p<0.05$, erkek ratlarda $p<0.01$) anlamlı yükseldiğini bildirmişlerdir. Damasceno ve ark (2013) sigara dumanına maruz bırakılan obez ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeyinde ve Eraslan ve ark (2009b) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre polen grubunda MDA değerinde fark olmadığını ($p>0,05$) belirtmişlerdir. Eraslan ve ark (2009a)'nın ratlarda 50 ve 100 mg/kg/gün vererek arı poleninin etkisini incelediği çalışmada, kontrol grubuna göre polen verilen gruplarda MDA arasında fark olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde tüm gruplarda istatistiksel fark tespit edilememiştir. Ancak sigara grupları ele alındığında göre sigara+arı kovanı havası+polen grubunun MDA düzeyinin düştüğü ($p<0,05$), dolayısı ile sigara sonrası arı kovanı havası ve polen birlikte verildiğinde MDA düzeylerine olumlu etki sağladığı görülmüştür.

Kıral ve ark (2008) sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda CAT aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (dişi ratlarda $p<0.05$, erkek ratlarda $p<0.01$) anlamlı yükseldiğini bildirmişlerdir. Abou-Seif (1996), kontrol grubunun serum CAT aktivitelerinin sigara grubunun CAT aktiviteleri ile karşılaştırıldığında, serum CAT aktivitelerinin istatistiksel olarak etkilenmediğini ($p>0,05$) bildirmiştir. Shaldoum ve ark (2021) 100 ve 200 mg/kg, Bharti ve ark (2018) 100 mg/kg polen vererek yaptıkları çalışmalarda CAT aktivitelerinin kontrol grubu ile polen grubu arasında anlamlı fark görülmediğini belirlemişlerdir. Arı poleninin bileşiminde bulunan bazı bileşikler, antioksidan aktiviteden sorumludur. Bunlar arasında en iyi bilinenler flavonoidler ve fenolik bileşiklerdir. Bu bileşikler antiradikal, diğer bir deyişle radikal süpürücü etkiyi indüklerler (Pietta 2000, Martinez-Florez ve ark 2002). Ayrıca, arı poleninin amino asit içeriği de benzer etkiye sahiptir. Arı ürünlerindeki yapılan çalışmalarda protein bileşenlerinin antioksidan ve radikal süpürücü aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Campos ve ark 2003). Eraslan ve ark (2009b) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada arı poleninin, bileşenlerinin (özellikle fenolik bileşikler ve amino asit bileşimi) biyolojik özelliklerinden dolayı, güçlü serbest radikal süpürücü ve antioksidan aktivite sergilediğini belirlemişlerdir.

Yapılan bu çalışmada CAT aktivitelerinin sigara, sigara+arı kovanı havası gruplarında anlamlı yüksek ($p<0,05$) bulunmuş olması, bu uygulamalar ile CAT aktivitesinin uyarılmasından kaynaklanabileceği şeklinde ifade edebilir. Sigara, sigara+arı kovanı havası gruplarındaki uygulamalarının ratlarda H_2O_2 sentezini uyarmak suretiyle tepkisel olarak dolaylı yoldan CAT aktivitesini uyarabilir. Sigara grupları arasında CAT aktiviteleri 7. gruba (sigara+arı kovanı havası) göre, 8. (sigara+arı kovanı havası+polen) grupta bir miktar düşük ($p>0,05$) bulundu. Sigara+arı kovanı havası+polen grubunda polen uygulamasının antioksidan etkiden dolayı, CAT sentezinin uyarılmasına neden olmaksızın doğrudan polenin antioksidan etkisi ile enzim sentezi uyarılmamış olabilir (Tablo 3.4).

Bharti ve ark (2018)'nın polen (100 mg/kg) vererek yaptıkları çalışmada, SOD aktivitelerinin kontrol grubu ile polen grubu arasında anlamlı fark görülmediğini belirlemişlerdir. Yıldız ve ark (2013)'nın 200 ve 400 mg/kg polen kullanarak yaptığı çalışmada SOD aktivitelerinin kontrol grubu ile polen uygulanan gruplarda anlamlı fark ($p<0,05$) olduğunu ifade etmişlerdir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre polen grubunda ($p>0,05$) ve arı kovanı+polen grubunda ($p<0,05$) SOD aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Bu bulgu arı kovanı+polen uygulamasının SOD aktivitelerinin sentezini uyarmış olabileceği şeklinde açıklanabilir. Ancak sigara grubuna göre sigara+arı kovanı havası+polen grubundaki SOD aktivitelerinin düşmesinin nedeni ise polenin doğrudan antioksidan etkisinden kaynaklandığı söylenebilir (Tablo 3.4).

De Souza ve ark (2010) ratlarda sigara dumanına maruz bırakarak yaptığı çalışmada sigaranın, hidrojen peroksit ve süperoksit üretimini uyararak serbest radikallerin konsantrasyonlarını arttırdığını, GSH düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını ($p<0,05$) belirtmişlerdir. Balakrishnan ve Menon (2007)'un nikotin (2,5 mg/kg vücut ağırlığı) vererek ratlarda yaptıkları çalışmada plazma GSH düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde düştüğünü ($p<0,05$) bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre sigara grubunda GSH düzeyi yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Sigara uygulamasının oksidatif strese neden olarak GSH düzeyinin yükselmesine (Tablo 3.4) neden olduğu, bu yükselişin sigara+arı kovanı havası ($p>0,05$) ve sigara+arı kovanı havası+polen gruplarında düştüğü ($p<0,05$) ve bu düşüşün nedeninin polenin antioksidan etkiden kaynaklanabileceği

şeklinde ifade edilebilir. Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen sigara dışındaki uygulamaların (arı kovanı havası ve polen ayrı ayrı veya kombine) oksidatif strese neden olmadığı, ölçülen MDA aktivitesi üzerinden ifade edilebilir. Yine antioksidan sistemde rol alan enzimler (CAT, GPx, SOD) ve non enzimler (GSH) üzerinde olumlu etkilerinin olduğu (sistemi tampone ettiği) ve bu etkilerin yapılan uygulamaların antioksidan etkisinden kaynaklanabileceği söylenebilir.

Balakrishnan ve Menon (2007)'un nikotin (2,5 mg/kg vücut ağırlığı) vererek ratlarda yaptıkları çalışmada BAL sıvısında ALT aktivitelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını ($p<0,05$) bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre BAL sıvısı ALT aktivitesi sigara+arı kovanı havası ve sigara+arı kovanı havası+polen gruplarından (7 ve 8. grup) yüksek ($p<0,05$), sigara grupları ele alındığında 6. grup ile 7. ve 8. grup arasında istatistiki fark ($p<0,05$) belirlendi. Her ne kadar kontrol grubu ile 6. grup arasında istatistiki bir fark elde edilmemiş ise de 7. ve 8. gruplarda elde edilen istatistiki fark ($p<0,05$) Balakrishnan ve Menon (2007)'un çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Balakrishnan ve Menon (2007)'un nikotin (2,5 mg/kg vücut ağırlığı) vererek yaptıkları çalışma baz alındığında 6. grupta fark elde edilememesinin nedeni bu çalışmada nikotin yerine sigara dumanı maruziyeti uygulamasına bağlanabilir.

Bronkoalveolerlavaj sıvısı GGT aktivitesi kontrol grubuna göre 6. grupta yüksek ($p<0,05$), sigara grupları incelendiğinde 6. gruba göre 7 ve 8. grupların enzim aktivitesinin düşük olduğu ($p<0,05$) belirlendi. Albümin ve Ca düzeyleri dikkate alındığında 3. grubun düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,05$), diğer grupların sonuçlarının benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$). Pi düzeyi kontrol grubuna göre 5. grupta düşük ($p<0,05$), 6. gruba göre 8. grubun Pi düzeyi daha da düşük ($p<0,05$) olduğu görüldü. Kontrol grubuna göre Zn düzeyi 6. grupta yüksek ($p<0,05$), 6. gruba göre 7 ve 8. grubun Zn düzeylerinin ise düşük ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Tablo 3.5). Bronkoalveolerlavaj sıvısında arı kovanı havası ve polen grubunda GGT, albümin, Ca, Pi, Zn düzeyleri ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar olmadığı için arı kovanı havası bronkoalveoler sıvı verileri tartışılamamıştır. Bu tezde elde edilen veriler bundan sonra yapılacak benzer çalışmalara kaynak oluşturacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ratlara Yığılca Arıları'nın kovan havası, polen ve kovan havası+polen, ayrıca sigara dumanına maruz bırakılan ratlara kovan havası, polen ve kovan havası+polen kombinasyonlarının canlı ağırlık artışı, serum ve BAL sıvısındaki bazı biyokimyasal parametrelerde oluşan değişimler incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre:

1. Çalışmada polen verilen grupta BUN düzeylerinin (61,75 mg/dl) referans aralık değerlerinin (45-55 mg/dl) üzerinde iken, arı kovanı havası + polen grubunda ise bu değerler referans aralık içerisinde (47,00 mg/dl) olduğu görülmüştür. Arı kovanı havası grubunda ise BUN düzeylerinin referans aralık değerlerinin altında (41,63 mg/dl) olduğu, dolayısı ile diyaliz hastalarında arı kovanı havası uygulamasının yararlı olabileceği göz önüne alınarak daha detaylı araştırmalar yapılabileceği, ayrıca araştırma sonuçları olumlu çıkması durumunda diyaliz hastalarında arı kovanı havası ile birlikte polen verilmemesinin daha uygun olacağı bilgisi göz önüne alınarak dikkatli olunması,

2. Ratlarda arı kovanı havası tek başına veya polen ile kombine uygulanmasının değerlendirilen kan parametreleri açısından olumsuz bir etkisinin olmadığı, kan Fe, Zn, Pi ($p<0,05$) düzeylerini artırması açısından yararlı olduğu,

3. Polen uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna göre IgG ve IgM değerlerinin yükseldiği ($p<0,05$) ve polenin immünomodülatör etkisinin olduğu ve polen uygulamasının immunoglobülinler üzerine olumlu katkılar sağladığı söylenebilir.

4. Oksidadif stres parametreleri dikkate alındığında arı kovanı havası, polen ve bunların kombine uygulanmalarının oksidatif durum üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Ayrıca sigara uygulan grupların sonuçlarına göre arı kovanı havası+polen uygulanmalarının MDA, GSH düzeyleri, SOD aktiviteleri ($p<0,05$), CAT ve GPx ($p>0,05$) aktivitelerini düşürmesi nedeniyle oldukça ilgi çekici bir veri olarak nitelenebilir.

5. Bu tez çalışması deney hayvanı olarak ratlar ile arıların bir araya getirilerek ve deney hayvanlarında arı kovanı havası uygulaması (30 dk/gün) yapılarak

gerçekleştirilen ilk bilimsel çalışmadır. Dolayısı ile arı kovanı havası ve arı kovanı havası+polen uygulamasının yapılması, deney düzeneklerinin oluşturulması ve başarı ile tamamlanması, bu tez çalışmasının en önemli çıktılarından biri olarak kabul edilebilir.

6.Sigara uygulamasına ilave olarak arı kovanı havası, arı kovanı havası+polen uygulamalarının total kolesterol, AST enzim aktivitesi, ürik asit düzeyini arttırması, GSH düzeyini düşürmesi, immünglobülinler üzerinde etkisinin olmaması, arı kovanı havası+polenin MDA düzeyi ve SOD aktivitesini düşürmesi yönüyle ilgi çekici olarak bulunmuştur.

7. Arı kovanı havası ve diğer arı ürünlerinin kombine ve ayrı ayrı olarak farklı sürelerde ve miktarlarda uygulanmasının, etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi açısından yeni araştırmaların planlanmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

8. Bunlara ilave olarak, insanlar üzerinde yapılacak denemelerle, son yıllarda ülkemizde artarak yaygınlaşan sağlık turizmine, api-turizminin de ilave edilmesiyle ülkemizin döviz gelirlerinin artırılmasına katkı sunulabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abd-El Reheem AES, Rana AA, Ahlam FR 2019. Effect of selenium and bee pollen against immunotoxicity and hepatotoxicity induced by cadmium in male albino rats, Egyptian Academic Journal of Biological Sciences,11, 2, 1- 19.

Abd El-Wahed AA, Farag MA, Eraqi WA, Mersal GAM, Zhao C, Khalifa SAM, El-Seedi HS, 2021. Unravelling the beehive air volatiles profile as analysed *via* solid-phase microextraction (SPME) and chemometrics. Journal of King Saud University-Science, 33,5, 101449.

Abou-Seif M, 1996. Blood antioxidant status and urine sulfate and thiocyanate levels in smokers. Journal of Biochemical Toxicology, 11, 3, 133-38.

Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Ecem A, 2016. İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi. Akademik Gıda, 14, 3, 307-14.

Albokhadaim I, 2015. Influence of dietary supplementation of propolis on hematology, biochemistry and lipidprofile of rats fed high cholesterol diet. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 2, 1, 56-63.

Almeida-Muradian LB, Pamplona LC, Coimbra S, Barth OM, 2005. Chemical composition and botanical evaluation of dried bee pollen pellets. Journal of Food Composition and Analysis, 18,105–11.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P, 1981. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 78, 11, 6858-62.

Amr MM, Ghada AA, Hayder İA, 2013. Antioxidant effect of bee pollen on immune status of hyperglycemic rats. Assiut Veterinary Medical Journal, 59, 107-15.

Anbarasi K, Vani G, Balakrishna K, Devi CS, 2006. Effect of bacoside A on brain antioxidant status in cigarette smoke exposed rats. Life Sciences, 78, 12, 1378-84.

Anonim1.Erişimtarihi 06 Ekim 2022, https://duzce.edu.tr/akademik/merkez/dugetam/a1fc/merkezimiz

Anonim 2. Erişim tarihi 06 Ekim 2021. Erişim adresi, https://apider.org.

Anonim 3. Erişim tarihi 24 Mayıs 2021. Erişim adresi, http://www.ecoquestturkey.com/default.asp.

Anonim 4. Erişim tarihi 7 Şubat 2021. Erişim adresi, https://www.gurelariciftligi.com/ari-havasi.

Anonim 5. Erişim tarihi 7 Şubat 2019. Erişim adresi, https://www.johannesbadschober.de/Imker.pdf.

Anonim 6. Erişim tarihi 11 Kasım 2021. Erişim adresi, https://www.beecurasystem.de/en/2021/01/21/bienenstockluft-nutzen-vorteile-fuer-imker.

Anonim 7. Identification of Apiair Component and to Investigate the Pharmacological Effects, Erişim tarihi 7 Şubat 2021. Erişim adresi, https://www.researchgate.net/publication/331409327 .

Anonim8. Erişim tarihi 11 Kasım 2021. Erişim adresi, https://www.apiterapie.info/eng/bee-products/bee-air.

Archivio MD, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R, 2007. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. Annali-Istituto Superiore di Sanita, 43, 4, 348-61.

Ataman S, 2007. Sigara kullanımının oksidatif stres ve serum mineral madde düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitisü, Aydın.

Atasevet A, Yaman D, TemelA, 2014. The effects of grape seed and colchicine on carbon tetrachlorideinduced hepatic damage in rats. Experimental and Toxicologic Pathology, 66, 361–65.

Ayyıldız SN, 2016. Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi, Journal of Academic Research in Medicine, 6, 2, 74-7.

Balakrishnan A, Menon VP, 2007. Antioxidant properties of hesperidin in nicotine-induced lung toxicity. Fundamental & Clinical Pharmacology, 21, 5, 535-46.

Baron JA, La Vecchia C, Levi F, 1990. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 162, 2, 502-14.

Basim E, Basim H, Özcan M, 2006. Antibacterial activities of Turkish pollen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. Journal of Food Engineering, 77, 992–96.

Baskaran S, Lakshmi S, Prasad P, 1999. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. Indian Journal of Experimental Biology,1196-200.

Bharti U, Kumar NR, Kaur J, 2018. Bee pollen attenuates rifampicin and Isoniazid in combination induced oxidative stress in Testis of SD Rats. Research Journal of Pharmacy and Technology, 11, 3, 1159-63.

Başdoğan G, Sağdıç O, Daştan T, Sezer A, Gamze D, 2019. Farklı bölgelerden toplanan arı polenlerinin fizikokimyasal özellikleri ve şeker profillerinin belirlenmesi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, 15, 627-31.

Begum S, Saradamma M, Reddy B, Padmavathi VD, Maturu P, Ellutla P, Thippannagari NB, Lokesh Varadacharyulu NC, 2017. Influence of green tea consumption on cigarette smoking-induced biochemical changes in plasma and blood. Clinical Nutrition Experimental, 16, 1-12.

Behr J, Nowak D, 2002. Tobacco smoke and respiratory disease. World, 58, 44, 1-20.

Bilir N, 2010. Dünyada ve Türkiye'de tütün kullanımı epidemiyolojisi, Tütün ve tütün kontrolü kitabı, Ed: Karadağ M, Bilgiç H, İstanbul, Aves Yayıncılık, 21-36.

Bogdanov S, 2011a. Pollen: The Bee Pollen Book. Bee-Hexagon.net. Erişim tarihi 04 Haziran 2021. Erişim adresi, http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/PollenBook1.pdf.

Bogdanov S, 2011b. Pollen: Production, Nutrition and Health. Bee-Hexagon.net. Erişim tarihi 04 Haziran 2021. Erişim adresi, http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/PollenBook1.pdf.

Bozkurt AF, 2009. Farklı düzeylerde propolis uygulamalarının farelerde lipid peroksidasyonu (MDA) ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Konya.

Campos MG, Webby RF, Markham KR, Mitchell KA, Da Cunha AP, 2003. Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51, 3, 742-45.

Campos MGR, Bogdanov S, de Almeida-Muradian LB, Szczesna T, Mancebo Y, Frigerio C, Ferreira F, 2008. Pollen composition and standardisation of analytical methods. Journal of Apicultural Research, 47, 2, 154-61.

Capcarova M, Kolesarova A, Kalafova A, Galik B, Simko M, Juracek M, Toman R, 2013. The role of dietary bee pollen in antioxidant potential in rats. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 29, 133-37.

Chávez J, Cano C, Souki A, Bermúdez V, Medina M, Ciszek A, Amell A, Vargas ME, Reyna N, Toledo A, 2007. Effect of cigarette smoking on the oxidant/antioxidant balance in healthy subjects. American Journal of Therapeutics, 14, 2, 189-93.

Choi EM, 2007. Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (Pinus densiflora) pollen extract. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 21, 5, 471-75.

Church DF, Pryor WA, 1985. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environmental Health Perspectives, 64, 111-26.

Çelik K, Aşgun HF, 2020. Arilarla gelen sağlık "apiterapi", Erişim tarihi 04 Haziran 2021. Erişim adres, https://scholar.google.com.tr/.

Çelik K, 2019. Önsöz. Apiterapi el kitabı, 1. Baskı, Ankara, Son Çağ Akademi Yayınları, s. 3.

Campos MG, Markham K, Cunha A,1997. Bee pollen: composition properties and applications. In Mizrahi, A (Ed) Bee Products. Plenum Publishing Company, London, UK, 93–100.

Dağ Y, Şengül E, Selçuk M, Yıldırım S, Çelebi F, Çınar A, 2018. Ratlarda cyclophosphamide ile indüklenen nefrotoksisitede bazı hematolojik parametreler ve böbreğin histopatolojisi üzerine Naringinin protektif etkileri. Ataturk Universitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 13,3, 219-28.

Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Dallaqua B, Lima PH, Calderon IM, Rudge MV, Campos KE, 2013. Metabolic profile and genotoxicity in obese rats exposed to cigarette smoke. Obesity, 21, 8, 1596-601.

Dautarte A, 2019. Polen ve arı ekmeği, Apiterapi el kitabı, Ed: Çelik K, 1. Baskı, Ankara, Son Çağ Akademi Yayınları, s.174-11.

Das SK, 2003. Harmful health effects of cigarette smoking. Molecular and Cellular Biochemistry, 253, 1, 159-65.

Demir E, Saran MS, Özcan MA, 2019. Apiterapiye giriş, Apiterapi el kitabı, Ed: Çelik K, 1. Baskı, Ankara, Son Çağ Akademi Yayınları, s. 7-9.

De-Melo AAM, Estevinho LM, Moreira MM, Delerue-Matos C, Freitas AdSd, Barth OM, Almeida-Muradian LBd, 2018. A multivariate approach based on physicochemical parameters and biological potential for the botanical and geographical discrimination of Brazilian bee pollen. Food Bioscience, 25, 91-10.

De Oliveira M, Da Silva D, Loch F, Martins P, Dias D, Simon G, 2013. Effect of bee pollen on the immunity and tibia characteristics in broilers. Brazilian Journal of Poultry Science, 15, 4, 323-37.

Denisow B, Denisow-Pietrzyk M, 2016. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. Journal of the Science of Food and Agriculture, 96, 13, 4303-09.

De Souza MdSS, Sinzato YK, Lima PHO, Calderon IMP, Rudge MVC, Damasceno DC, 2010. Oxidative stress status and lipid profiles of diabetic pregnant rats exposed to cigarette smoke. Reproductive BioMedicine Online, 20, 4, 547-52.

Dudov IA, Morenets AA, Artiukh VP, Starodub NF, 1994. Immunomodulatory effect of honeybee flower pollen load. Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal, 66, 6, 91-3.

Ekhteiari Salmas R, Durdagi S, Gulhan MF, Duruyurek M, I. Abdullah H, Selamoglu Z, 2018. The effects of pollen, propolis, and caffeic acid phenethyl ester on tyrosine hydroxylase activity and total RNA levels in hypertensive rats caused by nitric oxide synthase inhibition: experimental, docking and molecular dynamic studies. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 36, 3, 609–20.

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

Eraslan G, Kanbur M, Silici S, 2009a. Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: the ameliorative effect of bee pollen. Food and Chemical Toxicology, 47, 1, 86-1.

Eraslan G, Kanbur M, Silici S, Liman BC, Altınordulu Ş, Soyer Sarıca Z, 2009b. Evaluation of protective effect of bee pollen against propoxur toxicity in rat. Ecotoxicology and Environmental Safety, 72, 931–37.

Fatrcová-Šramková K, Nôžková J, Kačániová M, Máriássyová M, Rovná K, Stričík M, 2013. Antioxidant and antimicrobial properties of monofloral bee pollen. Journal of Environmental Science and Health, 48, 2, 133-88.

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, 1-14.

Fuenmayor BC, Zuluaga DC, Díaz MC, Quicazán de CM, Cosio M, Mannino S, 2014. Evaluation of the physicochemical and functional properties of Colombian bee pollen. Revista MVZ Córdoba, 19, 1, 4003-14.

Fukumoto LR, Mazza G, 2000. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. Journal of Agricultural and Food Chemistry 48,8, 3597-604.

Furusawa E, Chou S, Hirazumi A, Melera A, 1995. Antitumour potential of pollen extract on lewis lung carcinoma implanted intraperitoneally in syngeneic mice. Phytotherapy Research, 9, 4, 255-59.

Gálik B, Bíro D, Šimko M, Juráček M, Capcarová M, Kolesárová A, Rolinec A, Toman R, Kanka T 2016. The effect of dietary bee pollen intake on growth performance and biochemical indicators of rats. Acta Veterinaria Brno, 85, 99–04.

Gandhy A, Chang M, Rahmi S, Service quality and customer satisfaction in the apiculture-based agritourism 2019. Jurnal Organisasi Dan Manajemen, 15, 153–65.

Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH, 2011. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. American Heart Journal, 161, 1, 145-51.

Ghouizi AE, Menyiy NE, Falcão SI, Vilas-Boas M, Lyoussi B, 2020. Chemical composition, antioxidant activity, and diuretic effect of Moroccan fresh bee pollen in rats. Veterinary World, 13,7, 1251-61.

Gösterit A, Kekeçoğlu M, Çıkılı Y, 2012a. Yığılca yerel bal arısının bazı performans özellikleri bakımından Kafkas ve Anadolu bal arısı ırkı melezleri ile karşılaştırılması. Ziraat Fakültesi Dergisi, 7, 1, 107-14.

Gösterit A, Çıkılı Y, Kekeçoğlu M, 2012b. Comparison of swarming tendency and defensive behavior of Yığılca local and other commonly used honeybee genotypes in Turkey. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 18, 4, 595-98.

Gülcü F, Polat S, Gürsu M, 2003. Aşırı sigara kullanımının tiroid fonksiyon testleri ile eser element düzeylerine etkileri. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri, 23, 386-91.

Gülhan MF, 2019. Therapeutic potentials of propolis and pollen on biochemical changes in reproductive function of LNAME induced hypertensive male rats. Clinical and Experimental Hypertension, 41, 3, 292–98.

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. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 32,3, 197 - 01.

Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF, 2011. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. Environmental Health and Preventive Medicine, 16, 5, 307-12.

Hamon R, Homan CC, Tran HB, Mukaro VR, Lester SE, Roscioli E, Bosco MD, Murgia CM, Ackland ML, Jersmann HP, 2014. Zinc and zinc transporters in macrophages and their roles in efferocytosis in COPD. Plos One, 9, 10, 1-9.

Haro A, López-Aliaga I, Lisbona F, Barrionuevo M, Alférez MJ, 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. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 11, 5715-22.

Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I, 2014. Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study. Thorax, 69, 11, 1021-26.

Huang H, Shen Z, Geng Q, Wu Z, Shi P, Miao X, 2017. Protective effect of *Schisandra chinensis* bee pollen extract on liver and kidney injury induced by cisplatin in rats. Biomedicine& Pharmacotherapy 95, 1765-76.

Iyanda AA, 2013. Changes in serum markers of oxidative status in wistar rats following exposure to kerosene. Journal of Experimental & Integrative Medicine, 3, 1, 31-6.

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.

Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O, 2006. Tütün kontrolü. Toraks Dergisi, 7, 1, 51-64.

Kędzia B, Hołderna-Kędzia E, 2005. Biological properties and therapeutic action of bee pollen. Postępy Fitoterapii, 3-4,103–08.

Kędzia B, Hołderna-Kędzia E, 2012. New studies on biological properties of pollen. Postępy Fitoterapii. 1,48–4.

Kekeçoğlu M, 2010. Honey bee biodiversity in Western Black Sea and evidence for a new honey bee ecotype in Yığılca Provinces of Düzce city. Research Journal of Biology Sciences, 3, 1, 73-8.

Kekecoglu M, Soysal MI, 2010. Genetıc diversity of bee ecotypes in Turkey and evidence for geographical differences. Romanian Biotechnological Letters, 15, 5, 5646-53.

Kekeçoğlu M, Göç Rasgele P, 2013. Düzce İli Yığılca İlçesindeki arıcılık faliyetleri üzerine bir çalışma. Uludağ Arıcılık Dergisi, 2013, 13, 1, 23-2.

Kekeçoğlu M, Göç Rasgele P, Burğut A, Kambur M, 2015. Yığılca Balarısı (Apis mellifera L.)'nın hijyenik davranış bakımından performanslarının belirlenmesi ve geliştirilmesi. Uludag Bee Journal, 15, 2, 47-59.

Kence A, 2006. Türkiye balarılarında genetik çeşitlilik ve korunmasının önemi. Uludağ Arıcılık Dergisi, 6, 1, 25-2.

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 incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J, 48, 2, 344-51.

Khalil FA, El-Sheikh NM, 2010. The effects of dietary Egyptian propolis and bee pollen supplementation against toxicity if sodium fluoride in rats. Journal of American Science, 6, 11, 310-16.

Kıral F, Alkım Ulutas P, Fidancı UR, 2008. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 55, 145-8.

Koçyigit A, Erel O, Gur S, 2001. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. Clinical Biochemistry, 34, 8, 629-33.

Laaroussi H, Bakour M, Ousaaid D, Aboulghazi A, Ferreira-Santos P, Genisheva Z, Teixeira JA, Lyoussi B, 2020. Effect of antioxidant-rich propolis and bee pollen extracts against D-glucose induced type 2 diabetes in rats. Food Research International, 138, 109802, 1-12.

Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA, 1988. Effect of exposure of rats to cigarette smoke on the metabolism of lipids. Atherosclerosis, 70, 3, 225-31.

Leja M, Mareczek A, Wyżgolik G, Klepacz-Baniak J, Czekońska K, 2007. Antioxidative properties of bee pollen in selected plant species. Food Chemistry, 100, 1, 237-40.

Li F, Yuan Q, Rashid F, 2009. Isolation, purification and immunobiological activity of a new water-soluble bee pollen polysaccharide from Crataegus pinnatifida Bge. Carbohydrate Polymers, 78, 1, 80-8.

Liolios V, Tananaki C, Dimou M, Kanelis D, Goras G, Karazafiris E, Thrasyvoulou A, 2015. Ranking pollen from bee plants according to their protein contribution to honey bees. Journal of Apicultural Research, 54, 5, 582-92.

Maida V, Howlett GJ, 1990. Effects of cigarette smoking and dietary lipids on rat lipoprotein metabolism. Atherosclerosis, 80, 3, 209-16.

Manning R, 2001. Fatty acids in pollen: a review of their importance for honey bees. Bee World, 82, 2, 60-5.

Martinez-Florez S, González-Gallego J, Culebras J, Tuñón M, 2002. Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. Nutricion Hospitalaria, 17, 6, 271-88.

Maruyama H, Sakamoto T, Araki Y, Hara H, 2010. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from Cistus sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. BMC Complementary and Alternative Medicine, 10, 30, 1-11.

Medeiros KCP, Figueiredo CAV, Figueredo TB, Freire KRL, Santos FAR, Alcantara-Neves NM, Silva TMS, Piuvezam MR, 2008. Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. Journal of Ethnopharmacology, 119, 1, 41-6.

Molyneux P (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity Songklanakarin. J. Sci. Technol. 26, 2, 211-19.

Nogueira C, Iglesias A, Feás X, Estevinho LM, 2012. Commercial bee pollen with different geographical origins: a comprehensive approach. International Journal of Molecular Sciences, 13, 9, 1173-87.

Öztürk Aİ, Akçiçek E, 2015. Polen ve Polenin Tıbbi Özellikleri, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), Ed: Akçiçek E, Yücel B, İzmir, Sidas Yayınları, s. 107-14.

Öztürk B, Çiftçiİ, Ecer B, Gökyaprak SM, Eryavuz Onmaz D, 2021. Biochemical and hematological profiles of wistar rats at the Selcuk University experimental medicine research and application center, Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 37, 4, 259-64.

Öztürk O, Ünal M, 2018. Editöre Mektup. Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi, 10, 1.

Padmavathi P, Reddy VD, Varadacharyulu N, 2009. Influence of chronic cigarette smoking on serum biochemical profile in male human volunteers. Journal of Health Science, 55, 2, 265-70.

Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feás X, Estevinho LM, 2014. Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. Food and Chemical Toxicology, 63, 233-39.

Pasupathi P, Saravanan G, Farook J, 2009. Oxidative stress bio markers and antioxidant status in cigarette smokers compared to nonsmokers. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 1, 3, 55.

Pekmez H, Kus I, Colakoglu N, Ogeturk M, Ozyurt H, Turkoglu AO, Sarsilmaz M, 2007. The protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against liver damage induced by cigarette smoke inhalation in rats. Cell Biochemistry and Function, 25, 4, 395-00.

Pietta PG, 2000. Flavonoids as antioxidants. Journal of Natural Products, 63, 7, 1035-42.

Polański M, Okoń K, Przybyło R, Frasik W, 1998. Cardioprotective properties of hydrophilic pollen extract (HPE). Polish Journal of Pathology:Official Journal of the Polish Society of Pathologists, 49, 2, 109-12.

Rabie AL, Wells JD, Dent LK, 1983. The nitrogen content of pollen protein. Journal of Apicultural Research, 22, 2, 119-23.

Rahayu AN, Wirjatmadi B, Adriani M, Soenarnatalina M.4, Winarni D, Hartiningsih S, 2018. Bee pollen effect on blood glucose levels in alloxan-induced male wistar rats. Health Notions, 2, 1, 10-3.

Resmi Gazete, 27.10.2014. 29158 sayılı "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği''. Erişim: http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm.

Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E, 2008. The antioxidant properties of serum albumin. Febs Letters, 582, 13, 1783-97.

Rzepecka-Stojko A, Stojko J, Jasik K, Buszman E, 2017. Anti-atherogenic activity of polyphenol-rich extract from bee pollen. Nutrients, 9, 1369, 3-17.

Rzepecka-Stojko A, Stojko J, Kurek-Górecka A, Górecki M, Kabała-Dzik A, Kubina R, Moździerz A, Buszman E, 2015. Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. Molecules, 20, 12, 21732-49.

Sancak K, Sancak A, Aygören E, 2013. Dünya ve Türkiye'de arıcılık. Arıcılık Araştırma Dergisi, 5, 10, 7-13.

Saral Ö, Yıldız O, Alıyazıcıoğlu R, Yuluğ E, Canpolat S, Öztürk F, Kolaylı S, 2016. Apitherapy products enhance the recovery of CCL4-induced hepatic damages in rats. Turkish Journal of Medical Sciences, 46, 194-202.

Šaric A, Balog T, Sobocnec S, Kušic B, Šverko V, Rusak G, Likic S, Bubalo D, Pinto B, Reali D, Marotti T, 2009. Antioxidant effects of flavonoid from Croatian Cystus incanus L. rich bee pollen. Food and Chemical Toxicology, 47, 547–54.

Selmanoğlu G, Hayretdağ S, Kolankaya D, Özkök Tüylü A, Sorkun K, 2007. The Effects of Pollen on Serum Parameters, and Liver and Kidney Tissues of Rats. Pesticides Phytomedicine, 22, 59-4.

Serra J, Garrido JG, Gómez A, 1986. Estudio de la composición y características físico-químicas del polen de abejas. Alimentaria: Revista de Tecnología e Higiene de Los Alimentos, 176, 63-7.

Seydioğulları M, 2010. Dünyada ve Türkiye'de tütünün tarihçesi, üretimi, ticareti ve temel politikaları, Tütün ve Tütün Kontrolü, Ed: Karadağ M, Bilgiç H, İstanbul, Aves Yayıncılık, s. 3-21.

Shaldoum F , El-kott AF, Ouda MMA, Abd-Ella EM, 2021. Immunomodulatory effects of bee pollen on doxorubicin-induced bone marrow/spleen immunosuppression in rat. Journal Food Biochemistry, 45, 1-14.

Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O, 2021. Serum albumin levels and inflammation. International Journal of Biological Macromolecules, 184, 857-62.

Silva TMS, Camara CA, Silva Lins AC, Barbosa-Filho JM, Silva EMS, Freitas BM, Santos FAR, 2006. Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee Melipona subnitida Ducke. Journal of Food Composition and Analysis, 19, 507–11.

Silva GR, Natividade TB, Camara CA, Silva EMS, Dos Santos FdAR, Silva TMS, 2014. Identification of sugar, amino acids and minerals from the pollen of Jandaíra stingless bees (Melipona subnitida). Food and Nutrition Sciences, 5, 1015-21.

Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM, 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In Oxidants and Antioxidants Part A, 299, 152-78.

Skurnik Y, Shoenfeld Y, 1998. Health effects of cigarette smoking. Clinics in Dermatology, 16, 5, 545-56.

Smith DR, 2002. Genetic diversity in Turkish honey bees. Uludag Bee Journal, 2, 3, 9-17.

Sorucu A, 2019. Arı ürünleri ve apiterapi. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 10, 1, 1-15.

Šuligoj M, 2021. Origins and development of apitherapy and apitourism. Journal of Apicultural Research, 60, 369–74.

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. Journal of the American College of Cardiology, 38, 5, 1320-27.

Thakur M, Nanda V, 2018. Assessment of physico-chemical properties, fatty acid, amino acid and mineral profile of bee pollen from India with a multivariate perspective. Journal of Food & Nutrition Research, 57, 4, 328-40.

Thakur M, Nanda V, 2020. Composition and functionality of bee pollen: A review. Trends in Food Science & Technology, 98, 82-106.

Tišler V, Šuligoj M, 2020. Apiturizem kot preseˇciščce tradicije, zdravilstva in ˇcebelarjeve trajnostne pridobitne dejavnosti. Apitourism as an intersection of tradition, alternative medicine and the beekeeper's sustainable income-generating activity. Geografski Vestnik, 92, 63–3.

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.

Uçar M, Kural BV, Bulut VN, Aliyazıcıoğlu R, Kopuz M, Değer O, Menteşe A, 2018. Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinden toplanan arı poleni Karışımındaki Element Düzeyleri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7, 3, 57-2.

Ulusoy E, Kolayli S, 2014. Phenolic composition and antioxidant properties of anzer bee pollen. Journal of Food Biochemistry, 38, 1, 73-2.

Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR, 2006. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. Diabetes, 55, 11, 3127-32.

Wu YD, Lou YJ, 2007. A steroid fraction of chloroform extract from bee pollen of Brassica campestris induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 21, 11, 1087-91.

Yeşilada E, 2015. Apiterapi arıyla gelen şifa, İstanbul, Hayykitap, s. 1-152.

Yıldız O, Can Z, Saral Ö, Yuluğ E, Öztürk F, Aliyazıcıoğlu R, Canpolat S, Kolaylı S, 2013. Hepatoprotective potential of chestnut bee pollen on carbon tetrachloride-induced hepatic damages in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 9, 461478**,** 1-9.

Yoon V, Maalouf N, Sakhaee K, 2012. The effects of smoking on bone metabolism. Osteoporosis International, 23, 8, 2081-92.

Yöntürk Y, 2017. Gökkuşağı alabalığı (oncorhynchus mykiss, W.)'nda arı poleninin antioksidan ve immunostimulan etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Yücel B, Ceylan H, 2015. Arı (kovanı) havası ve sesinin apiterapi'de kullanımı, Arı arünleri ve sağlık (Apiterapi), Ed: Akçiçek E, Yücel B, İzmir, Sidas Yayınları, s. 177-82.

EK B-Turnitin Raporu

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

ORİJİNALLİK RAPORU

%19	%16	%6	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%2
3	anadolutibbidergisi.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
5	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
7	toraks.dergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
8	www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

9	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	<%1
10	panel.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
12	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
13	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
14	ihslc.mehmetakif.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
16	KARABAY, Gülten, ERDOĞAN, Deniz, TAKE, Gülnur and KARASU, Çimen. "Deneysel diabette probukol uygulanmasının endokrin pankreas dokusuna etkisinin ultrastrüktürel olarak incelenmesi", Uludağ Üniversitesi, 2005. Yayın	<%1
17	apiedu.eu İnternet Kaynağı	<%1
18	dynabeille.com İnternet Kaynağı	<%1

19	AYYILDIZ, Sema Nur. "Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi", JAREM, 2016. Yayın	<%1
20	www.kayralariciftligi.com İnternet Kaynağı	<%1
21	sofrayakadar.com İnternet Kaynağı	<%1
22	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
23	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
24	haberaktivite.com İnternet Kaynağı	<%1
25	www.birbes.com İnternet Kaynağı	<%1
26	"Sözlü Sunum Özetleri / Abstracts Of Oral Presentations", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
27	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
28	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	<%1
29	www.isfaw2019.isfaw.org İnternet Kaynağı	

		<%1
30	aribahcesi.wordpress.com İnternet Kaynağı	<%1
31	dugetam.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
32	tr.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
33	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<%1
34	acikerisim.nku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
35	apitherapy-project.eu İnternet Kaynağı	<%1
36	besinler.net İnternet Kaynağı	<%1
37	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
38	mediforum.net İnternet Kaynağı	<%1
39	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<%1
40	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University	<%1

	Öğrenci Ödevi	
41	www.muharrembalci.com İnternet Kaynağı	<%1
42	Yong Gao, Xuerong Zeng, Xinhong Liao. "Correlation between microvessel maturity and ISUP grade assessed using contrast-enhanced transrectal ultrasonography in prostate cancer", Research Square Platform LLC, 2022 Yayın	<%1
43	arastirma.tarimorman.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
44	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<%1
45	B.T. Standen, D.L. Peggs, M.D. Rawling, A. Foey, S.J. Davies, G.A. Santos, D.L. Merrifield. "Dietary administration of a commercial mixed-species probiotic improves growth performance and modulates the intestinal immunity of tilapia, Oreochromis niloticus", Fish & Shellfish Immunology, 2016 Yayın	<%1
46	Submitted to National Taiwan Ocean University Öğrenci Ödevi	<%1
47	www.msxlabs.org İnternet Kaynağı	<%1

48	yenisokegazetesi.com İnternet Kaynağı	<%1
49	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
50	Rasti, B., S. Jinap, M.R. Mozafari, and A.M. Yazid. "Comparative study of the oxidative and physical stability of liposomal and nanoliposomal polyunsaturated fatty acids prepared with conventional and Mozafari methods", Food Chemistry, 2012. Yayın	<%1
51	li01.tci-thaijo.org İnternet Kaynağı	<%1
52	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<%1
53	Amjad Hussain, Amna, Muhammad Aqeel Kamran, Muhammad Tariq Javed et al. "Individual and combinatorial application of Kocuria rhizophila and citric acid on phytoextraction of multi-metal contaminated soils by Glycine max L", Environmental and Experimental Botany, 2019 Yayın	<%1
54	veteriner.fusabil.org İnternet Kaynağı	<%1
55	zoofed.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	

		<%1
56	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
57	OR, M. Erman, BAKIREL, Utku, TUNCEL, Handan, ARUN, Seçkin, KARAKOÇ, Yunus, DODURKA, H. Tamer and BARUTÇU, Ü. Bora. "Deri hastalıklı köpeklerde serum, çinko ve bakır düzeyleri ile histopatolojik değişikliklerin ilişkisi", TUBITAK, 2002. Yayın	<%1
58	apider.org İnternet Kaynağı	<%1
59	S. Mathan Kumar, Kavitha Swaminathan, Dahn L. Clemens, Aparajita Dey. "GSH protects against oxidative stress and toxicity in VL-17A cells exposed to high glucose", European Journal of Nutrition, 2014 Yayın	<%1
60	shgmgetatdb.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
61	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
62	Ahmet Tufekci, Hasan Rifat Koyuncuoglu, Serkan Kirbas, Haci Ramazan Yilmaz, Aynur	<%1

	Kirbas. "The Effects of Pregabalin on Cerebral Cortical Oxidative Stress of Rats on Pentylenetetrazole Induced Epileptic Seizure", Journal of the Turkish Epilepsi Society, 2013 Yayın	
63	b3b7dd1a-d8cb-4579-8cfc-f21897e0f1ee.filesusr.com İnternet Kaynağı	<%1
64	www.olivabal.com İnternet Kaynağı	<%1
65	Mamta Thakur, Vikas Nanda. "Composition and functionality of bee pollen: A review", Trends in Food Science & Technology, 2020 Yayın	<%1
66	Tandoğan MANGAL, Hülya ERTEN, Hanife ALTINIŞIK, Gülçin AKÇA, İrem ÇELİK. "In Vitro Evaluation of the Effects on Recoloring and Retetion of Carious Microorganisms of Different Surface Treatments Applied to Bleached Enamel", Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 2020 Yayın	<%1
67	www.yatirimyeri.com İnternet Kaynağı	<%1
68	acikerisim.kku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
	crzp.uniag.sk	

69	İnternet Kaynağı	<%1
70	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
71	Jiayan Zhang, Ping Wang, Cui Tan, Yansheng Zhao, Ying Zhu, Juan Bai, Xiang Xiao. " Integrated transcriptomics and metabolomics unravel the metabolic pathway variations for barley β-glucan before and after fermentation with DY-1 ", Food & Function, 2022 Yayın	<%1
72	Xiang Xiao, Yurong Zhou, Cui Tan, Juan Bai, Ying Zhu, Jiayan Zhang, Xinghua Zhou, Yansheng Zhao. "Barley β-glucan resist oxidative stress of Caenorhabditis elegans via daf-2/daf-16 pathway", International Journal of Biological Macromolecules, 2021 Yayın	<%1
73	abakus.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
74	cdn.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
75	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<%1

76	BOZUKLUHAN, Kadir, MERHAN, Oğuz, ÖZCAN, Ayla, GÖKÇE, Halil İbrahim and GÖKÇE, Gürbüz. "Toxocara vitulorum ile doğal enfekte buzağılarda serum haptoglobin düzeyi, oksidatif belirteçler ve bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyinin belirlenmesi", Ankara Üniversitesi, 2017. Yayın	<%1
77	KARA, M. Erkut and ALPAK, Hasan. "Gelişme dönemindeki ratlarda sigaranın pelvis morfometrisi üzerine etkisinin belirlenmesi", İstanbul Üniversitesi, 2006. Yayın	<%1
78	UYSAL, Gülzade, DÜZKAYA, Duygu SÖNMEZ and BOZKURT, Gülçin. "İnfantil Kolikli Bebekleri Etkileyen Faktörler", İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 2017. Yayın	<%1
79	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
80	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
81	biyoloji.gantep.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
82	hadyek.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

83	www.walshmedicalmedia.com İnternet Kaynağı	<%1
84	ziraat.harran.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
85	ÇETİN, Taner and YILDIZ, Gültekin. "Uçucu yağların etlik piliçlerde besi performansı, karkas randımanı, Newcastle hastalığı ve enfeksiyöz bronşitis antikor seviyeleri ile bazı serum parametreleri üzerine etkisi", Veteriner Hekimler Derneği, 2017. Yayın	<%1
86	ATASEVER, Ayhan, YAMAN, Duygu and TEMEL, Akın. "Ratlarda Pentadekafluorooktanoik Asit ile Oluşturulan Karaciğer Hasarı Üzerine Üzüm Çekirdeği ve Kolşisinin Etkisi#", İstanbul Üniversitesi, 2014. Yayın	<%1
87	Murat Yariktas, Fehmi Doner, Harun Dogru, Hasan Yasan, Namik Delibas. "The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion", International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2004 Yayın	<%1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< 5 words
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		