

Arı Sütünün Diyabet, Tümör Oluşumu ve Metabolik Sendrom Üzerine EtkisiMeltem UÇAR¹**Öz**

Arı sütü kozmetik ve ticari tıbbi ürünlerin üretiminde ve fonksiyonel besin olarak kullanılmaktadır. Kraliçe arının yaşamı boyunca ve larvaların ise 3 gün kullandığı arı sütü insan sağlığını geliştirici etkilere sahiptir. Esansiyel amino asitlerden zengin olan arı sütü, çeşitli fenolik bileşikler, yağ asitlerini, proteinleri, peptidleri, karbohidratları, vitaminleri ve mineralleri yapısında barındırmaktadır. Bu derleme arı sütünün hipoglisemik, hipotansif, hipokolestrolemik, antitümör, antidiyabetik etkisi ve metabolik sendrom gelişimine etkisini açıklayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Arı sütü, diyabet, antidiyabetik etki, antitümör aktivite, metabolik sendrom

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:20.11.2017

Kabul Tarihi:20.12.2017

Online Yayın Tarihi:30.06.2018

DOI:10.26453/otjhs.356471

Sorumlu Yazar

Meltem UÇAR

The Effect of Royal Jelly on Diabetes, Tumor Formation and Metabolic SyndromeMeltem UÇAR¹**Abstract**

Royal jelly has been used in manufacturing of cosmetics and commercial medical products and as a functional food. Royal jelly which used during the lifetime of queen bee and three days by larval and has health promotion effects on humans. Royal jelly which is rich from essential amino acids, consist of many kind of phenolic compounds, fatty acids, proteins, carbohydrates, vitamins and minerals. This review explains the hypoglisemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antitumor, antidiabetic effects of royal jelly and its effect on development of metabolic syndrome.

Keywords: Royal jelly, diabetes, antidiabetic effect, antitumor activity, metabolic syndrome

Article Info

Received:20.11.2017

Accepted: 20.12.2017

Online Published:30.06.2018

DOI:10.26453/otjhs.356471

Corresponding Author

Meltem UÇAR

¹ Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Lefke, K.K.T.C., Mersin, Türkiye.**GİRİŞ**

Arı sütü genç işçi arıların mandibular ve hipofareks bezlerinden salgıladığı, yüksek besleyici özelliğe sahip, yaklaşık beş yıl yaşayan kraliçe arının yegane besini olan, larvaların ise kısıtlı olarak tüketebildiği pek çok biyolojik aktiviteye sahip bir arı ürünüdür. Son yıllarda fonksiyonel besin olarak da kullanılan arı sütünün özellikle Çin, Kore, Tayvan, Meksika gibi ülkelerde üretildiği, yiyecek

sektörü yanı sıra kozmetik ve medikal sektöründe ilgisini çektiği belirtilmektedir. Yüzyıllar öncesinden beri bilinen arı sütünün dini ritüellerde kullanılması yanı sıra fiziksel performansı, hafızayı güçlendirmesi, düşünme kapasitesini artırması, afrodisyak etkisi ve yaşam süresini uzattığı için kullanıldığı bilinmektedir.^{1,2}

Ekşimsi ve tatlı bir tadı olan arı sütünün pH'sı 3,4-4,5 yoğunluğu 1,1 g/ml olup fenol kokusuna, viskoz yapıya, beyaz ve sarı tonları

arasında değişebilen renge sahiptir. Tazeliğini kaybeden arı sütün renginin koyulaştığı, tadının daha da ekşileştiği ve akışkanlığının da azaldığı belirtilmiştir. Tazeliğini kaybetmesiyle biyoyararlığı azalan arı sütünün +4C⁰ gibi uygun sıcaklıkta saklanması halinde bozulmadığı ancak dondurularak saklanması halinde yapısındaki protein yapılarının değişmeden kaldığı bildirilip toplanır toplanmaz dondurularak saklanması önerilmektedir.¹

Arı sütü içeriği

Arı sütü ile ilgili olarak pek çok ülkede yapılmış olan araştırmalardan elde edilen veriler farklılık gösterdiği için uluslararası bir standart geliştirmek oldukça güçtür. Arı sütü içerik olarak kompleks olmasına rağmen esansiyel olan ve olmayan amino asitleri, çeşitli proteinleri, organik asitleri, organik asit esterlerini, steroidleri, fenolik bileşikler, eser elementleri, mineralleri ve diğer bileşikler içermektedir. Taze arı sütünün 100 gramında sırasıyla yaklaşık 60-70 g su, 3-8 g lipid, > 1,4 10-hidroksi-2- dekononik asit (10HDA), 9-18 g protein, 3-13 g glukoz, 0,5-2,0 g sakkaroz, 0,8-3,0 g kül, <50 mg furozin bulunmaktadır.³

Karbohidratlar: Arı sütünün yaklaşık % 11'ini oluşturan karbohidratlar içerik bakımından incelendiğinde, glukoz ve fruktozun total şekerlerin yaklaşık %90'ını oluşturabileceği ve düşük miktarlarda da maltoz, izomaltoz, rafinoz, melezitoz, trehaloz, erlose, gentiobioz gibi oligosakkaritleri içerebileceği belirtilmektedir.^{1,4}

Protein ve Peptidler: Arı sütü proteinlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan Temel Arı Sütü Proteinleri (MRJP) olup kendi içerisinde MRJP1-MRJP9 olarak adlandırılan dokuz üyesi bulunmaktadır. Esansiyel amino asitlerden zengin olan MRJP proteinlerinin uygulanan ayırma yöntemleri ile manomer veya oligomer yapısında bulunabildiği ve çeşitli ağırlıklara sahip olabildiği ortaya konmuştur. Arı sütünün MRJP proteinleri haricinde yapısında hormon ve enzim fonksiyonuna sahip çeşitli proteinleri de içerdiği rapor edilmiştir. Arı sütünde bulunan proteinlere glukoz oksidaz, glukoz dehidrogenaz, amilaz, katalaz, asit fosfataz, apismen, insülin benzeri peptid, lipid transport fonksiyonlu apolipoprotein ıı benzeri proteinler, royalactina, jelleinler, apalbumin ve royalisin örnek verilebilir.^{2,5} Arı sütü içerisinde bulunan polen parçacıklarının da arı sütündeki protein içeriğini zenginleştirdiği bilinmektedir.² Arı sütünün yapısında barındırdığı peptidler arasında ise Ala-Pro-Leu-Ile-Tyr-Phe-Arg-Lys-Asp gibi amino asitlerinden oluşmuş ikili, üçlü veya dörtlü kombinasyonlar tespit edilmiştir.^{1,6}

Amino asitler: Yapılan analizler sonucunda arı sütünde yüksek oranda tespit edilen amino asitlerin prolin, fenilalanin, β-alanin, serin, glutamik asit ve lizin olduğu rapor edilmiştir. Depolama süresine bağlı olarak da gelişen enzimatik aktiviteler sonucunda serbest ve total amino asit içeriği ile ilgili yapılan çalışmada sonuçlar gram başına 9,21-111,27 mg olarak elde edilmiştir.¹

Vitaminler : Arı sütünün yapısında barındırdığı Vitaminler arasında B1 tiamin, B2 ribflavin, B6 piridoksin, H biotin, C askorbik asit, pantotenik asit, nikotinik asit, folik asit ve inositolün değişken oranlarda bulunduğu bildirilmiştir.⁷

Adenozin: Arı sütünün kimyasal kompozisyonunda adenozin, adenozin mono fosfat ve adenozin mono fosfat N1 oksit'in var olduğu tespit edilip, adenozin'nin nükleik asitlerin ve adenozin tri fosfat gibi enerji deposu moleküllerin sentezinde, pekçok enzimin substratı olarak ve hücrel aktivitelelerin ekstraselüler modülatörü olarak rol aldığı bilinmektedir. Endojen adenozinin pek çok organ üzerine etki yapması yanısıra uyarılan hücrelerin membran potansiyelini değiştirdiği, nöronların ve kronik arterlerdeki vasküler düz kas hücrelerinin inhibisyonuna sebep olduğu belirtilmektedir.¹ Xue ve ark. HPLC kullanarak 45 arı sütü örneği ile gerçekleştirdiği çalışmada 5,9-2057,4 mg/kg arasında farklı düzeylerde Adenozinin mevcut olduğu rapor ettiler.⁸

Lipidler: Arı sütünün lipid fraksiyonunda daha çok orta uzunluktaki yağ asitlerinin tespit edildiği vurgulanmaktadır. Yağ asitleri mono veya di karboksilik asit yapısında ve doymuş veya tekli doymamış yağ asitleri halinde bulunmaktadır. Arı sütünün yağ içeriği % 80-85 yağ asitleri, % 5-6 mumlar, % 4-10 fenoller, % 3-4 steroidler ve % 0,4-0,8 fosfolipidlerden oluşmaktadır. Yağ asitleri arasında trans-10-hidroksi-2 dekanik asit'in (10-HDA) % 32 oranında, glukonik asitin % 24 oranında, 10-

hidroksidekanoik asit'in (HDAA) %22 ve %5 oranında ise dikarboksilik asitlerle diğer asitlerin bulunduğu bildirilmektedir.^{1,6}

Flavonoidler: Arı sütünde bulunan başlıca flavonoidlerin quercetin, kaempferol, galangin, fisetin, flavonoidlerin pinocembrin, naringin, hesperidin, flavonoidlerin ise apigenin, acacetin, chrisin, luteolin olduğu bildirilmektedir.¹

Mineraller: Arı sütünde eser elementlerin yanı sıra mineral elementlerin de bulunduğu bilinmektedir. Arı sütündeki mineral yüzdesinin % 0,7-1,2 arasında değiştiği bildirilmektedir. Stocker ve arkadaşlarının farklı aylarda toplanan arı sütü örnekleri ile 28 eser (Al, Ba, Sr, Bi, Cd, Hg, Pb, Sn, Te, Tl, W, Sb, Cr, Ni, Ti, V, Co, Mo) ve mineral element için (P, S, Ca, Mg, K, Na, Zn, Fe, Cu, Mn) yaptığı analizler sonucunda <0,14 ile 3050 mg/kg ve 0 ile 4820 µg/kg arasında değişen sonuçlar elde ettiklerini rapor etmişlerdir.⁹

Arı sütünün sağlık geliştirici özellikleri

Fonksiyonel besin olarak insanlar tarafından tüketilen arı sütünün büyümeyi tetiklediği, bağışıklık sistemini, nörogenezi ve hafızayı güçlendirdiği, hipoglisemik, hipotansif, antihiperkolestrolemik, antioksidan ve vazodilatör aktivitesi ile diyabet, kalp damar hastalıkları, yaşlanma ve metabolik sendroma karşı insanları koruduğu, üreme hücrelerinin sayı ve kalitesini iyileştirdiği, yara iyileşmelerini kolaylaştırdığı, östrojenik etkisiyle sahip olduğu, immünmodülatör, antibakteriyel, antiviral, antifungal,

antiinflatuar aktivite, antitümoral aktivite gibi foksiyonel pek çok özelliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Arı sütünün biyolojik aktivitelerini genellikle biyoaktif yağ asitlerine, proteinlerine ve fenolik bileşiklerine borçlu olduğu ileri sürülmektedir.^{1,2,6,10-14} Bu derlemede arı sütünün antidiyabetik, antioksidan, antitümoral etkisi ile metabolik sendrom üzerine etkisi incelenecektir.

Antidiyabetik Etkisi

Son yıllarda arı sütünün hipoglisemik etkisinin incelendiği çalışmalara literatürde yer verilmektedir. Yoneshiro ve ark. C57BL/6J fareleri üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada 17 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile %5'lik arı sütünü birlikte uyguladıklarında yüksek yağlı diyetin sebep olduğu beyaz yağ dokusundaki artışın ve hepatik trigliserit miktarının baskılandığı, arı sütünün hiperglisemi ve insülin direnci (HOMA-IR) değerlerini iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. Diyetel arı sütünün farelerin kahverengi yağ dokusunda termogenezi indükleyerek diyet indüklü obezite, hiperglisemi ve karaciğer yağlanmasını engelleyip iyileştirebileceğini ortaya koyan araştırmacılar ek olarak arı sütünün obezite ve metabolik hastalıklarla savaşta yeni bir yiyecek bileşeni olabileceğini öne sürmüştür.¹¹ Khoshpey ve ark. tip II diyabetli hastalara 8 hafta boyunca günde 3 kez 1000 mg arı sütü vermesi ile serum glukoz değerlerini azaltabileceğini, Apo-A-I konsantrasyonunun artabileceği ve ApoB/ApoA-I oranının ise azalabileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmanın sonunda arı sütünün insülin benzeri aktiviteye sahip olan bileşiklerin olabileceğini, arı sütündeki pek çok proteinin de plazma kolesterol değerlerini düşürtebileceğini ve arı sütü tüketilerek tip II diyabetli kişilerin glukoz düzeylerini arzu edilen seviyeye düşürüp kalp hastalıklarından da korunabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁰

Pourmoradian ve ark. kadın diyabet hastalarının kilo kontrolü, günlük enerji ve makrobesin alımını inceleyerek 25 kadın diyabet hastaya 1000 mg arı sütünü 8 hafta boyunca yedirmiş, 25 kadın diyabet hastası ile de plasebo grubunu oluşturmuştur. Çalışmadan önce vücut kitle indeksleri hesaplanan hastaların 6 gün boyunca besin alımları takip edilerek Nutritionist IV Software Programı yardımıyla gerekli hesaplamalar yapılmıştır. Arı sütü suplementasyonunun anlamlı bir şekilde ortalama vücut ağırlığını 72.45 ± 4.42 'den 71.00 ± 6.44 kg'a düşüğünü, ortalama günlük total enerji miktarını ve karbohidrat alımını anlamlı bir şekilde azalttığını, plasebo grubunda ise vücut ağırlığı açısından anlamlı bir değişikliğin olmadığını ancak ortalama günlük enerji ve yağ alımının anlamlı bir şekilde arttığını tespit edip arı sütü tüketiminin diyabet hastalarının kilo yönetiminde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁵

Pourmoradian ve ark. 8 hafta boyunca 1000 mg'lık arı sütünü 25 kadın diyabet hastasına verip 25 kadın diyabet hastası ile de benzer şekilde plasebo grubunu oluşturmuştur. Arı sütü

suplementasyonundan sonra açlık kan glukoz değerlerinin ortalama 163.05 ± 42.51 mg/dL'den 149.68 ± 42.7 mg/dL'ye, ortalama glikolize hemoglobin değerlerinin anlamlı bir şekilde 8.67 ± 2.24 'den 7.05 ± 1.45 'e, $p=0.001$, ve ortalama insülin konsantrasyonlarının 70.28 ± 29.16 pmol/L'den 86.46 ± 27.50 pmol/L'ye $p=0.01$ arttığını ortaya koydular. Aynı çalışmada her iki grup için de eritrosterde süperoksit dismutaz ile glutatyon peroksidaz aktivitelerinin anlamlı bir şekilde yükselirken malondialdehit (MDA) seviyelerinin de anlamlı bir şekilde azaldığını ve arı sütü suplementasyonunun diyabetin kontrolünde yararlı olabileceğini savunmuşlardır.¹⁶ Münstedt ve ark. 20 sağlıklı gönüllü birey ile yaptıkları çalışmada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uyguladıktan sonra 20 gram arı sütü yedirip OGTT'ni tekrar uygulamışlardır. Arı sütü tüketiminin ardından uygulanan OGTT'ne göre 2 saat sonra serum glukoz değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir.¹⁷

Zamami ve ark. erkek Wistar ratları ile yaptığı çalışmada % 15'lik fruktoz solüsyonunu 8 hafta boyunca içme sularına koyarak fruktoz yüklemesinin anlamlı bir şekilde plazma insülin ve trigliserit düzeylerini, İnsülin rezistansını ve sistolik kan basıncını artırdığını ancak kan glukoz değerlerinin kontrol ratlarına göre artıramadığını tespit etmiştir. Kg başına 100 ve 300 mg olarak verilen arı sütünün ise 8 haftada anlamlı bir şekilde plazma insülin ve trigliserit, insülin rezistansını (HOMA-IR) anlamlı bir

şekilde azaltırken, kan glukoz ve total kolesterol değerlerini etkilemediği ve sistolik kan basıncını azalttığını ortaya koymuştur. Çalışmanın sonunda arı sütünün insülin rezistansı ile ilişkili hipertansiyonun gelişiminden korunmada yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.¹⁸

Farklı bir şekilde Mobasser ve ark. ise tip II diyabetli hastalarda taze arı sütünün glisemik faktörler üzerinde anlamlı bir etkisi yaratmadığını rapor etmişlerdir.¹⁹

Arı sütünün antidiyabetik özellikleri yanısıra diyabetik ayak ülserlerinde de yara iyileşmesini üzerine pozitif etkilere sahip olduğu klinik araştırmalarla ortaya konmuştur. Siavas ve ark. standart tedavinin yanısıra 8 diyabet hastasının 10 adet ayak ülserlerine uyguladığı % 5'lik steril arı sütünü sürmesi sonucu 8 yaranın ortalama 41 günde tamamen iyileştiği, bir ülser yarasının ise tamamen iyileşme de % 40 oranında boyunun, %32 oranında genişliğinin ve % 28 oranında ise derinliğinin küçüldüğünü rapor etmişlerdir.²⁰

Metabolik Sendrom Gelişimine Etkisi

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemiler ve obezite ile gelişen Metabolik Sendrom İnsidansı hem ülkemizde hem de dünya ülkelerinde gün ve gün artmaktadır. Literatürde arı sütünün metabolik sendrom gelişimini önlemeye yardımcı olacağını iddia eden çalışmalara rastlamak oldukça mümkündür. Özellikle Kashima ve ark. arı sütü proteinlerinden MRJP-1, MRJP-2 ve MRJP-3'ün safra asidini bağlayıcı

özelliğinin olduğu ortaya konmuştur. En aktif olan MRJP-1'in ratlara fekal safra aside ve kolesterol atılımını artırdığı ve hepatik kolesterol katabolizmasını güçlendirdiği rapor edilmiştir.²¹ Fan ve ark. arı sütünün antihipertansif mekanizmasını açıklamak için yaptıkları çalışmada MRJP-1'in vasküler düz kas hücrelerine transfer ettikten sonra kontraksiyonların, göçlerin ve proliferasyonun azaldığını tespit etmiştir.²² Takikawa ve ark. invitro olarak L6 myotubes hücrelerinde ve in vivo olarak farelerde 10-HDA'nın plazma membranına GLUT4 translokasyonunu ve AMP-aktive edici protein kinaz aktivasyonu ile kasların insülden bağımsız glukoz alınımını artırdığını rapor etmiştir.²³ Xu ve ark. bu yağ asitlerinin rat modellerinde total kolesterol, trigliserit ve beta-lipoproteinleri azalttığı, HDL miktarını artırdığını ortaya koyarak 10-HDA'nın hiperlipoidemik ratlarda tedavi edici ve koruyucu rol üstlendiğini ileri sürmüştür.²⁴ Kamakura ve ark. farelere 7 gün boyunca %5'lik arı sütü içeren diyet uygulayarak yaptıkları çalışmada hayvan karaciğerlerinde kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan skualen epoksidaz ve sterol regülatör element-bağlayıcı protein gen ekspresyonunu azalttığı, LDL Reseptörünün gen ekspresyonunu ise artırdığı bu sayede hipokolestolemik etki yarattığı ortaya konmuştur.²⁵ Guo ve ark. günlük 6 gram arı sütünü 4 hafta boyunca insanlara vererek yaptıkları araştırma sonunda kontrol grubuna göre serum total kolesterol ve

LDL miktarlarının anlamlı bir şekilde azaldığı ayrıca arı sütü alındıktan sonra lipoprotein fraksiyonunda küçük VLDL miktarının azaldığı dolayısı ile arı sütünün küçük VLDL miktarını azaltarak total kolestrol ve LDL düzeyini de azalttığını ileri sürdüler.²⁶

Matsui ve ark. arı sütünün antihipertansif etkisini incelediği çalışmada ise hipertansif ratlara 10 hafta boyunca 1 g/kg dozunda arı sütü verdiğini ve sistolik kan basıncının azaldığını, gastrointestinal enzimlerce parçalanan arı sütünde 8 tane kısa peptidin ise ACE inhibitörü olarak rol aldığını ortaya koymuştur.²⁷ Takaki-Do ve ark. hipertansif ratlar ile yaptıkları çalışmada arı sütü protein hidrolizatlarının içerdiği kısa peptidlerin ACE inhibitor aktivitesine sahip olduğunu ve antihipertansif aktivite gösterdiğini, bu aktivite içinse sindirimde geçen sürenin önemli olduğunu vurgulamıştır.²⁸

Antioksidan Özelliği

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda protein ve peptidlerin antioksidatif aktiviteye sahip olduğu ve arı sütünün sulu çözeltilerinde 29 antioksidan peptidin izole edildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 2-4 amino asit kalıntılı 12 küçük peptidin, hidroksil radikallerini yakalayarak antioksidan aktiviteye sahip oldukları, C terminalinde Tyr içeren dipeptidlerin ise hidroksil ve hidjen peroksit yakalayıcı özelliğe sahip olduğu ve peptidlerdeki Tyr gruplarının fenolik hidroksil

grubu içermesi sebebiyle serbest radikalleri yok ettiği bildirilmektedir.^{1,6,29}

Nagai ve Inove³⁰ taze arı sütünün sulu ve alkali ekstraktlarında fonksiyonel ve antioksidan özelliklerini incelemiş ve sonuç olarak ürünlerin % 8.3 ve % 6.3 oranda kuru ağırlığa sahip olduğu, total fenolik bileşik miktarının ise 21.2 ve 22.8 µg/mg arı sütü tozu olduğunu saptamıştır. Çalışmada iki ekstrakt için de antioksidan aktivitelerin konsantrasyona bağlı olarak arttığını, 100 mg/ml'lik aktivitelerin 5 mM askorbik asit aktivitesi ile aynı olduğu ve arı sütünün protein ve fenolik fraksiyonlarının yüksek antioksidatif aktiviteye sahip olduğunu bildirilmiştir.³⁰ Arı sütünde flavonoid ve cinnamik asit türevleri gibi pek çok polifenolik bileşiklerin var olduğu ve konsantrasyonlarının arının kullandığı bitki türüne, bitkinin sağlığına, polenlerin toplandığı mevsime, ve çevresel etkenler gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir.^{1,31} Arı sütünde bulunan flavonoidlere örnek olarak quercetin, kaempferol, galangin, pinocembrin, naringin, apigenin, chrisin ve luteolin örnek gösterilebilir. Flavonoidlerin antioksidan özelliklerini kimyasal yapılarında barındırdıkları fenolik hidrojenlere borçlu olduğu savunulmaktadır.^{1,32,33}

Jamnik ve ark.³⁴ yaptıkları araştırmada arı sütünün *Saccharomyces cerevisiae* mayasının model organizma olarak kullanarak arı sütünün antioksidan aktivitesini araştırmıştır. Farklı zamanlarda hücre enerji metabolik aktivitesi

resazurin ve diklorofloresin kullanılarak çalışılmıştır. Sonuçlar arı sütünün intraselüler oksidasyonu doza bağlı olarak azalttığını göstermiştir. Ek olarak, büyüme ve hücre enerji metabolik aktivite büyüme fazında etkilenmiştir. Protein profil analizi arı sütünün hücrelerde sadece reaktif oksijen türlerini yok etmediğini protein ekspresyonunu da etkilediğini ortaya koymuştur.³⁴

Arı sütü cisplatin indüklü testis, epididymis, seminal kese ve prostat ağırlığının azalışı ile birlikte epididimal sperm konsantrasyonu ve motiliteyi de düzenlemektedir. Cisplatin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman testis Malondialdehit (MDA) konsantrasyonunda artış tespit edilirken, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde de anlamlı bir azalış tespit edilmiştir. Cisplatin uygulanmış gruba arı sütü verildiği zaman MDA seviyelerinde azalış ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitelerinde ise artış rapor edilmiştir.³⁵

Teixeira ve ark.³⁶ rat beyinlerini incelediği çalışmada arı sütünün glutatyon savunma sistemini geliştirerek anti-stres ve nöroprotektif etkiye sahip olduğunu, Rahman Mohamed ve ark.³⁷ ise arı sütünün tartrazin indüklü nörotoksik etkiyi anti oksidan enzim seviyelerini artırıp, malondialdehit seviyesini azaltarak bertaraf ettiğini ortaya koymuştur. Abdel-Hadez ve ark.³⁸ arı sütünün erkek albinoo ratlardaki cyclophosphamide indüklü prostatik

hasarı antioksidan özelliği ile iyileştirdiğini rapor etmişlerdir.

Antitümör Etkisi

Arı sütünün antitumor etkisi Orsolice ve ark. tümörü tranplante edilebilen farelerde ileri lösemi L1210 ve P388 serisinde, Ehrlich ascites, Sarcoma-180 ascitesi ve solid tümörlerde incelemiştir. Ayrıca arı sütünün tümör gelişimi ve metastaz üzerine etkisi de sıçanların kullanıldığı tümör modellerinde çalışılmıştır. Transfer edilebilir sıçan tümörleri (CBA farelerinin metilcholanthrene indüklü fibrosarkoma (FS)) ve meme karsinomaları (MCa) araştırmada kullanılmıştır. Arı sütü introperitoneal veya subkutan olarak verildiğinde metastaz gelişimine bir etki yaratmadığı ancak tümör hücrelerine synchronous uygulamasıyla birlikte arı sütünün intravenöz verilmesinin anlamlı bir şekilde metastaz gelişiminin inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu bulgulara bağlı olarak arı sütü ürünlerinin oral ve sistematik olarak verilmesinin tümör gelişimi ve metastazın kontrolünde önemli bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür.^{1,39} Bincoletto ve ark.⁴⁰ Ehrlich ascites tumour taşıyan farelere arı sütü yedirerek yaşam sürelerinin doza ve tedavi süresine bağlı olarak uzayabileceğini ortaya koymuştur.

Shirzad ve ark. 28 erkek Balb/c fareler üzerinde yaptıkları araştırmaya göre 5×10^5 WEHI-164 tümör hücrelerini göğüs bölgesine yerleştirip hayvanlara oral olarak 100, 200, 300 mg/kg'lık arı sütü yedirildi. Beşinci günden itibaren iki günde bir tümör takibi yapıp tümör büyüklüğü

ölçüldü. Yapılan ölçümler sonucunda ortalama tümör büyüklüğü kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde 11., 13., 15. ve 17. günlerde küçüldüğü ve kontrol ile test grubunda metastaza rastlanmadığı, arı sütünün fibrosarkoma hücrelerinin kontrol edilmesi ve baskılanması için önemli bir besin olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴¹

Arı sütü proteinlerinin fizyolojik fonksiyonlarını aydınlatmak adına yapılan araştırmalarda, saf arı sütü proteinleri veya ayrılmış çözünür proteinlerin (MRJP de dahil olmak üzere) hücre çoğalmasını stümüle ederken, saf arı sütü proteinlerinin insan meme kanser hücre serilerinde bisphenol A indüklü çoğalmayı inhibe ettiği rapor edilmiştir.¹

Tamura ve ark. fareler ve lösemi L1210, P388, Ehrlich, Sarcoma-180 hücreleri ve solid tümörlerle gerçekleştirdikleri çalışmada tümör hücrelerinin transplante edilmesinden 30 gün önce ve transplantasyondan 30 gün sonra arı sütünün 10, 100 ve 1000 mg/kg'lık dozlarda verilmiştir. L1210 ve P388 serisi ile yaklaşık 9 gün yaşayabilen farelerde arı sütünün antitümör aktivite göstermediğini, Sarkoma-180 grubunda 16 günlük, Ehrlich tümörlü farelerde 22,1 günlük ömür ile yaşam sürelerinin sırasıyla % 19.3 ve % 20.4 (10mg/kg/gün), % 17.6 (1000 mg/kg/gün) ancak 100 mg/kg/gün'lük dozda herhangi bir antitümöral aktivite tespit edilmediğini rapor etmişlerdir. Tedavi ve prolaktik amaçlı arı sütü uygulamalarından sonra Ehrlich solid tümörlü farelerde tümör

büyüme inhibisyonunun sırasıyla % 54.8 ve % 45.7, Sarcoma-180 solid tümörlü grupta ise tümör büyüme inhibisyonunun sırasıyla % 59.7 ve % 56.1 olduğu bildirilmiştir.⁴²

SONUÇ

Literatürde fonksiyonel besin olarak kabul edilen arı sütünün yüksek besin değerine sahip olması, diyabet ve metabolik sendrom gelişimini hipoglisemik, hipokolestolemik, hipotansif etkileri ve kilo kontrolüne yardımcı olmasıyla önlemesi, tümör gelişimini antioksidan aktivitesi ile baskılaması gibi sağlık üzerine olumlu etkilere sahip olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmaktadır. Ülkemizde üretilen arı sütünün de fonksiyonel besin olarak Dünya pazarlarında yer alması ve insanlar tarafından tüketiminin özendirilmesi için daha fazla tıbbi ve kimyasal incelemeler yapılarak değeri ortaya konmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *J Funct Foods*. 2012;4(1):39-52.
2. Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A: Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiol Res*. 2016;192:130-141. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.06.007>
3. Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, de Almeida-Muradian LB. Quality and standardisation of royal jelly. *JAAS*. 2009;1(1):1-6.
4. Schmidt JO. Bee Products, Chemical Composition and Application. In: Mizrahi A, Lensky Y, ed. *Bee Products Properties, Applications, and Apitherapy*. 1st ed. New York and London, Plenum Press;1997:0306455021.
5. Albert S, Bhattacharya D, Klaudiny J, Schmitzova J, Simuth J. The family of major royal jelly proteins and its evolution. *J Mol Evol*. 1999; 49:290-297.
6. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Front Pharmacol*. 2017;8(412):1-20.
7. Akyol E, Baran Y. Arı Sütünün Yapısı, insanlar ve arılar için önemi. *U Arı Drg*. 2015;15(1):16-21.
8. Xue XF, Zhou JH, Wu LM, Fu LH, Zhao J. HPLC determination of adenosine in royal jelly. *Food Chem*. 2009;115(2):715-719.
9. Stocker A, Schramel P, Kettrup A, Bengsch E. Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *J Trace Elem Med Biol*. 2005;19(2-3):183-189. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.08.004>
10. Khoshpey B, Djazayeri S, Amiri F, et al. Effect of Royal Jelly Intake on Serum Glucose, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Apolipoprotein B (ApoB) and ApoB/ApoA-I Ratios in Patients with Type 2 Diabetes: A

- Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study. *Can J Diabetes*. 2016; 40(4):324-8.
11. Yoneshiro T, Kaede R, Nagaya K, et al. Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis in mice. *Obes Res Clin Pract*. 2017; doi: 10.1016/j.orcp.2016.12.006
 12. Gawish AM, ElFiky S, Therase M, Abdelraouf A, Khalil W, Mohamed KA. Sperm abnormality toxicity due to cyclosporine A and the ameliorative effect of royal jelly in male rats. *JOBASZ*. 2016;76:60-73.
 13. Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, et al. Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol*. 2005;101(1-3):215-220.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>
 14. Estiyaghi M, Deldar H, Pirsaraei ZA, Shohreh B. Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. *Theriogenology*. 2016; 86(9):2210-2221.
 15. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasser M, Effects of royal jelly supplementation on body weight and dietary intake in type 2 diabetic females. *Health Promot Perspect*. 2012;2(2):231-235.
 16. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasser M, Faramarzi E, Mobasser M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: A randomized clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2014; 20(5):347-352.
 17. Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food*. 2009;12(5):1170-1172.
 18. Zamami Y, Takatori S, Goda M, et al. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(11):2103-2107.
 19. Mobasser M, Ghiyasvand S, Ostadrahimi A, Ghojzadeh M, Noshad H, Pourmoradian S. Effect of fresh royal jelly ingestion on glycemic response in patients with type 2 diabetes. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(9):1-5.e20074.
 20. Siavash M, Shokri S, Haghighi S, Mohammadi M, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical Royal Jelly on diabetic foot ulcers healing: A case series. *J Res Med Sci*. 2011;16(7):904-909.
 21. Kashima Y, Kanematsu S, Asai S, et al. Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly. *PloS One*. 2014;9(8):1-13.
 22. Fan P, Han B, Feng M, et al. Functional and Proteomic Investigations Reveal Major Royal Jelly Protein 1 Associated with Anti-hypertension Activity in Mouse Vascular

- Smooth Muscle Cells. *Sci Rep.* 2016; 6(30230):1-13.
23. Takikawa M, Kumagai A, Hirata H, et al. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a unique medium-chain fatty acid, activates 5'-AMP-activated protein kinase in L6 myotubes and mice. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(10):1794-1802.
24. Xu D, Mei X, Xu S. The research of 10-hydroxy-2-decenoic acid on experiment hyperlipoidemic rat. *Zhong Yao Cai.* 2002;25(5):346-347.
25. Kamakura M, Moriyama T, Sakaki T. Changes in hepatic gene expression associated with the hypocholesterolaemic activity of royal jelly. *J Pharm Pharmacol.* 2006;58(12):1683-1689.
26. Guo H, Saiga A, Sato M, et al. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007;53(4):345-348.
27. Matsui T, Yukiyoshi A, Doi S, Sugimoto H, Yamada H, Matsumoto K. Gastrointestinal enzyme production of bioactive peptides from royal jelly protein and their antihypertensive ability in SHR. *J Nutr Biochem.* 2002;13(2):80-86.
28. Takaki-Do S, Hashimoto K, Yamamura M, Kamei C. Antihypertensive activities of royal jelly protein hydrolysate and its fractions in spontaneously hypertensive rats. *Acta Med Okayama.* 2009;63(1):57-64.
29. Samaranayaka AGP, Li-Chan ECY. Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. *J Funct Foods.* 2011;3:229-254.
30. Nagai, T, Inoue, R. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food Chem.* 2004;84(2):181-186.
31. Gomez-Caravaca AM, Gomez-Romero M, Arraez-Roman D, Segura-Carretero A, Fernandez-Gutierrez A. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;41(4):1220-1234.
32. Buratti S, Benedetti S, Cosio MS. Evaluation of the antioxidant power of honey, propolis and royal jelly by amperometric flow injection analysis. *Talanta.* 2007;71(3):1387-1392.
33. Liu JR, Yang YC, Shi LS, Peng CC. Antioxidant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest. *J Agric Food Chem.* 2008;56(23):11447-11452.
34. Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol.* 2007;42(7):594-600.
35. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, Demirtas A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology.* 2009;74(3):545-551.

36. Teixeira RR, de Souza AV, Peixoto LG, Machado HL, Caixeta DC, Vilela DD, Baptista NB, Franci CR, Espindola FS. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. *Neurosci Lett.* 2017;655:179-185.
37. Rahman Mohamed AA, Galal AAA, Elewa YHA. Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Acta Histochemica.* 2015;117:649-658.
38. Abdel-Hafez SMN, Rifaai RA, Abdelzaher WH. Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immuno-histo-chemical study. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:15-23.
39. Orsolich N, Terzic S, Sver L, Basic I. Honey-
bee products in prevention and/or therapy of murine transplantable tumours. *J Sci Food Agric.* 2005;85:363-370.
40. Bincoletto C, Eberlin S, Figueiredo C AV, Luengo MB, Queiroz MLS. Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(4):679-688.
41. Shirzad M, Kordyazdi R, Shahinfard N, Nikokar M. Does Royal jelly affect tumor cells? *HerbMed Pharmacol.* 2013;2(2):45-48.
42. Tamura T, Fujii A, Kuboyama N. Antitumor effects of royal jelly (RJ). *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2000;89(2):73-80.