



**BAL ARISI (APİS MELLİFERA L.) ZEHİRİNİN
DENEYSEL PERİTONEAL ADEZYON
ÜZERİNDEKİ TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Halil Abdülhakim EYİNÇ
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Doç. Dr. Barış DENK
Tez No: 2025-025
Afyonkarahisar

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BAL ARISI (APİS MELLİFERA L.) ZEHİRİNİN
DENEYSEL PERİTONEAL ADEZYON
ÜZERİNDEKİ TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Halil Abdülhakim EYİNÇ**

**Danışman
Doç. Dr. Barış DENK**

Tez No: 2025-

AFYONKARAHİSAR

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: "24.SAĞ.BİL.02"**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Halil Abdulhakim EYİNÇ
	Numarası	223357001
	Anabilim Dalı	Veterinellik Biyokimyası
	Program	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Bal Arısı (Apis mellifera L.) Zehrinin Deneysel Peritoneal Adezyon Üzerindeki Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		30.05.2025
Tez Savunma Sınav Saati		11.00
Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.		
Başkan	Prof. Dr. Abdurrahman Fatih FİDAN	
Üye	Doç. Dr. Aydın BALCI	
Üye	Doç. Dr. Barış DENK	
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır. Prof. Dr. Mustafa TEKERLİ Enstitü Müdürü		

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

23/06/2025

İmza

Halil Abdülhakim EYİNÇ

ÖZET

BAL ARISI (APIS MELLIFERA L.) ZEHİRİNİN DENEYSEL PERİTONEAL ADEZYON ÜZERİNDEKİ TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu tez çalışmasında, bal arısı zehirinin (apitoksin) postoperatif komplikasyonlardan biri olan peritoneal adezyonlar üzerindeki terapötik etkileri araştırılmıştır. Deneysel hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada, arı zehirinin doku iyileşmesi ve inflamasyon üzerindeki düzenleyici potansiyeli incelenmiştir. Toplam 36 erkek Wistar albino sıçan, altı gruba ayrılarak farklı dozlarda apitoksin, salin ve standart tedavi ajanları uygulanmıştır. Peritoneal adezyon modeli, cerrahi olarak sekum yüzeyinin abrase edilmesiyle oluşturulmuş ve 21 gün sonra makroskopik adezyonlar Nair skorumla sistemiyle değerlendirilmiştir. Plazma örneklerinde MDA ve GSH düzeyleri, doku örneklerinde ise hidrokisprolin, tPA ve PAI-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ayrıca bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için Yeni Nesne Tanıma Testi (NOR) uygulanmıştır. Bulgular, CHA-Tek Doz ve farklı dozlarda uygulanan arı zehirinin, peritoneal adezyon skorlarını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Özellikle 0,25 mg/kg dozundaki arı zehiri (Venom 25), makroskopik adezyonlarda ve hidrokisprolin düzeylerinde belirgin düşüşler sağlayarak yüksek anti-fibrotik etki göstermiştir. Oksidatif stres parametreleri açısından, Venom 25 ve CHA gruplarında GSH düzeylerinin korunması, bu ajanların antioksidan savunmayı desteklediğini ortaya koyarken, Venom 50 grubunda gözlenen azalma, yüksek dozun ters etkileri olabileceğini düşündürmüştür. NOR testi sonuçları da Venom 25 grubunda bilişsel fonksiyonların korunduğunu ve inflamasyonun merkezi sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltıldığını göstermiştir. Ancak 0,50 mg/kg dozunda abdominal yıkama ile uygulanan arı zehiri, yüksek mortaliteye yol açmış ve bu uygulamanın sistemik toksisite riski taşıdığı belirlenmiştir. Elde edilen makroskopik, biyokimyasal ve davranışsal bulgular, CHA-Tek Doz ve özellikle 0,25 mg/kg dozundaki arı zehiri uygulamasının peritoneal adezyonların önlenmesinde etkili olduğunu; ayrıca oksidatif denge ve bilişsel fonksiyonları olumlu yönde modüle ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, CHA-Tek Doz ve özellikle 0,25 mg/kg dozundaki arı zehirinin postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde etkili, güvenli ve çok yönlü bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymakta; bu etkinin inflamasyonun baskılanması, kollajen birikiminin azaltılması, oksidatif stresin dengelenmesi ve bilişsel fonksiyonların korunması gibi mekanizmalarla sağlandığını vurgulamaktadır. Bu bulgular, gelecekte yapılacak klinik ve mekanistik araştırmalar için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anti-fibrotik etki, Apitoksin, Kollajen, Nair skorumla, Postoperatif peritoneal adezyon, Yeni obje tanıma testi

SUMMARY

INVESTIGATING THE THERAPEUTIC EFFECTS OF HONEYBEE (APIS MELLIFERA L.) VENOM ON EXPERIMENTAL PERITONEAL ADHESIONS

This thesis investigated the therapeutic effects of honeybee venom (apitoxin) on postoperative peritoneal adhesions, a common surgical complication. Utilizing an experimental animal model, the study aimed to elucidate the modulatory role of apitoxin on tissue healing and inflammation. A total of 36 male Wistar albino rats were divided into six groups and treated with varying doses of apitoxin, saline, or standard therapeutic agents. The peritoneal adhesion model was induced by surgically abrading the cecal surface, and macroscopic adhesion evaluation was conducted 21 days postoperatively using the Nair scoring system. Plasma levels of MDA and GSH were measured, while tissue concentrations of hydroxyproline, tPA, and PAI-1 were analyzed via ELISA. Cognitive function was also assessed using the Novel Object Recognition (NOR) test. The results demonstrated that both a single dose of CHA and varying doses of bee venom significantly reduced peritoneal adhesion scores. Notably, the 0.25 mg/kg dose of bee venom (Venom 25) led to marked reductions in macroscopic adhesion and hydroxyproline levels, indicating strong anti-fibrotic efficacy. Regarding oxidative stress parameters, GSH levels were preserved in the Venom 25 and CHA groups, suggesting enhanced antioxidant defense, whereas a decline observed in the Venom 50 group indicated potential adverse effects at higher doses. NOR test outcomes revealed preserved cognitive function and reduced central nervous system inflammation in the Venom 25 group. Conversely, administration of bee venom at 0.50 mg/kg via abdominal lavage resulted in high mortality, highlighting the systemic toxicity risk of this application. Overall, macroscopic, biochemical, and behavioral findings indicate that both CHA single dose and especially the 0.25 mg/kg bee venom treatment effectively prevent peritoneal adhesions while positively modulating oxidative balance and cognitive function. In conclusion, this study identifies CHA single dose and particularly the 0.25 mg/kg dose of bee venom as effective, safe, and multifaceted therapeutic options for preventing postoperative peritoneal adhesions. The underlying mechanisms likely involve suppression of inflammation, reduction of collagen accumulation, regulation of oxidative stress, and preservation of cognitive functions. These findings provide a valuable foundation for future clinical and mechanistic investigations.

Anahtar Kelimeler: Anti-fibrotic effect, Apitoxin, Collagen, Nair scoring, Novel object recognition test, Postoperative peritoneal adhesion

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının yürütülmesi ve tamamlanmasında katkı sağlayan kişi ve kurumlara içtenlikle teşekkür ederim.

Öncelikle, 24.SAĞ.BİL.02 proje numaralı bu tez çalışmasına sağladığı finansal destekten dolayı Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne ve tez sürecindeki katkı ve desteklerinden dolayı Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkür ederim.

Bal arısı zehrinin kimyasal profillemesinde sunduğu teknik destek ve analiz hizmetleri için Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Araştırma Merkezi'ne (DAYTAM) teşekkür ederim.

Cerrahi operasyonların gerçekleştirilmesi ve postoperatif modellemenin başarıyla yürütülmesinde gösterdikleri özverili katkılardan dolayı Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI, Veteriner Hekim Engin GÖKSEL, Veteriner Hekim İpek OKÇUOĞLU, Veteriner Hekim Alperen BAYINDIR ve Veteriner Hekim Hatice BABUÇ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Patolojik analizlerin gerçekleştirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL'e; bal arısı zehrinin temininde arılığını kullanıma açarak gösterdiği iş birliği ve katkılarından dolayı Afyonkarahisar Arıcılar Birliği Danışmanı Hasan Hüseyin YAKŞI'ye gönülden teşekkür ederim.

Bilimsel rehberliği ve değerli katkılarıyla sürece yön veren Danışmanım Doç. Dr. Barış DENK'e ve akademik gelişimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Abdurrahman Fatih FİDAN'a teşekkür ederim.

Son olarak, her koşulda yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme, babama, aileme ve kıymetli eşime sonsuz teşekkür ederim.

Halil Abdülhakim EYİNÇ

Afyonkarahisar

2025

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KABUL VE ONAY SAYFASI

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

ÖZET i

SUMMARY ii

ÖNSÖZ SAYFASI iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR v

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

ÇİZELGELER DİZİNİ ix

RESİMLER DİZİNİ x

1. GİRİŞ 1

2. MATERYAL ve METOT 11

3. BULGULAR 19

4. TARTIŞMA 30

5. SONUÇ ve ÖNERİLER 35

6. KAYNAKLAR 37

7. EKLER 40

8. ÖZGEÇMİŞ 41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

~, ≈: Yaklaşık

°C: Santigrad Celsius

a.u.: Arbitrary Unit

ANOVA: Analysis of Variance

C=O: Karbon-Oksijen

C-H: Karbon-Hidrojen

CHA: Extractum cepae+heparin+allantoin karışımı

CHA-TekDoz: Extractum Cepae + Heparin Sodyum + Allantoin Grubu

cm: Santimetre

C-N: Karbon-Nitrojen

C-O: Karbon-Oksijen

COX-2: Siklooksijenaz-2

DI: Ayırma İndeksi

DTNB: 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FAO: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü

FT-IR: Fourier Dönüşüm İnfrared Spektrometresi

GSH: Redükte glutatyon

H&E: Hematoksilen-Eozin

IL-1: İnterlöykin 1

IL-6: İnterlöykin 6

IP: İntraperitoneal

K⁺: Potasyum

Ketamin HCl: Ketamin hidroklorür

MDA: Malondialdehit

mg: Miligram

MIR: orta kızılötesi bölge

ml: Mililitre

MNH: Mononükleer hücre

mW: Megawhatt

N: Normal

NF- κ B: Aktive olmuş B hücrelerinde kappa hafif zincir artırıcısına bağlanan nükleer faktör

N-H: Nitrojen-Hidrojen

nm: Nanometre

nmol: Nanomol

NO: Nitrik oksit

NOR: Yeni Nesne Tanıma

O-H: Oksijen-Hidrojen

p, P: Olasılık değeri

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

pg: pikogram

PLA2: Fosfolipaz A2

PPA: Postoperatif Peritoneal Adezyon

R²: Determinasyon katsayısı

RI: Tanıma İndeksi

ROS: Reaktif oksijen türleri

rpm: Dakikadaki Devir Sayısı

Salin-IP: Peritoneal Adezyon Kontrol Grubu

Salin-TekDoz: Salin Tedavi Grubu

SD: Standard Deviation

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif türleri

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre

TN: Yeni nesne ile geçirilen süre

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü-alfa

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

v.: Vena

v/w/v: Hacim/ağırlık/hacim

Venom 25: 0,25 mg/kg Zehir Enjeksiyon Grubu

Venom 50: 0,50 mg/kg Zehir Enjeksiyon Grubu

Venom 50-TekDoz: 0,50 mg/kg Zehir Yıkama Grubu

Xylazine HCl: Ksilazin hidroklorür

µg: Mikrogram



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1: a, FAO 2020 verilerine göre bal arısı koloni dağılımı; b, 2023 yılı küresel bal üretiminin ülkelere göre dağılımı.....	2
Şekil 2: Apitoksin bileşenlerinin yüzdelik dağılımı.....	5
Şekil 3: Apitoksinin başlıca bileşenlerinin moleküler gösterimleri. a, melittin; b, apamin; c, fosfolipaz A2.....	5
Şekil 4: Apitoksinin ana bileşenlerinin biyoaktif etkileri.....	8
Şekil 5: Yeni nesne tanıma testi için kullanılan deney düzeneğinin şematik ve fotoğraflı gösterimi. a, Deney hayvanı NOR test kafesi; b, 60 cm yükseklikte kafesin ortasına konumlandırılmış telefon desteği; c, akıllı telefon.....	17
Şekil 6: a, FT-IR spektrogramı; b, Raman spektrogramı.....	20
Şekil 7: Nair adezyon skor grafiği.....	23
Şekil 8: Doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör 1, MDA ve GSH analiz grafikleri.....	25
Şekil 9: Hidroksiprolin analiz grafiği.....	26

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 1: Apitoksin bileşenleri, oranları ve biyolojik etkileri.....	6
Çizelge 2: Apitoksinin inflamatuvar ve immünolojik etkileri.....	8
Çizelge 3: Bal arısı zehrine ait Raman spektrumunda gözlemlenen karakteristik pikler, şiddet değerleri ve atfedilen kimyasal yapılar.....	21
Çizelge 4: Raman spektrumu temelinde hesaplanan bileşen bazlı toplam sinyal katkıları ve tahmini oranlar.....	21
Çizelge 5: Nair skarlama yöntemi kullanılarak değerlendirilen postoperatif peritoneal adezyon skorları.....	22
Çizelge 6: Doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör 1, MDA ve GSH ortalama±SD değerleri.....	24
Çizelge 7: Adezyon bölgesi hidroksiprolin ortalama±SD değerleri.....	26
Çizelge 8: İkinci haftaya ait NOR testi tanıma ve ayırma indeksleri.....	27

RESİMLER DİZİNİ

SAYFA

Resim 1: Apitoksin toplama cihazı şematik gösterimi ve temsili fotoğrafları.....	3
Resim 2: Toz formunda apitoksin.....	11
Resim 3: Peritoneal adezyon modeli. a, laparotomi işlemi; b, steril kuru gazlı bez ile sekum ve abdominal duvar abrazyonu; c, operasyon sonrası dikilerek kapatılan abdominal orta hat.....	13
Resim 4: Abdominal kavitenin makroskopik olarak incelenmesi.....	14
Resim 5: Postoperatif peritoneal adezyon modellerine ait operasyon bölgesi fotoğrafları.....	23
Resim 6: Wistar albino sıçanlara ait karaciğer (A), böbrek (B) ve testis (C) dokularının Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış histolojik kesitleri.....	28

1. GİRİŞ

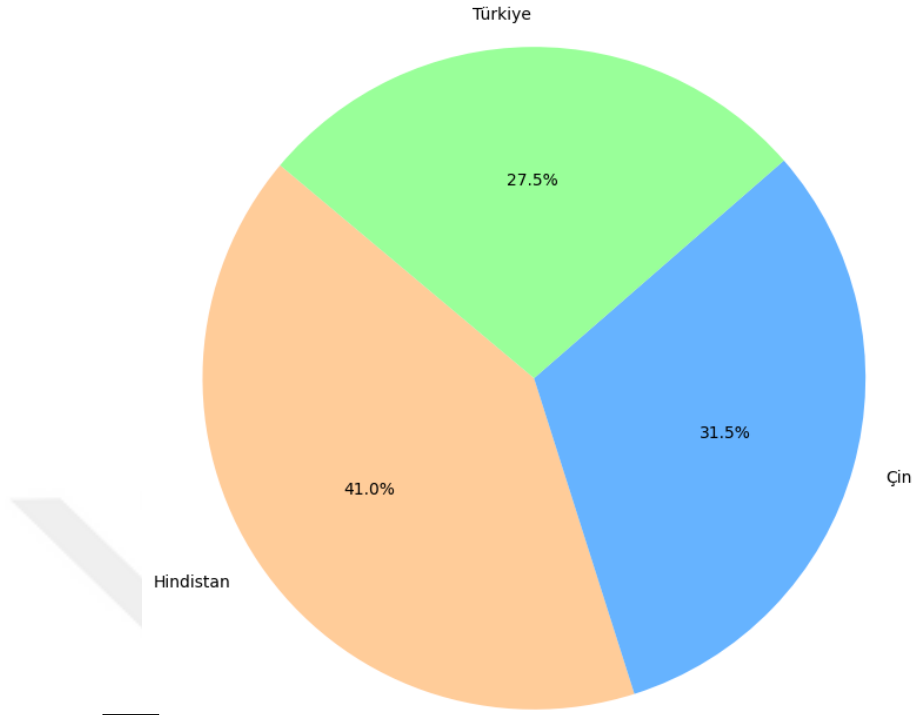
1.1. Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Zehiri (Apitoksin): Üretimi, Bileşimi ve Tedavi Potansiyeli

İnsanların bal arılarıyla olan ilişkisi yaklaşık 8000 yıl öncesine dayanmaktadır. Başlangıçta bal avcılığıyla başlayan bu süreç, *Apis* türlerinin yüksek uyum yeteneği sayesinde zamanla arıcılığa evrilmiştir (Crane, 1990). Apidae familyasına ait olan bal arıları (Engel, 1999), günümüzde dünya genelinde arıcılığın temel unsurlarından biri haline gelmiş ve birçok bölgede hem ek hem de ana gelir kaynağı olarak önemli bir yer edinmiştir (Karahana ve Özbakır, 2020).

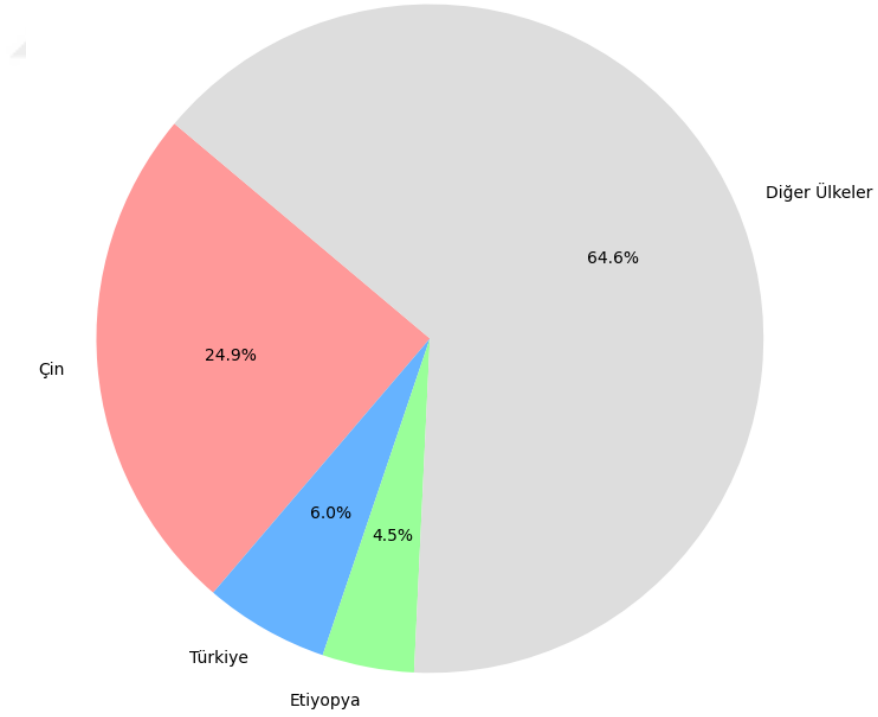
Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 2023 yılı verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 102,1 milyon bal arısı kolonisi bulunmaktadır. Bu rakam, 1990 yılına kıyasla %47'lik bir artışı temsil etmektedir. Bölgesel dağılımda en fazla koloni sayısı Asya kıtasında yer almakta olup, yaklaşık 45,4 milyon koloni ile dünya genelindeki toplamın neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Avrupa'da ise 2023 yılında yaklaşık 25,4 milyon koloni bulunmaktadır. Ancak, ülke bazında en güncel koloni sayıları FAO'nun 2020 verilerinde yer almaktadır. Bu verilere göre, Hindistan 12 203 361 koloni ile ilk sırada yer alırken, Çin 9 377 850 koloni ile ikinci, Türkiye ise 8 177 083 koloni ile üçüncü sıradadır. 2025 yılına ait ülke bazında koloni sayıları henüz yayımlanmamıştır. Ayrıca, 2023 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 1,9 milyon ton bal üretilmiştir (İnt. Kyn. 1). Bu üretimin en büyük kısmı Çin tarafından gerçekleştirilmiş olup, yıllık 472 200 ton bal üretimiyle lider konumdadır. Çin'i Türkiye (114 900 ton) ve Etiyopya (84 600 ton) takip etmektedir (Şekil 1) (FAO, 2025). Bu veriler, küresel bal arıcılığı sektörünün büyümeye devam ettiğini ve özellikle Asya kıtasının bu alanda öncü olduğunu göstermektedir.

Bal üretiminin ötesinde, bal arıları tarımsal üretime tozlaşma yoluyla büyük katkı sağlamak ve balmumu, polen, propolis, arı sütü ve arı zehiri gibi değerli biyolojik ürünler sunmaktadır. Arı ürünlerinin tedavi amaçlı kullanımı, apiterapi adı verilen bir uygulama alanı oluşturmuş ve bu alandaki çalışmalar günümüzde giderek artmaktadır (Krell, 1996; Weis vd., 2022). Özellikle arı zehiri, yani apitoksin, gıda, kozmetik ve ilaç sanayilerinde dikkat çekici bir kullanım potansiyeline sahiptir (Altıntaş ve Bektaş, 2019).

a

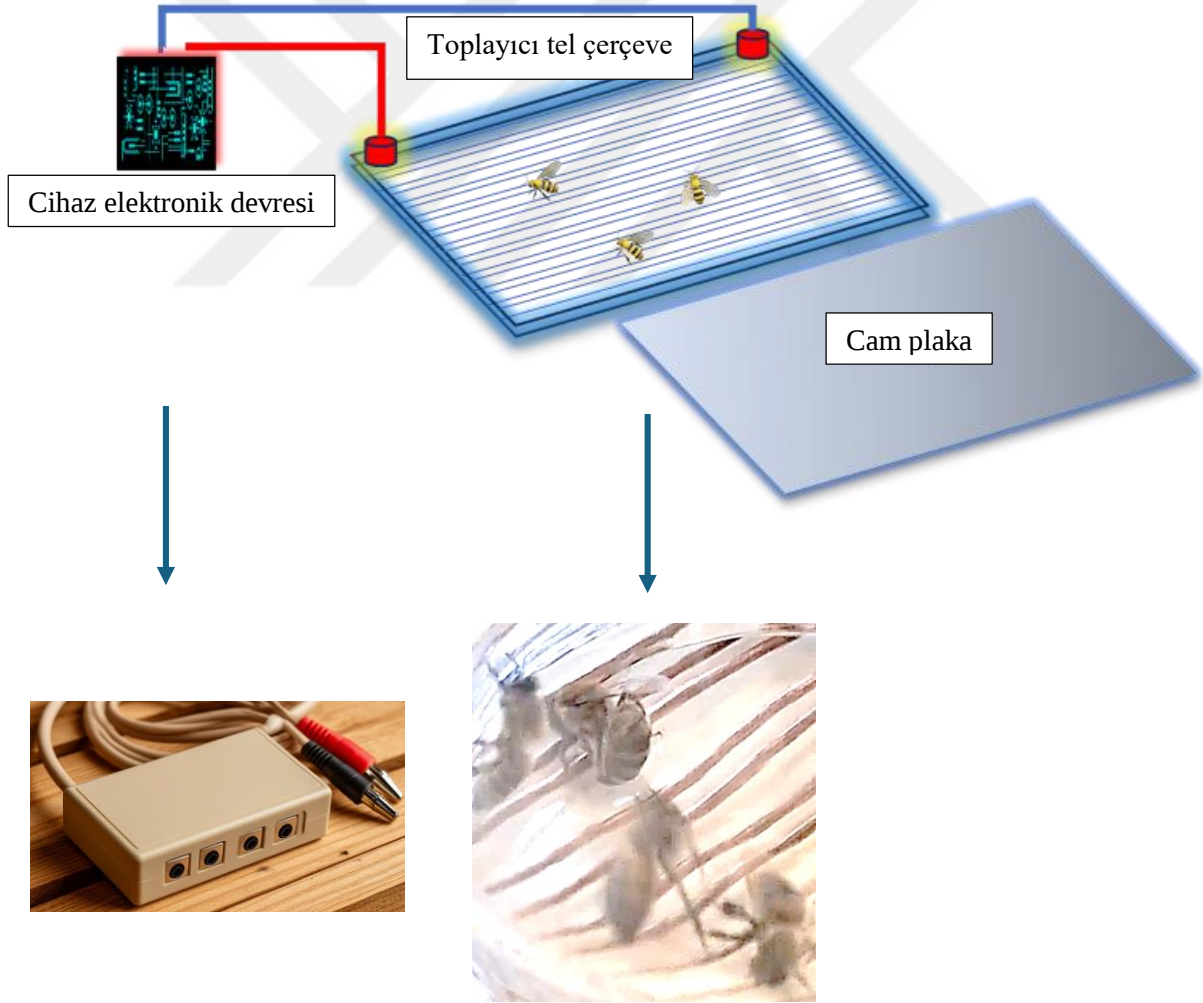


b



Şekil 1: a, FAO 2020 verilerine göre bal arısı koloni dağılımı; b, 2023 yılı küresel bal üretiminin ülkelere göre dağılımı.

Apitoksin üzerine yapılan çalışmalar genellikle farmakolojik etkilerine odaklanmış olmakla birlikte, üretim süreçleri ve bileşimdeki değişkenlik gibi konular daha az araştırılmıştır. Proteinler, peptitler ve düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerden oluşan apitoksin, başlangıçta cerrahi yöntemlerle bireysel arılardan toplanmaktaydı. Günümüzde ise, arılara hafif elektrik uyarısı verilerek cam plakalara zehir salgılamaları sağlanan elektro-stimülasyon yöntemleri kullanılmaktadır (Şumar vd., 2022). Bu yöntem, arıların zarar görme riskini büyük ölçüde azaltmıştır (Resim 1). Bir koloniye yerleştirilen bu düzeneyle sadece beş dakika içinde toplu apitoksin elde edilebilmekte ve 1 gram apitoksin üretimi için yaklaşık 20 kovan (yaklaşık 10 000 işçi arı) gerekmektedir. Ancak, bu konuda kesin ve standart bir veri bulunmamaktadır. Üretim miktarları ve kovan sayısı, üreticinin deneyimine ve uyguladığı yöntemlere göre farklılık gösterebilir.



Resim 1: Apitoksin toplama cihazı şematik gösterimi ve temsili fotoğrafları.

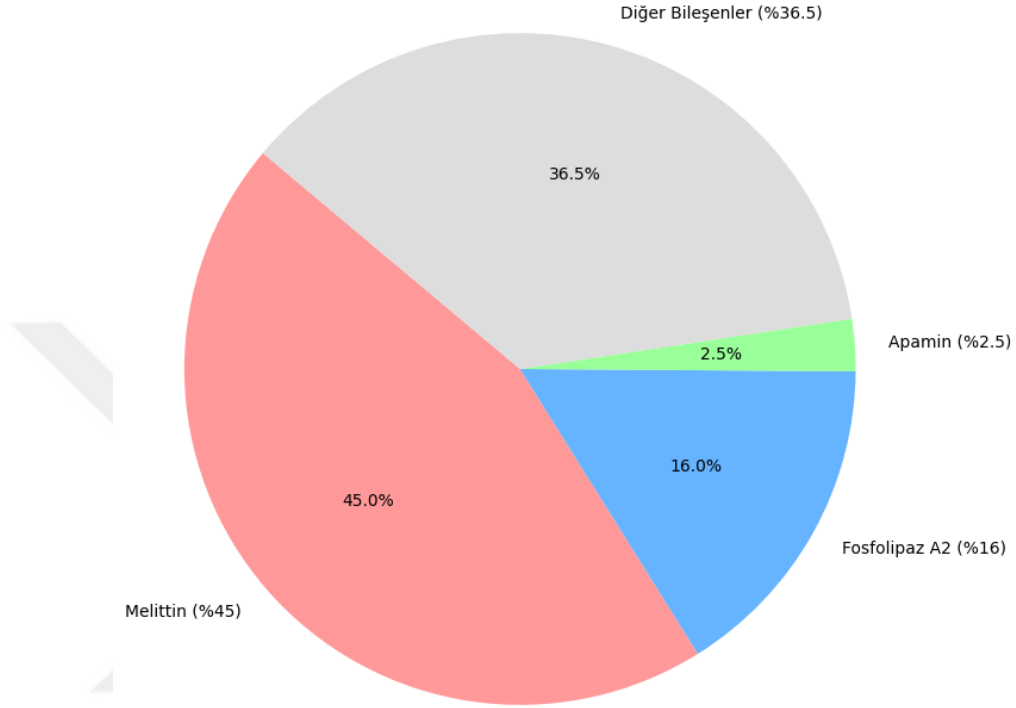
Avrupa'daki pek çok ülkeyle birlikte Rusya, Yeni Zelanda ve Japonya da apitoksin üzerine aktif araştırmalar yapmakta ve bu alanda pazar geliştirmektedir. Resmi ticaret verileri sınırlı olsa da apitoksin pazarının (çoğunlukla kurutulmuş toz formunda) 2026 yılına kadar 1,02 milyar dolara ulaşması beklenmektedir (İnt. Kyn. 2). Avrupa'da özellikle Romanya, önemli bir ihracatçı ülke olarak öne çıkmaktadır (Gibbs ve Muirhead, 1998).

Apitoksin, antiinflamatuvar, antiromatizmal, antikanserojenik, analjezik, immünomodülatör ve radyasyondan koruyucu özellikler taşımaktadır (Bava vd., 2023; Stevanović vd., 2024). Artrit, kas-iskelet sistemi ağrıları, tümörler ve cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Varanda ve Tavares, 1998; Nam vd., 2005; Son vd., 2007). Bu çalışmada, apitoksinin kimyasal bileşimi, inflamasyon süreçlerindeki karmaşık rolü ve ortopedik tedavilerdeki potansiyel kullanımları incelenmektedir.

Apitoksin, pH değeri 5,0-5,5 arasında değişen, renksiz ve asidik özellikte bir sıvıdır. İçeriğinde hyaluronidaz, adolapin, histamin, dopamin ve noradrenalin gibi biyolojik olarak aktif bileşenler bulunur. Ana etken maddeleri arasında ise melittin (%40-50), fosfolipaz A2 (PLA2) (%12-20) ve apamin (%2-3) yer alır (Şekil 2); bu maddeler zehirin kalitesini ve biyolojik etkilerini doğrudan belirler (Samanci ve Kekeçoğlu, 2019; Farook vd., 2024).

- **Melittin**, 26 amino asitten oluşan bir peptittir ve hücre zarlarını bozarak toksik etki gösterir. Arının kendi hücrelerini korumak amacıyla öncül formda (promelittin) sentezlenir ve sonrasında dipeptidaz enzimiyle aktif hale gelir (Hider, 1988; Pareek vd., 2024). Şekil 3'te melittinin homotetramerik yapısı görölmektedir.
- **Apamin**, 18 amino asitli bir nörotoksindir; kan-beyin bariyerini geçebilir, potasyum (K⁺) kanallarını bloke eder ve sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilir (Jang ve Nakamura, 2025). Şekil 3'te apaminin yapısı görölmektedir.
- **PLA2** ise 128 amino asitten oluşan bir enzimdir. Hücrel fosfolipitleri hidrolize ederek melittinin hemolitik etkisini artırır (Samel vd., 2013). Ayrıca PLA2, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalık modellerinde amiloid-beta

agregasyonunu azaltarak ve dopaminerjik nöronları koruyarak nöroprotektif etki göstermekte, bu da onu gelecekteki tedavi araştırmaları için umut verici bir aday haline getirmektedir (Ye vd., 2016). şekil 3'te PLA2'nin homodimerik yapısı görölmektedir.



şekil 2: Apitoksin bileşenlerinin yüzdelik dağılımı.



şekil 3: Apitoksinin başlıca bileşenlerinin moleküler gösterimleri. a, melittin; b, apamin; c, fosfolipaz A2.

Apitoksinin kimyasal bileşimi üzerine literatüre dayalı bir çizelge aşağıda sunulmuştur (Çizelge 1). Bu çizelge, apitoksinin ana bileşenlerini, bu bileşenlerin yaklaşık kuru ağırlık

yüzdelerini ve biyolojik etkilerini özetlemektedir (Son vd., 2007; Derebaşı ve Canbakal, 2009; Bogdanov, 2016).

Çizelge 1: Apitoksin bileşenleri, oranları ve biyolojik etkileri

Bileşen	Yaklaşık Oran (% kuru ağırlık)	Biyolojik Etki
Melittin	40–50	Hücre zarlarını parçalayarak ağrı ve inflamasyona neden olan ana toksik peptid.
PLA2	10–12	Hücre zarlarını yıkan enzim; alerjik reaksiyonları tetikleyebilir.
Apamin	2–3	Sinir sistemi üzerinde etkili nörotoksin; potasyum kanallarını inhibe eder.
Adolapin	2–5	Anti-inflamatuar ve analjezik etkiler gösterir.
Hyaluronidaz	1–2	Doku geçirgenliğini artırarak zehrin yayılmasını kolaylaştırır.
Mast Hücresi	2	Histamin salınımını artırarak inflamasyonu tetikler.
Degranülasyon Peptidi		
Histamin	0,1–1	Vazodilatasyon ve inflamasyona neden olur.
Dopamin ve	İz miktarda	Nörotransmitterler; lokal vasküler etkiler gösterebilir.
Noradrenalin		
Sekapin, Tertiapin,	İz miktarda	Nöropeptidler; sinir sistemi üzerinde çeşitli etkiler.
Prokamin A/B		
Su	~88 (taze zehirde)	Zehrin sıvı formunu sağlar; kurutulduğunda bu oran düşer.

1.2.Arı Zehri ve İltihaplanma

İltihaplanma, bağışıklık sisteminin zararlı veya yabancı uyarıcılara karşı geliştirdiği savunma mekanizmasıdır ve doku onarımı ile korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak bu süreç, bazı otoimmün hastalıklar sonucunda da tetiklenebilir (Pahwa vd., 2018). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, arıcılık yapan bireylerde eklem iltihaplanmalarının daha düşük oranlarda görüldüğünü ortaya koyarak, apitoksinin inflamatuvar hastalıklardaki olası tedavi edici etkilerine işaret etmektedir (Price vd., 1983).

Romatoid artrit modeli üzerinde yapılan bir çalışmada apitoksinin anti-inflamatuar özelliklerini incelenmiş ve etkinliğinin uygulama bölgesine bağlı olarak değiştiği,

özellikle doğrudan eklem bölgesine yapılan uygulamalarda daha güçlü etkiler görüldüğü gösterilmiştir (Kwon vd., 2001).

Apitoksin, bağışıklık sistemini düzenleyici etkiler de göstermekte; multipl skleroz modellerinde düzenleyici T hücresi sayısını artırarak immün yanıtları şekillendirdiği belirtilmektedir (Viglietta vd., 2004). Ayrıca güçlü bir immünomodülatör etkisi olduğu da rapor edilmiştir (Hwang vd., 2015).

Bununla birlikte, apitoksin güçlü bir alerjen olduğu için anafilaktik reaksiyonlara sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Hwang vd., 2015).

Apitoksinin başlıca bileşenlerinden biri olan melittin, anti-inflamatuvar ve anti-artritik etkilerini NF- κ B yolaklarını baskılayarak, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve PLA2 ekspresyonunu azaltarak ve TNF- α , IL-1, IL-6, nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini düşürerek göstermektedir (Son vd., 2007; Nipate ve Bhandarkar, 2020).

Ayrıca, apitoksinin ısı, viseral ve inflamatuvar ağrı modellerinde gösterdiği analjezik etkilerin; opioid reseptörlerinin aktivasyonu, α 2-adrenerjik mekanizmalar ve serotonerjik yollar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Nipate ve Bhandarkar, 2020).

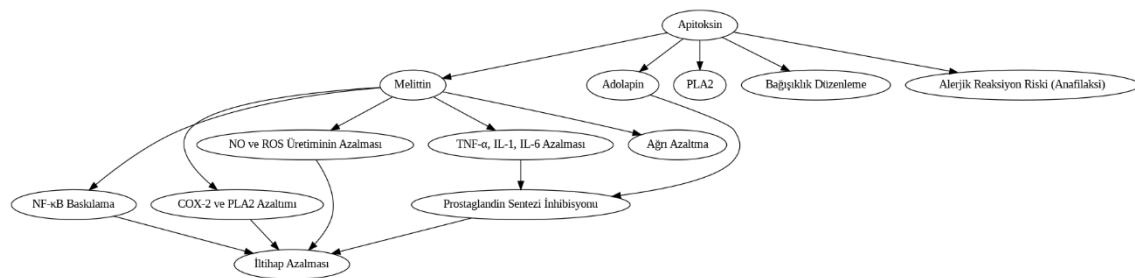
Apitoksin aynı zamanda adrenal kortizol üretimini uyararak iltihap önleyici etkilerini desteklemektedir. İçeriğinde bulunan adolapin adlı bir diğer bileşen de prostaglandin sentezini inhibe ederek ve siklooksijenaz enzimini baskılayarak terapötik potansiyeline katkıda bulunmaktadır (Nipate ve Bhandarkar, 2020).

Bununla birlikte, apitoksinin klinik etkinliği uygulama bölgesi, kullanım sıklığı ve formülasyon gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğundan, terapötik uygulamalarda en uygun koşulların belirlenebilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çizelge 2’de apitoksinin inflamatuvar ve immünolojik etkileri literatür bilgiyle birlikte verilerek apitoksinin ana etkilerini ve bileşenlerini özetleyen basit bir grafik sunulmuştur (Şekil 4).

Çizelge 2: Apitoksinin inflamatuvar ve immünolojik etkileri

Özellik	Açıklama	Kaynak
İltihaplanma rolü	Bağışıklık sistemi savunma mekanizması, doku onarımı ve korunmada önemli	Pahwa vd., 2018
Arıcılık ve iltihaplanma ilişkisi	Arıcılık yapanlarda eklem iltihaplanması oranı daha düşük; apitoksin inflamatuvar hastalıklarda potansiyel tedavi	Price vd., 1983
Romatoid artrit modelinde etkisi	Apitoksin anti-inflamatuvar; uygulama bölgesine göre etkinlik değişir, eklem bölgesinde daha güçlü	Kwon vd., 2001
İmmünomodülatör etkiler	Düzenleyici T hücresi sayısını artırır; multipl skleroz modelinde bağışıklık yanıtını şekillendirir	Viglietta vd., 2004; Hwang vd., 2015
Ana bileşen melittin etkisi	NF-κB baskılama, COX-2 ve PLA2 ekspresyon azaltma, TNF-α, IL-1, IL-6, NO ve ROS üretimini düşürme	Son vd., 2007; Nipate & Bhandarkar, 2020
Ağrı azaltıcı mekanizmalar	Opioid reseptörleri, α2-adrenerjik ve serotonerjik yollar aracılığıyla analjezik etki	Nipate & Bhandarkar, 2020
Kortizol ve adolapin etkisi	Adrenal kortizol üretimini uyarır; adolapin prostaglandin sentezini ve siklooksijenazı inhibe eder	Nipate & Bhandarkar, 2020
Uyarı-Yan etkiler	Güçlü alerjen, anafilaktik reaksiyon riski	Hwang vd., 2015



Şekil 4: Apitoksinin ana bileşenlerinin biyoaktif etkileri.

1.3. Postoperatif Peritoneal Adezyon (PPA):

Postoperatif peritoneal adezyonlar, abdominal cerrahiler sonrasında periton zarı ile karın içi organlar arasında gelişen anormal fibrotik yapışıklıklardır. Bu yapışıklıklar, iyileşme süreci sırasında periton yüzeyleri arasında oluşan fibrinöz bantların kalıcı hale gelmesiyle meydana gelir. Literatürde cerrahi geçiren hastaların %67 ila %93'ünde bir dereceye

kadar peritoneal adezyon geliştiği bildirilmektedir (Ten Broek vd., 2013). Çoğu adezyon klinik olarak sessiz seyretse de bazıları ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Periton hasarı sonrasında seröz yüzeylerde fibrin eksudasyonu meydana gelir. Normal fizyolojik koşullarda bu geçici fibrin birikimi, plazminojen-plazmin sistemi tarafından yıkıma uğratılır. Ancak enfeksiyon, iskemi, inflamasyon ya da yabancı cisim varlığı gibi durumlar, fibrinolitik aktivitenin azalmasına neden olur. Bu durumda, geçici fibrin birikimi fibroblastların etkisiyle organize hale gelerek kalıcı adezyonlara dönüşür (Cheong vd., 2001; DiZerega ve Campeau, 2001). Cerrahiye bağlı faktörler, özellikle peritonun aşırı manipülasyonu, yetersiz hemostaz sağlanması, açık cerrahilerin tercih edilmesi ve uzun süren operasyonlar, adezyon gelişimini artıran temel risk etmenleri olarak tanımlanmıştır (Rocca vd., 2016).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, peritoneal adezyonlara bağlı en yaygın komplikasyon, ince bağırsak obstrüksiyonudur. Bu durum, cerrahiden haftalar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir ve genellikle acil müdahale gerektirir. Bunun yanı sıra, kronik karın ağrısı ve yineleyen cerrahi müdahaleler de adezyonlara bağlı olarak gelişebilecek diğer önemli klinik sorunlardır (Catena vd., 2016).

Tanısal açıdan bakıldığında, postoperatif peritoneal adezyonların belirlenmesi çoğunlukla klinik şüpheyeye dayanır. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri bazı dolaylı bulgular sunsa da bu yöntemlerin tanıdaki etkinliği sınırlıdır. Laparoskopi, adezyonların kesin tanısı için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Kamel, 2010). Deneysel modellerde ise adezyonların derecesini belirlemek amacıyla histopatolojik ve makroskopik kriterlere dayanan Nair skorlama sistemi gibi sınıflama yöntemleri kullanılmaktadır (Nair vd., 1974; Coccolini vd., 2013).

Adezyon oluşumunun önlenmesi amacıyla çeşitli cerrahi önlemler alınmaktadır. Bu bağlamda, cerrahi sırasında minimal doku travması oluşturulması, yeterli hemostaz sağlanması ve yabancı cisim kullanımının azaltılması önem taşımaktadır. Laparoskopik cerrahilerin, açık cerrahiye göre daha az adezyon gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Ten Broek vd., 2013). Ayrıca, hyaluronik asit ve oksidize rejeneratif selüloz gibi bariyer materyalleri kullanılarak da adezyon oluşumu azaltılabilmektedir (Liakakos vd., 2001).

Semptomatik adezyonların tedavisinde ise genellikle cerrahi adezyolizis uygulanmaktadır. Ancak bu müdahalenin kendisi de yeni adezyon gelişimi için risk teşkil ettiğinden dikkatli planlanmalıdır. Günümüzde, antiinflamatuvar ve antifibrotik ilaçların intraperitoneal (IP) olarak uygulanması, biyoçözünür bariyer sistemlerinin geliştirilmesi ve nanoteknolojik yaklaşımlarla adezyon oluşumunun önlenmesine yönelik birçok deneysel ve klinik araştırma yürütülmektedir (Teo vd., 2025).

Elde edilen verilerin, cerrahi sonrası komplikasyonların önlenmesi ve iyileşme sürecinin desteklenmesi amacıyla yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı, ayrıca klinik uygulamalarda cerrahlara ve sağlık politikası yapıcılarına rehberlik edebileceği öngörüldü.



2. MATERYAL ve METOT

2.1. Apitoksinin Temini ve Kimyasal Bileşen Analizi

Toz formda temin edilen bal arısı zehirinin (Resim 2) kimyasal bileşimi, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde analiz ettirildi. Kimyasal bileşim analizi, Fourier Dönüşüm İnfrared Spektrometresi (FT-IR) (Bruker VERTEX 70v) ve Mikro-Raman Spektrometresi (WITec alpha 300R) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizinde, orta kızılötesi bölgesi (MIR) olan $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında, dağınık yansıma absorpsiyon spektrumu elde edilmiştir. Mikro-Raman spektroskopisinde ise 785 nm dalga boyuna sahip lazer kullanılarak, $300\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ aralığında spektrum alınmıştır. Elde edilen tüm spektral veriler, SpectraGryph (v.1.2) spektroskopi yazılımı ile analiz edilmiştir.



Resim 2: Toz formunda apitoksin.

2.2. Deneklerin Gruplara Dağıtımı

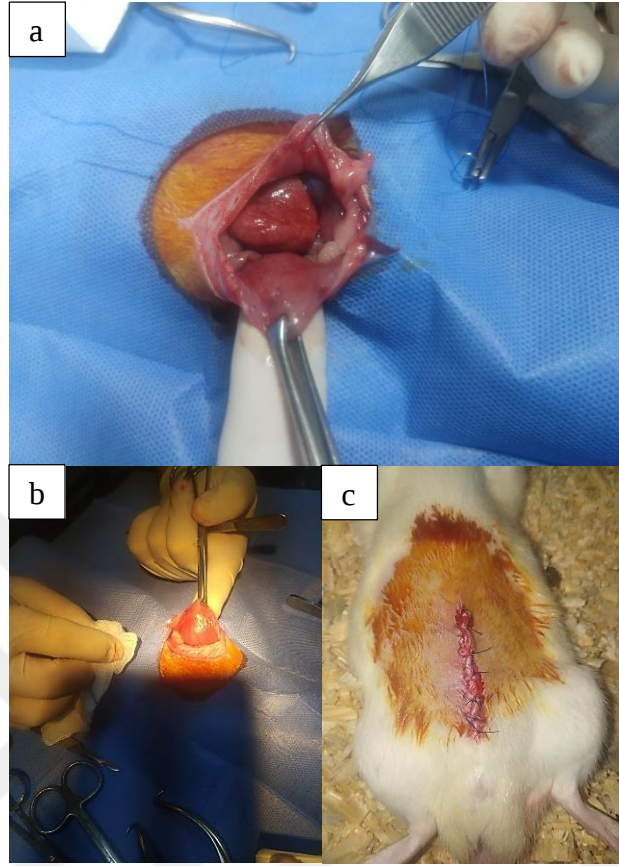
Bu çalışmada, 7-8 haftalık, sağlıklı ve daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış 36 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Deney öncesinde hayvanlara, deney hayvanları biriminde ayrılan kafeslere ve çevresel koşullara adaptasyon sağlamaları için birkaç günlük bir alışma süresi tanındı. Deney boyunca tüm sıçanlara standart yem ve su ad libitum olarak sağlandı. Çalışma süresince analjezik, antiinflamatuvar ya da antibiyotik gibi herhangi bir ilaç uygulanmadı.

Toplam 36 sıçan rastgele olarak altı gruba (n=6) ayrıldı ve her bir gruba aşağıda belirtilen tedaviler uygulandı:

- **Peritoneal Adezyon Kontrol Grubu (Salin-IP):** Operasyon sonrası her gün aynı saatte IP salin enjeksiyonu uygulandı.
- **Salin Tedavi Grubu (Salin-TekDoz):** Operasyon sonrası abdominal kavite bir defa 1 ml salin ile yıkandı.
- **Extractum Cepae + Heparin Sodyum + Allantoin Grubu (CHA-TekDoz):** Operasyonun hemen ardından, karın boşluğu 1 ml bu karışımla yıkandı.
- **0,50 mg/kg Zehir Yıkama Grubu (Venom 50-TekDoz):** Ameliyat sonrası abdominal kaviteye bir defaya mahsus 1 ml 0,50 mg/kg bal arısı zehiri solüsyonu ile yıkama yapıldı.
- **0,25 mg/kg Zehir Enjeksiyon Grubu (Venom 25):** Postoperatif dönemde her gün I.P. 0,25 mg/kg dozunda bal arısı zehiri enjeksiyonu yapıldı.
- **0,50 mg/kg Zehir Enjeksiyon Grubu (Venom 50):** Her gün I.P. 0,50 mg/kg dozunda bal arısı zehiri enjeksiyonu yapıldı.

2.3. Operasyon Prosedürü

Peritoneal adezyon modeli oluşturulması için tüm hayvanlar Xylazine HCl (10 mg/kg) ve Ketamin HCl (50 mg/kg) kombinasyonu ile anestezi altına alındı (Denk ve Fidan, 2021). Cerrahi alan olan karın bölgesi tıraş edilerek %10 povidon iyot ile dezenfekte edildi. Orta hat boyunca 3 cm'lik laparotomi yapıldı. Ardından, sekumun ön yüzeyi yaklaşık 1x2 cm'lik bir alanda steril kuru gazlı bez ile abrade edilerek peteşiyel kanamalar oluşturuldu (Harris kazıma modeli) (Harris vd., 1995; Ozmen vd., 2020). Daha sonra operasyon bölgesi usulüne uygun olarak dikilerek kapatıldı (Resim 3).



Resim 3: Peritoneal adezyon modeli. a, laparotomi işlemi; b, steril kuru gazlı bez ile sekum ve abdominal duvar abrazyonu; c, operasyon sonrası dikilerek kapatılan abdominal orta hat.

2.4. Nair Skorlama Yöntemi ile Postoperatif Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi

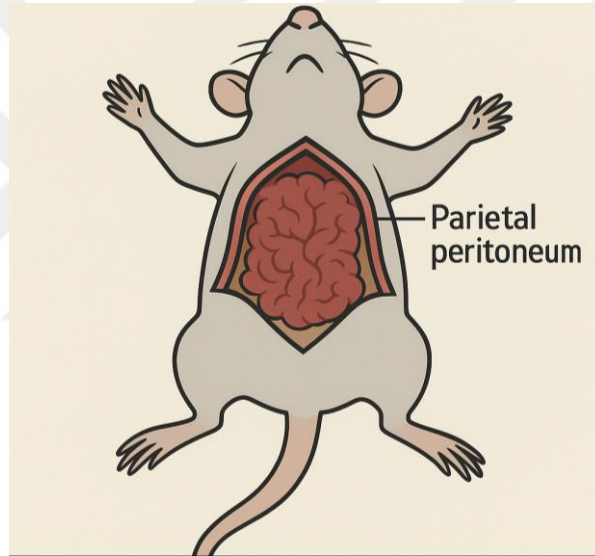
Hayvanlar postoperatif 21 gün boyunca takip edildi. Belirtilen süre sonunda tekrar anestezi uygulandı. Ters “U” flebi ile abdominal kavite açılarak adezyon dereceleri makroskopik olarak Nair skorlama sistemiyle değerlendirildi (Resim 4) (Nair vd., 1974; Coccolini vd., 2013).

Postoperatif peritoneal adezyonların derecesi, Nair ve ark. (1974) tarafından geliştirilen skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (Nair vd., 1974; Coccolini vd., 2013). Bu yöntem, adezyonların yaygınlığı ve şiddetine göre 0 ile 4 arasında puanlandırma yapar. Skorlamada;

- **0:** Adezyon yok,

- 1: İnce bant şeklinde adezyonlar,
- 2: Birden fazla ince bant adezyon veya lokalize adezyonlar,
- 3: Geniş bant şeklinde ve yaygın adezyonlar,
- 4: Organlar arasında yoğun ve yapışkan geniş adezyonlar varlığı şeklinde derecelendirme yapılmıştır.

Ameliyat sonrası belirlenen adezyonlar, cerrahi saha açıldıktan sonra iki bağımsız uzman tarafından gözle değerlendirilip uygun skor atandı. Skorlama, operasyon sahasının yapışıklık durumunu objektif şekilde karşılaştırmaya olanak sağlamaktadır.



Resim 4: Abdominal kavitenin makroskopik olarak incelenmesi.

Kan örnekleri, çalışır durumdaki kalpten heparinli 10 ml'lik enjektörlerle ortalama 6–9 ml olacak şekilde alındı ve etiketlenmiş heparinli tüplere aktarılıp soğuk zincir altında laboratuvara ulaştırıldı. Numuneler santrifüj edilmeden önce 4°C'de 2 saat bekletildi, ardından 2500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Gerekli görülmesi halinde, analiz zamanına kadar plazmalar -80°C'de saklandı.

2.5. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini

Kan örneklerinden lipid peroksidasyonunun bir son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyleri, tiyobarbitürik asit reaktif türleri (TBARS) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem hafif modifikasyonlarla uygulanmıştır (Draper ve Hadley, 1990). Örnekler

sülfosalisilik asit ile çöktürülerek santrifüjlenmiş ve üst fazda bulunan süpernatant, %0,6 tiobarbitürik asit içeren reaktif ile karıştırılarak 95°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Soğutulan karışımın absorbansı 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve sonuçlar nmol MDA/ml olarak ifade edilmiştir.

2.6. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyinin Tayini

Kan örneklerinde redükte glutasyon (GSH) düzeyleri, Ellman reaktifi (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid, DTNB) ile reaksiyona dayalı olarak ölçülmüştür. Bu yöntem, daha önce geliştirilen bir prosedür temel alınarak uygulanmıştır (Beutler, 1969). Kan örnekleri trikloroasetik asit ile çöktürülmüş, santrifüj sonrası elde edilen süpernatant DTNB içeren tamponla karıştırılmıştır. Oluşan sarı renkli kompleksin absorbansı 412 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve GSH düzeyleri mg/dl olarak hesaplanmıştır.

2.7. Doku Hidroksiprolin Düzeyinin Tayini

Doku örneklerinden hidroksiprolin düzeyleri, (Woessner Jr, 1961) tarafından tanımlanan kolorimetrik yöntem kullanılarak belirlenmiştir. İlgili doku örnekleri öncelikle 6N HCl ile 110°C’de 16–18 saat süreyle hidrolize edilmiştir. Hidrolizatlar daha sonra aktif kömürle arıtılmış, süzülerek elde edilen süpernat hidroksiprolin analizi için kullanılmıştır. Örnekler kloramin T reaktifi ile 20 dakika inkübe edilmiş, ardından Ehrlich reaktifi ile karıştırılarak 60°C’de 20 dakika inkübe edilmiştir. Absorbans değerleri 560 nm’de ölçülmüş ve hidroksiprolin düzeyleri µg/mg doku olarak ifade edilmiştir.

2.8. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Plazmada doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinin tayini, BT LAB (Bioassay Technology Laboratory, Çin) firmasına ait ticari sandwich ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler, üretici firmanın sağladığı standart protokole (kullanım kılavuzuna) uygun şekilde yapıldı.

tPA ve PAI-1’e özgü mikrotitre plakalara örnekler, standartlar ve kontrol çözeltileri eklendi. İnkübasyon süresi sonunda plakalar yıkama solüsyonu ile yıkandı ve ardından HRP-konjuge sekonder antikor uygulandı. Renkli ürün oluşumunu sağlamak için substrat çözeltisi eklendi ve reaksiyon durdurucu solüsyonla sonlandırıldı. Optik yoğunluk

değerleri mikropilaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki tPA ve PAI-1 konsantrasyonları, oluşturulan standart eğriler üzerinden hesaplandı.

Tüm analizler çift örnek halinde yapılmış olup, sonuçlar kit protokolüne uygun olarak pg/ml cinsinden ifade edilmiştir.

2.9. Yeni Nesne Tanıma Testi (Novel Object Recognition Test, NOR)

Tüm gruplara 14. günde Yeni Nesne Tanıma (Novel Object Recognition, NOR) testi uygulanmıştır. Test süreci, görsel olarak Şekil 5'te sunulan özel bir düzeneğin kullanımıyla gerçekleştirilmiş ve video kayıtları alınarak dijital ortamda analiz edilmiştir. Video verilerinin değerlendirilmesinde, çevrim içi ve ücretsiz olarak sunulan "Novel Object Recognition Task Timer" adlı araçtan (<https://jackauty.com/program/>) yararlanılmıştır. Her bir hayvan, bireysel olarak teste tabi tutulmuştur. Test ortamında, renk, şekil, boyut, doku ve materyal açısından birbirine benzer iki adet küp formunda ve parlak gri renkte nesne standart deney kafesine yerleştirilmiştir. Deneyler, standart hayvan barındırma koşulları altında, 12 lux ışık şiddetinde gerçekleştirilmiş; ışık seviyesi ise Android tabanlı bir cihazda yüklü olan Akıllı Araçlar uygulaması aracılığıyla, cihazın dahili sensörü kullanılarak ölçülmüştür (Rajizadeh vd., 2023).

Deney süresince, kafesin yaklaşık 60 cm üzerine yerleştirilen bir kamera aracılığıyla video kayıtları alınmıştır. Her sıçan bireysel olarak deney kafesine konulmuş ve 10 dakikalık bir alışma sürecinin ardından tekrar beslenme alanına alınmıştır. Adaptasyonun tamamlanmasından 30 dakika sonra, %70 etanol ile dezenfekte edilip kurutulan iki nesne, kafes içine 20 cm aralıkla yerleştirilmiştir. Eğitim aşamasında, sıçanın bu nesnelerle kurduğu etkileşimler 5 dakika boyunca kaydedilmiştir. Eğitimden 45 dakika sonra gerçekleştirilen test aşaması 3 dakika sürmüştür; bu aşamada tanıdık nesne sabit kalırken, silindirik formda ve yeşil renkte yeni bir nesne aynı uzaklıkta kafese yerleştirilmiştir (Rajizadeh vd., 2023). İkinci haftada yapılan testte ise tanıdık nesne aynı kalmış, ancak yeni nesne olarak farklı bir renk ve şekle sahip, eş boyutta plastik bir obje kullanılmıştır.

NOR testinde elde edilen veriler, iki temel ölçüt üzerinden değerlendirilmiştir: Tanıma İndeksi (Recognition Index – RI) ve Ayırma İndeksi (Discrimination Index – DI). Tanıma İndeksi (RI), hayvanın yeni nesneye karşı duyduğu ilgiyi belirlemek amacıyla hesaplanmıştır ve şu formülle ifade edilir:

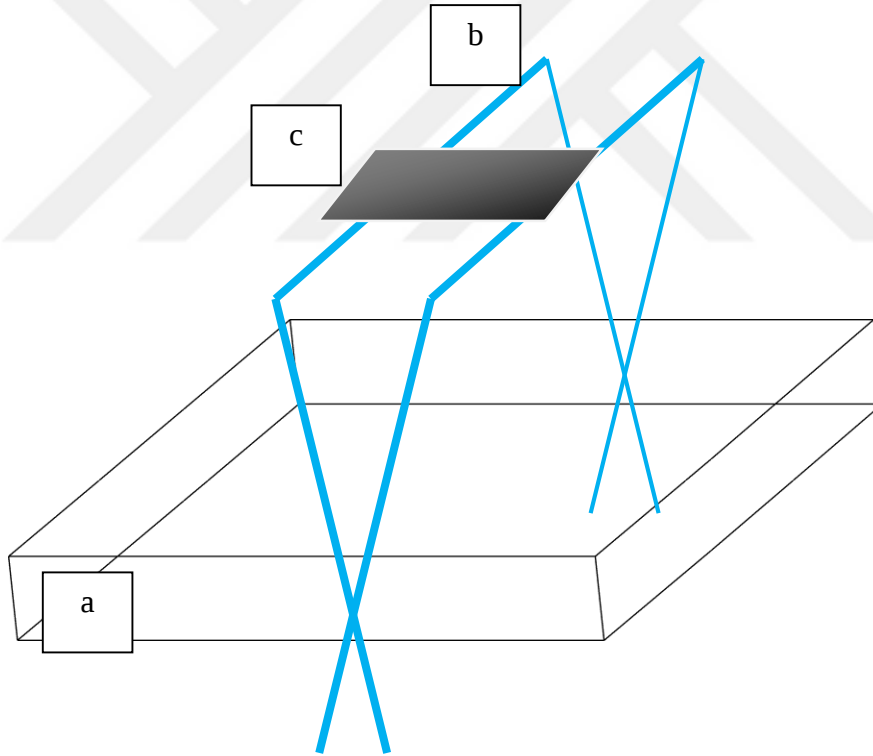
$$RI = TN / (TN + TF)$$

Burada TN, yeni nesne ile geçirilen süreyi; TF ise tanıtık nesne ile geçirilen süreyi temsil etmektedir. RI değerinin 0,5'ten büyük olması, sıçanın yeni nesneye daha fazla yöneldiğini göstermektedir.

Ayırma İndeksi (DI) ise, hayvanın tanıtık ve yeni nesneler arasında ayırım yapabilme yetisini ölçmekte olup, şu şekilde hesaplanır:

$$DI = (TN - TF) / (TN + TF)$$

Her iki indeks de, sıçanların öğrenme kapasitesi ve hafıza performansını değerlendirmede güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılmıştır.



Şekil 5: Yeni nesne tanıma testi için kullanılan deney düzeneğinin şematik ve fotoğraflı gösterimi. a, Deney hayvanı NOR test kafesi; b, 60 cm yükseklikte kafesin ortasına konumlandırılmış telefon desteği; c, akıllı telefon.

Deney sonunda, hayvanlar eksanguinasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Kalp kanı örnekleri biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere uygun şekilde saklandı. İç organ örnekleri ise toksikolojik, patolojik ve immünolojik analizler için ayrıldı.

2.10. Histopatolojik İnceleme

Sakrifiye işlemi sonrası karaciğer, böbrek ve testis dokuları dikkatlice diseke edilerek alındı. Alınan doku örnekleri, %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonunda en az 48 saat süreyle fikse edildi. Fiksasyon işleminin ardından dokular rutin histolojik takip işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü.

Parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak lamlara yerleştirildi. Kesitler, Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra Olympus marka ışık mikroskobu ile mikroskopik incelemeye tabi tutuldu. İnceleme sırasında her bir dokuda spesifik histopatolojik değişiklikler sistematik olarak değerlendirildi.

Her bir grup için seçilen temsili doku kesitlerinden elde edilen mikrofotograflar, gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak sağlayacak şekilde analiz edildi. Bulgular, histopatolojik skorlamaya gerek duyulmayacak netlikte niteliksel olarak yorumlandı.

2.11. İstatistik Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS v20 yazılımı kullanılmıştır. Verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bu test sonucunda, PAI-1 ve hidroksiprolin verilerinin normal dağılım gösterdiği, tPA, MDA, GSH ve PPA skor verilerinin ise normallik varsayımını sağlamadığı belirlenmiştir. Normallik varsayımını sağlayan ve varyansları homojen dağılan PAI-1 verileri için gruplar arasındaki farkların analizinde tek yönlü ANOVA ve post-hoc analiz olarak Tukey testi, varyansları homojen dağılmayan hidroksiprolin verileri için tek yönlü ANOVA ve post-hoc analiz olarak Tamhane T2 testi uygulanmıştır. Normallik varsayımını sağlamayan tPA, MDA, GSH ve PPA skor verileri için ise nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Bu çalışmada bal arısı zehrinin FT-IR spektrumu detaylı olarak analiz edilmiştir. Spektral veriler, zehrin içeriğinde proteinler, lipitler, karbonhidratlar, enzimler ve küçük organik bileşiklerin bulunduğunu göstermektedir (Şekil 6A).

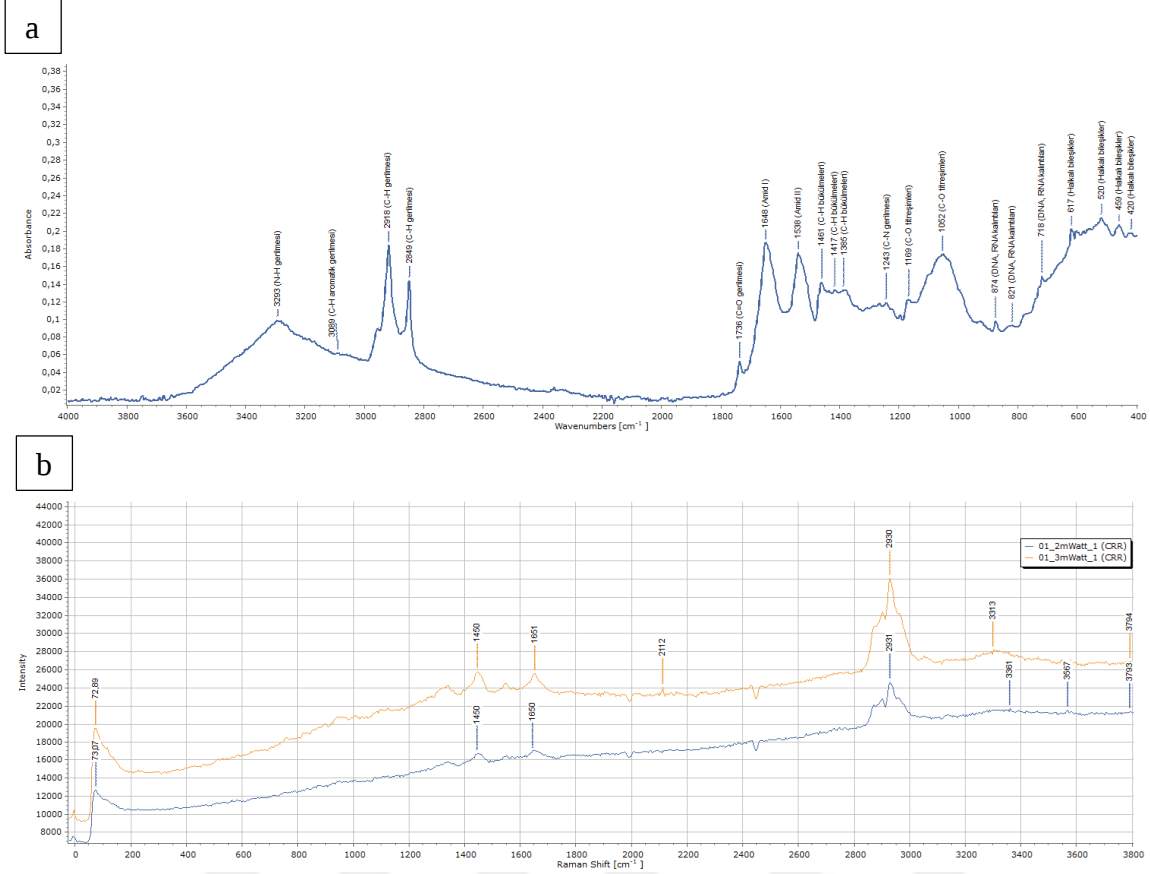
Peptitler ve proteinler açısından yapılan değerlendirme, 3293 cm^{-1} bölgesinde gözlenen N-H gerilmesinin melittin ve apamin gibi toksik peptitlerin varlığına işaret ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, 1648 cm^{-1} 'deki Amid I bandı ve 1538 cm^{-1} 'deki Amid II bandı proteinlerin ikincil yapılarıyla doğrudan ilişkilendirilmektedir.

Lipitler ve yağ asitleri açısından değerlendirildiğinde, 2918 cm^{-1} ve 2849 cm^{-1} dalga boylarında gözlenen C-H gerilmesi, fosfolipidler ve yağ asitlerinin varlığını işaret etmektedir.

Karbonhidrat ve glikoproteine ilişkin sinyaller, 1052 cm^{-1} ve 1169 cm^{-1} 'de gözlenen C-O titreşimleri ile ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, 1243 cm^{-1} 'deki C-N gerilmesi polisakkaritler ve enzimler ile bağlantılıdır. Bu bölgede özellikle hyaluronidaz enzimi ile ilişkili spektral veriler elde edilmiştir.

Enzimler ve küçük organik bileşikler açısından yapılan değerlendirme, 1736 cm^{-1} 'deki C=O gerilmesinin esterler veya karbonil bileşenleriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu sinyaller, zar yıkıcı enzimler arasında yer alan PLA2'nin etkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca, 1461 cm^{-1} , 1417 cm^{-1} ve 1385 cm^{-1} bölgelerinde C-H bükülmeleri proteinler veya küçük moleküller ile ilişkili olabilecek yapıları göstermektedir.

Son olarak, inorganik ve halkalı bileşiklere yönelik analizlerde 617 cm^{-1} , 520 cm^{-1} , 459 cm^{-1} ve 420 cm^{-1} gibi düşük frekanslı titreşimlerin kompleks moleküller veya halkalı bileşikler ile bağlantılı olduğu görülmektedir.



Şekil 6: a, FT-IR spektrogramı; b, Raman spektrogramı.

Çalışmada ayrıca zehire ait örnekler üzerinde Mikro-Raman spektroskopisi uygulanmıştır (Şekil 6B). Analizler iki farklı lazer gücünde (2 mW ve 3 mW) gerçekleştirilmiş, 0–3800 cm^{-1} aralığında karakteristik Raman bantları gözlemlenmiştir. Her iki spektrumda da ortak olarak 1650 cm^{-1} (Amid I), 1450 cm^{-1} (CH_2 bükülmesi), 2930 cm^{-1} (alifatik C–H gerilmesi), 3310–3360 cm^{-1} (N–H gerilmesi) ve 3790 cm^{-1} (O–H streç) bölgelerinde belirgin pikler saptanmıştır. Ayrıca, yalnızca 3 mW lazer gücünde elde edilen spektrumda 2112 cm^{-1} civarında ek bir bant daha kaydedilmiştir.

Bu piklerin analizine göre, Raman spektrumu başta melittin, PLA2, apamin ve hyaluronidaz olmak üzere arı zehrinin majör bileşenleriyle uyumlu kimyasal sinyaller içermektedir. Pik şiddetlerine dayalı olarak yapılan yaklaşık kantitatif değerlendirmede, PLA2’nin %35–40, melittin ve apaminin %30–35 ve diğer protein, enzim ve küçük moleküllerin %25–30 oranında katkı sağladığı tahmin edilmiştir.

Pik şiddetlerine dayalı olarak yapılan yaklaşık kantitatif değerlendirme, 3 mW lazer gücüyle elde edilen spektrum temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmede, Raman spektrumunda yer alan karakteristik bantların şiddet değerleri referans alınmış ve her bir bileşene karşılık gelen piklerin toplam sinyal katkısı hesaplanmıştır. Çizelge 3'te ilgili pikler, atfedilen yapılar ve oran tahminleri sunulmaktadır.

Çizelge 3: Bal arısı zehrine ait Raman spektrumunda gözlemlenen karakteristik pikler, şiddet değerleri ve atfedilen kimyasal yapılar

Raman Shift (cm ⁻¹)	Şiddet değeri	Atfedilen Yapı	Tahmini Bileşen
1650,6	25,529	Amide I (C=O streç)	Melittin / Apamin
1449,8	25,698	CH ₂ /CH ₃ bükülmesi	Melittin + PLA2
2929,9	35,947	C–H gerilmesi (alifatik)	PLA2 (lipid yapı)
3312,7	28,125	N–H streç	Protein, enzim
3793,6	26,938	N–H/O–H streç	Protein, glikoprotein
2112,0	23,971	Konjuge sistem/aromatik yapı	Küçük moleküller
Toplam yoğunluk (sinyal katkısı)	166,208 a.u.		

Kısaltmalar: a.u., arbitrary unit (izafi birim).

Bu verilere göre, her bileşenin toplam katkısı ve yüzde oranı yaklaşık olarak aşağıdaki gibi (Çizelge 4) hesaplanmıştır (1449,8 cm⁻¹ pikinin hem PLA2 hem de melittin tarafından ortaklaşa üretildiği varsayılmış ve katkısı eşit olarak ikiye bölünmüştür):

Çizelge 4: Raman spektrumu temelinde hesaplanan bileşen bazlı toplam sinyal katkıları ve tahmini oranlar

Bileşen	İlgili Pik(ler)	Toplam Katkı (a.u.)	Yaklaşık Oran (%)
Fosfolipaz A2	2929,9; 1449,8	35,947 + 12,849 ≈ 48,796	~29
Melittin / Apamin	1650,6; 1449,8	25,529 + 12,849 ≈ 38,378	~23
Protein / Enzim (genel)	3312,7; 3793,6	28,125 + 26,938 = 55,063	~33
Aromatik / Küçük moleküller	2112,0	23,971	~14

Kısaltmalar: a.u., arbitrary unit (izafi birim).

Bu değerlendirme, melittin ve PLA2'nin Raman spektrumunda baskın yapılar olarak yer aldığını ve protein, peptit ve enzim içeriklerinin Raman açısından yüksek sinyal katkısına sahip olduğunu göstermektedir. Sinyal şiddeti mutlak kantitatif değerlerle birebir örtüşmeyebileceğinden, bu sonuçlar yarı-kantitatif olarak değerlendirilmelidir.

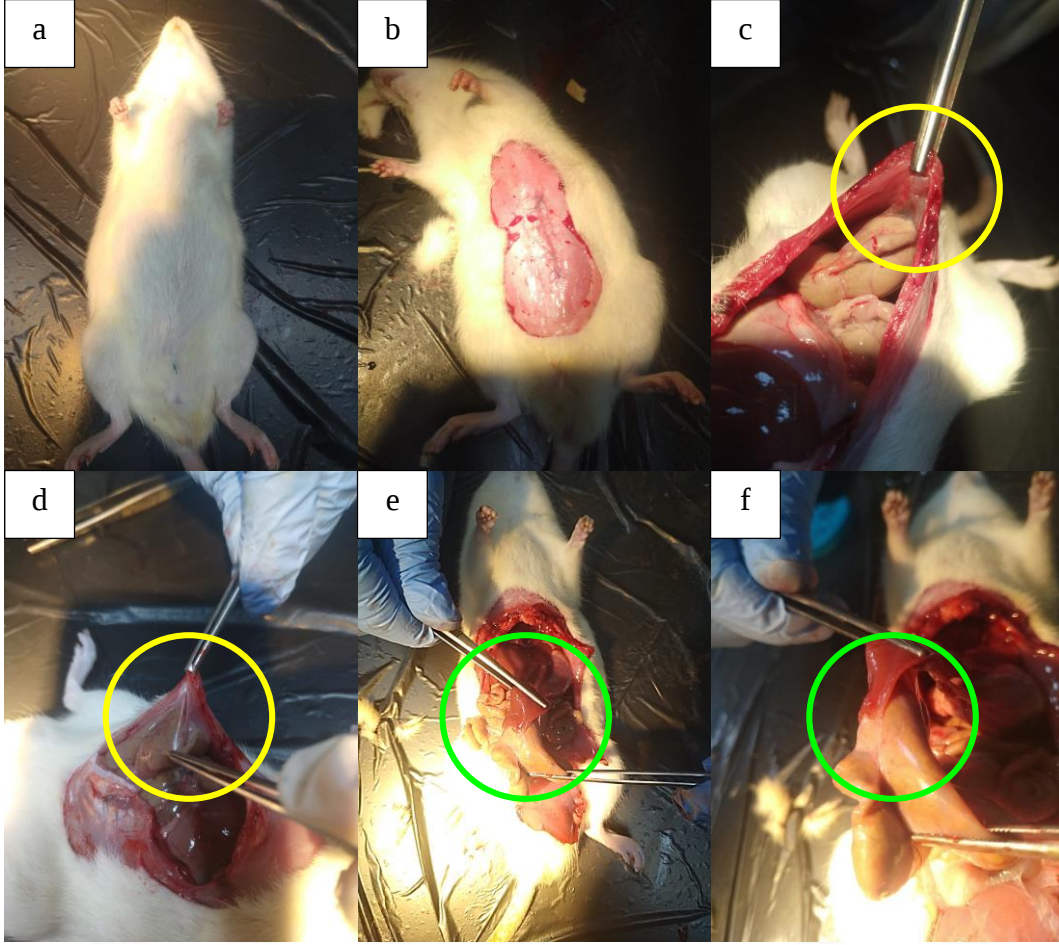
Postoperatif dönemde 0,50 mg/kg dozunda bal arısı zehiri solüsyonu ile tek seferlik abdominal yıkama uygulanan gruptaki tüm hayvanların, uygulamayı takip eden 24 ila 48 saatlik zaman dilimi içerisinde eksitus olduğu gözlemlenmiştir.

PPA modellerine ait operasyon bölgesi fotoğrafları Resim 5’te sunulmuştur. Nair skora yöntemi kullanılarak değerlendirilen postoperatif peritoneal adezyon skorları Çizelge 5 ve Şekil 7’de sunulmuştur. CHA-Tek Doz (1,17±0,98), Zehir 25 (0,67±1,03) ve Zehir 50 (0,83±0,75) gruplarında, Salin-IP (2,83±0,40) ve Salin-Tek Doz (2,33±0,52) gruplarına kıyasla adezyon skorlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,001). Özellikle, CHA-Tek Doz, Zehir 25 ve Zehir 50 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, bu üç grubun da adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, hem CHA-Tek Doz uygulamasının hem de arı zehiri tedavisinin, özellikle 0,25 ve 0,50 mg/kg dozlarında, postoperatif adezyonları etkili bir şekilde azalttığını göstermektedir.

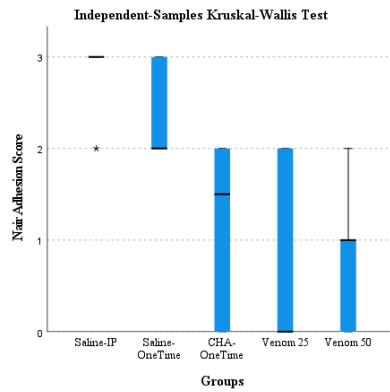
Çizelge 5: Nair skora yöntemi kullanılarak değerlendirilen postoperatif peritoneal adezyon skorları

Gruplar	Ortalama±SD
Salin-IP	2,83±0,40 ^b
Salin-TekDoz	2,33±0,52 ^b
CHA-TekDoz	1,17±0,98 ^a
Venom 25	0,67±1,03 ^a
Venom 50	0,83±0,75 ^a
<i>P</i>	0,001

^{a, b}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0,05).



Resim 5: Postoperatif peritoneal adezyon modellerine ait operasyon bölgesi fotoğrafları. a, operasyon için ratın supin pozisyonda yatırılması; b, operasyon alanında deri katmanını eksize edildikten sonraki makroskopik görünüm; c, d, sekum ve abdominal duvar arasında adezyon sarı renkli çember içinde gösterilmiştir; e, f, sekum ve karaciğer sol lateral lobu arasındaki adezyon yeşil renkli çember içinde gösterilmiştir.



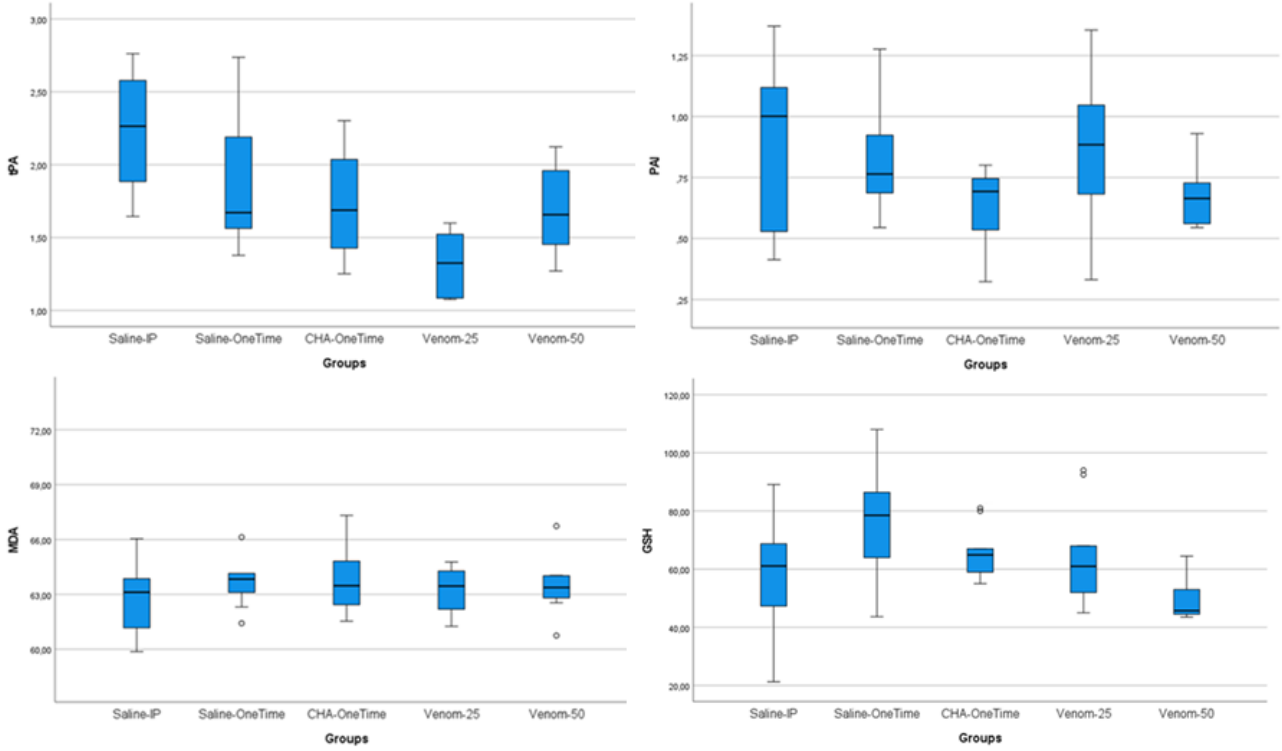
Şekil 7: Nair adezyon skor grafiği.

Numunelerin tPA, PAI-1, MDA ve GSH düzeyleri Çizelge 6 ve Şekil 8’de gösterilmiştir. tPA ve PAI-1 düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA analizlerinde elde edilen standart eğriler yüksek korelasyon göstermiştir. tPA ölçümünde oluşturulan kalibrasyon eğrisinin R² değeri 0,999 olarak belirlenmiş olup, bu sonuç analiz doğruluğunun yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, PAI-1 için elde edilen standart eğrinin R² değeri 1,000 olup, ölçüm doğruluğunun mükemmel düzeyde olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, kullanılan ELISA kitlerinin analitik güvenilirliğini ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığını desteklemektedir. Gruplar arasında tPA (p=0,001) ve GSH (p=0,008) düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. En yüksek tPA düzeyi Salin-IP grubunda (2,24±0,36) gözlenirken, bu değer Venom 25 grubunda (1,40±0,37) anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05). GSH düzeyi açısından ise Venom 50 grubunda anlamlı bir azalma (49,05±6,68) saptanmıştır. Diğer gruplar (Salin-TekDoz, CHA-TekDoz ve Venom 25), Salin-IP grubuna göre daha yüksek GSH düzeyleri göstermiştir. PAI-1 ve MDA düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 6: Doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör 1, MDA ve GSH ortalama±SD değerleri

	tPA	PAI-1	MDA	GSH
Salin-IP	2,24±0,36 ^a	0,91±0,34	62,72±1,89	57,99±20,41 ^{ab}
Salin-TekDoz	1,88±0,43 ^{ab}	0,81±0,21	64,59±3,38	75,51±20,17 ^b
CHA-TekDoz	1,75±0,35 ^b	0,64±0,16	63,68±1,74	65,57±8,91 ^b
Venom 25	1,40±0,37 ^c	0,89±0,32	63,29±1,24	63,56±17,34 ^b
Venom 50	1,70±0,29 ^{bc}	0,73±0,23	63,46±1,49	49,05±6,68 ^a
P	0,001	0,144	0,623	0,008

Kısaltmalar: tPA, doku plazminojen aktivatörü; PAI-1, plazminojen aktivatör inhibitörü-1; MDA, malondialdehit; GSH, redükte glutatyon. ^{a, b}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0,05).



Şekil 8: Doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör 1, MDA ve GSH analiz grafikleri.

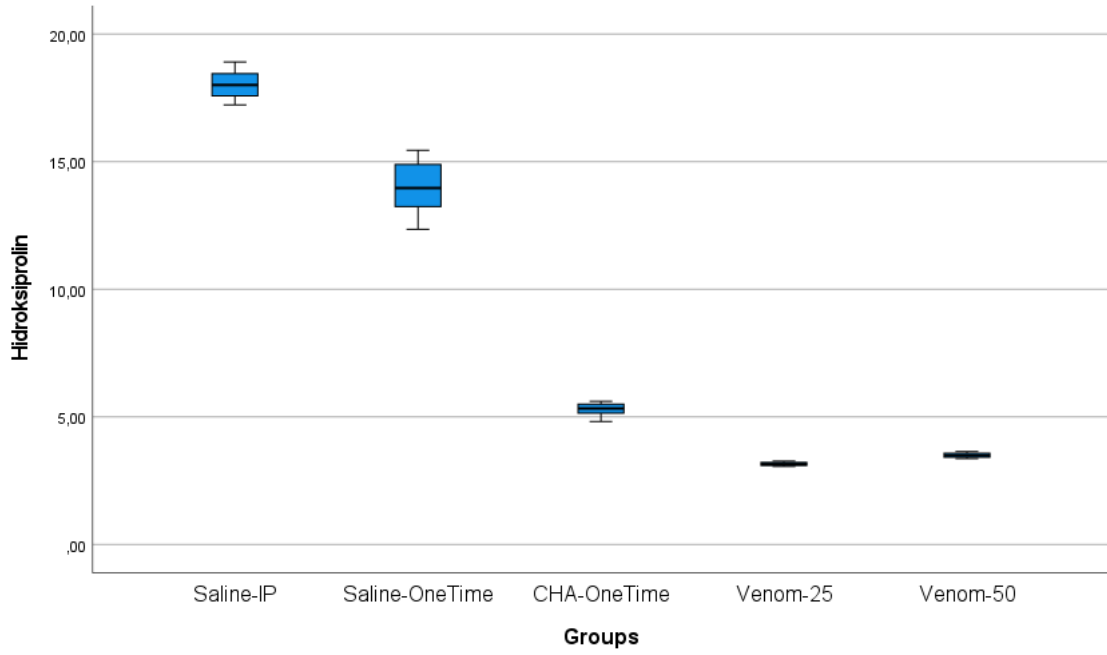
Çalışmada adezyon bölgesine ait hidrokspirolin düzeyleri değerlendirildiğinde (Çizelge 7, Şekil 9), Salin-IP grubunda en yüksek düzeyin ($18,03 \pm 0,58$) gözlenmesi, yoğun kollajen birikimi ve şiddetli fibrozis varlığına işaret etmektedir; Salin-TekDoz grubunda ise bu değer biraz daha düşük ($14,00 \pm 1,02$) olmakla birlikte hâlen belirgin fibrotik aktivite mevcuttur. Buna karşılık, CHA-TekDoz grubunda hidrokspirolin düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı ($5,31 \pm 0,23$) görülmüş ve bu durum, CHA'nın antifibrotik etkinliğini desteklemiştir. En düşük hidrokspirolin düzeyleri ise Venom 25 ($3,15 \pm 0,07$) ve Venom 50 ($3,50 \pm 0,09$) gruplarında tespit edilmiş olup, bu bulgular arı zehrinin içeriğinde yer alan melittin ve benzeri peptitlerin fibrinolitik ve antifibrotik etkilerinin adezyon gelişimini baskılayabildiğini göstermektedir. Özellikle Venom 25 grubundaki değerlerin en düşük seviyede olması, bu dozun terapötik etkinlik açısından optimal düzeyde olduğunu düşündürmekte, Venom 50 grubunda gözlenen hafif yükselme ise daha yüksek dozun etkinlik açısından ek bir katkı sağlamayabileceğini ortaya koymaktadır. Tüm gruplar arasında gözlenen anlamlı fark ($P < 0,001$), uygulanan tedavi protokollerinin adezyonlara karşı biyokimyasal düzeyde etkili olduğunu açıkça göstermektedir.

Çizelge 7: Adezyon bölgesi hidrokspirolin ortalama±SD değerleri

Gruplar	Mean±SD
Salin-IP	18,03±0,58 ^a
Salin-TekDoz	14,00±1,02 ^b
CHA-TekDoz	5,31±0,23 ^c
Venom 25	3,15±0,07 ^d
Venom 50	3,50±0,09 ^e

P <0,001

a, b, c, d, e: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0,05).



Şekil 9: Hidrokspirolin analiz grafiği.

Yeni Obje Tanıma Testi sonuçları (Çizelge 8), bilişsel performans parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Salin ile IP (Saline-IP) ve tek doz (Saline-TekDoz) tedavi edilen gruplarda negatif diskriminasyon indeksleri (DI) gözlenmiş olup, sırasıyla -0,52 ve -0,32 olarak hesaplanmıştır. Bu durum, bu gruplardaki hayvanların yeni objeyi tanıma ve ayırt etme yetilerinde zayıflama olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, CHA-TekDoz grubunda DI değeri 0,62, Venom 25 grubunda 0,64 ve Venom 50 grubunda 0,38 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, tanıma indeksi (RI) açısından da bu üç grupta artış gözlenmiştir. En yüksek tanıma performansı, RI değeri 0,82 ile Venom 25 grubunda saptanmıştır. CHA-TekDoz grubunda TN süresi (11 sn), TF süresinin (2,62 sn) oldukça üzerinde olup, yeni objeye yönelimde belirgin bir artışı temsil etmektedir.

Çizelge 8: İkinci haftaya ait NOR testi tanıma ve ayırma indeksleri

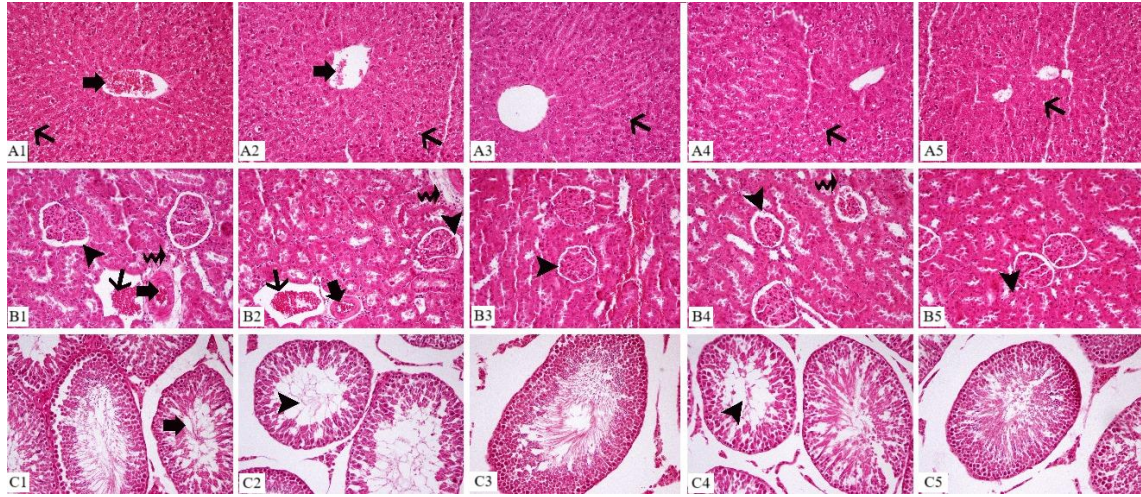
	RI	DI
Salin-IP	0,24	-0,52
Salin-TekDoz	0,34	-0,32
CHA-TekDoz	0,81	0,62
Venom 25	0,82	0,64
Venom 50	0,69	0,38

Kısaltmalar: RI, ortalama tanıma indeksi; DI, ortalama ayırma indeksi

Karaciğer histopatolojisi değerlendirmesinde (Resim 6), Kontrol (A1) ve Salin Tedavi (A2) gruplarında hem v. centralis’lerde belirgin hiperemi (kalın ok) hem de hepatositlerde dejeneratif değişiklikler (ince ok) gözlemlenmiştir. Buna karşın, CHA-TekDoz (A3), Venom 25 (A4) ve Venom 50 (A5) gruplarında yalnızca dejeneratif değişikliklere (ince ok) rastlanmış, hiperemi bulgusu izlenmemiştir. Bu durum, zehir uygulanan gruplarda hepatik vasküler konjesyonun azaldığını göstermekte olup, uygulanan venomun karaciğer dokusundaki inflamatuvar vasküler yanıtı baskılayabileceğini düşündürmektedir.

Böbrek histopatolojisinde, Kontrol (B1) ve Salin Tedavi (B2) gruplarında damar hiperemisi (kalın ok), intersitisyel hemoraji (ince ok), Bowman kapsül boşluğunda genişleme (ok başı) ve intersitisyel alanda mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu (kıvrımlı ok) gibi çok sayıda patolojik bulgu birlikte gözlenmiştir. CHA-TekDoz (B3), Venom 25 (B4) ve Venom 50 (B5) gruplarında ise damar hiperemisi ve hemorajik bulgulara rastlanmazken, yalnızca glomerüler düzeyde genişleme (ok başı) saptanmıştır. Bunun yanında, sadece Venom 25 grubunda sınırlı MNH infiltrasyonu (kıvrımlı ok) izlenmiştir. Bu bulgular, venom uygulamasının bazı patolojik süreçleri baskıladığını ve özellikle yüksek dozda (Venom 50) daha belirgin koruyucu etki oluşturduğunu göstermektedir.

Testis dokusu histopatolojisinde, Kontrol Grubu (C1)'nda vakuolizasyon (kalın ok), Salin Tedavi (C2) ve CHA-TekDoz (C4) gruplarında ise testiküler lümende spermatozoit yoğunluğunda azalma (ok başı) saptanmıştır. Venom 25 (C3) ve Venom 50 (C5) gruplarında ise herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuçlar, venom uygulamasının testiküler dokuya zarar vermediği gibi, potansiyel olarak koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.



Resim 6: Wistar albino sıçanlara ait karaciğer (A), böbrek (B) ve testis (C) dokularının Hematoxilen-Eozin (HE) ile boyanmış histolojik kesitleri. (A) Karaciğer dokusunda kalın ok ile santral venden (v. centralis) kaynaklanan hiperemi, ince ok ile hepatositlerde görülen dejeneratif değişiklikler gösterilmektedir. (B) Böbrek dokusunda kalın ok damar hiperemisini, ince ok interstisyel alanda hemorajiyi, ok başı Bowman kapsül boşluğunda genişlemeyi ve kıvrımlı ok interstisyel bölgede mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonunu işaret etmektedir. (C) Testis

dokusunda kalın ok seminifer tübüllerde vakuolizasyonu, ok başı ise tübül lümeninde spermatozoit yoğunluğunda azalmayı göstermektedir.



4. TARTIŞMA

Bal arısı zehrine ait FT-IR spektrumu, bileşenlerin kimyasal yapılarının ve biyolojik aktivitelerinin anlaşılmasında önemli ipuçları sunmaktadır. Spektrum analizinde, özellikle melittin, apamin ve PLA2 gibi majör bileşenlerin varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca, karbonhidratlar, glikoproteinler ve hyaluronidaz enzimi gibi yapılar da belirlenmiş ve FT-IR verileri ile doğrulanmıştır. Düşük frekanslı bölgelerde gözlenen halkalı bileşikler ve nükleotid fosfat grupları ise, zehirde bulunan ve biyolojik süreçlerde rol oynayan küçük moleküllerin varlığına işaret etmektedir. Genel olarak, FT-IR analizi bal arısı zehrinin karmaşık bileşimini ortaya koymakta ve bu bileşenlerin kimyasal özelliklerine dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır.

Mikro-Raman spektroskopisi, kompleks biyolojik karışımların moleküler düzeyde kimyasal yapısını belirlemede etkili ve hassas bir yöntemdir. Bu çalışmada arı zehrine ait elde edilen Raman spektrumu, literatürde tanımlanmış olan melittin ($\sim 1650\text{ cm}^{-1}$), PLA2 ($\sim 2930\text{ cm}^{-1}$), CH_2 grupları ($\sim 1450\text{ cm}^{-1}$) ve N-H/O-H grupları ($\sim 3300\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$) ile oldukça uyumlu bantlar içermektedir. Bu bulgular, FT-IR verileriyle de desteklenmiş olup, arı zehrinin protein ve peptit içeriği açısından zengin bir yapı sergilediğini göstermektedir. Spektrumda yalnızca 3 mW lazer gücüyle gözlenen 2112 cm^{-1} bandı, arı zehrinde düşük konsantrasyonda bulunabilecek aromatik bileşenler veya konjuge sistemlerin varlığına işaret edebilir. Bununla birlikte, lazer gücüne bağlı olarak bazı zayıf piklerin yalnızca daha yüksek enerji ile uyarılabildiği de anlaşılmaktadır. Bu durum, Raman analizi sırasında lazer gücünün seçiminin kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Pik yoğunluklarına göre yapılan yaklaşık oran hesaplamaları, melittin ve PLA2'nin baskın bileşenler olduğunu ve literatürde bildirilen %40–60 melittin, %10–12 PLA2 oranlarıyla genel olarak tutarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, Raman sinyal şiddeti doğrudan konsantrasyonla orantılı olmayabileceğinden, bu oranların yalnızca spektrum içi karşılaştırma amacıyla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bal arısı zehrine ait gerçekleştirilen FT-IR ve Mikro-Raman analizleri birlikte değerlendirildiğinde, zehrin kimyasal yapısı ve biyolojik aktiviteleri hakkında bütüncül ve tutarlı sonuçlara ulaşılmıştır. Her iki spektroskopik yöntemle elde edilen veriler, özellikle melittin, PLA2 ve apamin gibi majör toksik peptitlerin ve enzimlerin varlığını güçlü biçimde desteklemektedir. Spektrumlarda belirgin şekilde gözlenen 1650 cm^{-1}

(Amide I) ve 1450 cm^{-1} (CH_2 bükülme) bantları, melittin ve apamin gibi protein yapıların baskınlığını göstermektedir. Bu bulgular, zehrin biyolojik etkilerinin temelini oluşturan protein ve peptit yapılar açısından zengin olduğunu ortaya koymaktadır.

Raman spektrumunda 2930 cm^{-1} civarında gözlenen C–H gerilme bandı, PLA2'nin alifatik zincir yapılarına işaret etmekte olup, FT-IR verilerinde de benzer lipid gruplarına ait sinyallerle desteklenmiştir. Böylece, PLA2'nin hem yapısal hem de fonksiyonel düzeyde zehirde baskın bir enzimatik bileşen olduğu her iki teknikle doğrulanmıştır. Ek olarak, FT-IR ve Raman spektrumlarında gözlenen $3300\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki geniş bantlar, N–H ve O–H gruplarına karşılık gelmekte olup, glikoproteinler, enzimler (örneğin hyaluronidaz) ve protein-su etkileşimleri açısından anlamlı sinyaller sunmaktadır.

Yalnızca 3 mW lazer gücüyle elde edilen Raman spektrumunda gözlenen 2112 cm^{-1} bandı, zehirde düşük miktarda bulunan aromatik yapılar, nükleotid kalıntıları veya konjuge sistemlerin varlığına işaret edebilir. FT-IR spektrumunun parmak izi bölgesinde gözlemlenen halkalı yapı ve fosfat gruplarına ait titreşimler, bu yorumla örtüşmektedir. Bu durum, Raman analizinde lazer gücünün bazı zayıf piklerin uyarılmasında belirleyici bir faktör olduğunu da göstermektedir.

Yapılan yarı-kantitatif değerlendirmelerde, Raman pik şiddetlerine dayalı olarak melittin ve PLA2'nin yaklaşık %30–40 oranla en baskın bileşenler olduğu görülmüştür. Bu oranlar, literatürde bildirilen %40–60 melittin ve %10–12 PLA2 değerleriyle genel olarak tutarlılık göstermektedir. Ancak, Raman sinyallerinin doğrudan konsantrasyonla doğru orantılı olmadığı dikkate alındığında, bu oranlar yalnızca spektrum içi karşılaştırmalarla sınırlı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, FT-IR ve Mikro-Raman analizleri birlikte ele alındığında, bal arısı zehrinin protein/peptit temelli kompleks bir biyolojik yapı sunduğu, ayrıca enzimatik ve küçük moleküler bileşenlerle desteklenmiş olduğu açıkça ortaya konmuştur. Bu çift yönlü analiz yaklaşımı, arı zehrinin kimyasal karakterizasyonuna yönelik güvenilir ve detaylı bir bakış sağlamaktadır.

Bu çalışmada, postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesine yönelik olarak CHA-Tek Doz ve farklı dozlarda arı zehiri uygulamalarının etkileri değerlendirilmiştir. Nair skora yöntemiyle yapılan makroskopik incelemelerde, hem CHA-Tek Doz hem de arı zehiriyle tedavi edilen gruplarda, salinle tedavi edilen kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük adezyon skorları elde edilmiştir. Bu bulgu, her iki tedavi yaklaşımının da anti-adeziv potansiyele sahip olduğunu ve adezyon oluşumunu baskılayabildiğini göstermektedir. CHA'nın içeriğinde yer alan soğan ekstresi, allantoin ve heparin gibi bileşenlerin antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik özellikleri, bu etkinin temel mekanizmasını oluştururken; arı zehirinde bulunan melittin ve apamin gibi biyolojik olarak aktif peptitler de inflamasyonu azaltıcı, fibrinolitik dengeyi düzenleyici ve oksidatif stresi baskılayıcı etkileriyle dikkat çekmektedir.

Postoperatif dönemde 0,50 mg/kg dozunda bal arısı zehiri solüsyonu ile tek seferlik abdominal yıkama uygulanan gruptaki tüm hayvanların, uygulamayı takip eden 24 ila 48 saatlik süreçte eksitus olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, yüksek dozda bal arısı zehirinin abdominal kaviteye doğrudan uygulanmasının sistemik toksisiteye veya akut organ yetmezliğine yol açarak ciddi düzeyde mortalite riski oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Biyokimyasal olarak değerlendirilen hidroksiprolin düzeyleri, peritoneal bölgede oluşan kollajen birikimini ve dolayısıyla fibrotik süreci yansıttığından, bu parametre üzerinden tedavi etkinliğinin objektif olarak yorumlanması mümkün olmuştur. Salinle tedavi edilen gruplarda hidroksiprolin düzeyleri yüksek bulunurken, CHA-Tek Doz ve özellikle Venom 25 gruplarında bu değerlerde anlamlı düşüşler saptanmıştır. Bu durum, her iki ajanın fibroblast aktivitesi ve kollajen sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisini göstermektedir. Arı zehiri uygulamasında 0,25 mg/kg dozun en düşük hidroksiprolin düzeylerine yol açması, bu dozun optimal terapötik aralıkta olduğunu düşündürmektedir. Venom 50 grubunda gözlenen hafif yükselme ise doz artışının sınırlı fayda sağladığını ve hatta etkinliğin plato düzeyine ulaşmış olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, doz yanıt ilişkisinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde, Venom 25 ve CHA gruplarında GSH düzeylerinin korunmuş olduğu, buna karşılık Venom 50 grubunda bu antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür. Bu durum, düşük ve orta doz arı zehiri uygulamalarının

hücrel oksidatif savunmayı destekleyici etkisini ortaya koyarken, yüksek doz uygulamanın ise ters yönde etkiler oluşturabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan MDA ve PAI-1 gibi bazı parametrelerde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, bu biyobelirteçlerin tedaviye daha az duyarlı ya da daha stabil olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, NOR testi sonuçları, postoperatif inflamasyonun bilişsel etkilerine de ışık tutmuştur. Kontrol gruplarında negatif diskriminasyon indekslerinin gözlenmesi, ağrı ve inflamasyonun merkezi sinir sistemi üzerinde baskılayıcı etkiler yaratarak tanıma hafızasını zayıflattığını göstermektedir. Buna karşın, özellikle Venom 25 ile tedavi edilen grupta RI ve DI değerlerinin anlamlı şekilde yüksek çıkması, bu dozun sadece lokal inflamasyonu değil, aynı zamanda sistemik bilişsel fonksiyonları da olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu yönüyle arı zehiri uygulamasının merkezi sinir sistemi üzerinde de terapötik bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen makroskopik, biyokimyasal ve davranışsal veriler, CHA-Tek Doz ve özellikle 0,25 mg/kg arı zehiri uygulamasının postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tedavi yaklaşımları, yalnızca lokal doku iyileşmesini desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda oksidatif dengeyi ve bilişsel fonksiyonları da olumlu yönde modüle edebilmektedir. Doz optimizasyonunun büyük önem taşıdığı bu bulgular, gelecekte yapılacak daha geniş kapsamlı mekanistik ve klinik çalışmalara temel oluşturabilecek niteliktedir.

Bu çalışmada, deneysel peritoneal adezyon modeli oluşturulan sıçanlarda sistemik etkilerin karaciğer, böbrek ve testis dokuları üzerindeki histopatolojik yansımaları incelenmiştir. Bulgular, uygulanan tedavi protokollerinin organ düzeyindeki etkilerini kıyaslamaya imkân tanımaktadır.

Karaciğer dokusunda, kontrol ve salin gruplarında v. centralis'lerde belirgin hiperemi ve hücrel dejenerasyon saptanırken, venom uygulanan gruplarda hiperemik yanıtın ortadan kalktığı ve yalnızca hücrel düzeyde sınırlı dejenerasyonun sürdüğü görülmüştür. Bu sonuç, venomun damar yapıları üzerindeki inflamatuvar etkileri baskılayıcı bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. CHA uygulaması ise yalnızca sınırlı koruyuculuk sağlamıştır.

Böbrek dokusu incelendiğinde, kontrol ve salin gruplarında hem vasküler hem de glomerüler düzeyde yaygın hasar izlenmiştir. İntersitisyel hemoraji, MNH infiltrasyonu ve damar hiperemisi bu gruplarda belirgindir. Venom uygulanan gruplarda ise bu lezyonların büyük oranda ortadan kalktığı, sadece glomerüler düzeyde genişleme gibi minimal bulguların devam ettiği görülmüştür. Mononükleer hücre infiltrasyonunun yalnızca Venom 25 grubunda gözlenmesi, inflamatuvar yanıtın doza bağlı olarak baskılanabileceğini düşündürmektedir. MNH infiltrasyonu, başlıca lenfosit ve makrofajlardan oluşan kronik inflamasyonun göstergesidir ve bu hücrelerin azlığı, venomun antiinflamatuvar etkisini desteklemektedir.

Testis dokusundaki bulgular incelendiğinde, salin ve kontrol gruplarında spermatogenezi olumsuz etkileyen değişikliklerin (vakuolizasyon ve spermatozoit azlığı) mevcut olduğu, buna karşın venom uygulanan hayvanlarda bu tür bir hasarın izlenmediği dikkat çekmektedir. Bu durum, venomun testiküler dokuyu koruyucu veya en azından toksik olmayan bir profile sahip olduğunu düşündürmektedir. CHA grubunda spermatozoit azlığı sürerken, morfolojik koruma gözlemlenememiştir.

Sonuç olarak, uygulanan venomun özellikle böbrek ve testis dokularında belirgin bir koruyucu potansiyele sahip olduğu, karaciğerde ise vasküler düzeyde inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Bu etkilerin hem antiinflamatuvar hem de muhtemel antioksidan mekanizmalarla ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan peritoneal adezyon modelinde uygulanan farklı tedavi protokollerinin yalnızca makroskopik ve biyokimyasal düzeyde değil, aynı zamanda karaciğer, böbrek ve testis gibi hedef organlardaki histopatolojik etkileri de değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle 0,25 mg/kg dozunda uygulanan bal arısı zehrinin postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde çok yönlü terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

Histopatolojik değerlendirmeler, venom uygulamasının karaciğer dokusunda damar düzeyinde inflamatuvar yanıtı belirgin şekilde baskıladığını, hepatositlerdeki dejeneratif bulguların ise sınırlı düzeyde kaldığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, böbrek dokusunda kontrol ve salin gruplarında yaygın vasküler hasar, intersitisyel hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonları izlenirken; venom uygulanan gruplarda bu lezyonların büyük ölçüde ortadan kalktığı ve inflamatuvar yanıtın özellikle düşük dozda (0,25 mg/kg) minimal düzeyde kaldığı görülmüştür. Testis dokusu özelinde ise venom uygulaması, spermatogenezi olumsuz etkileyen vakuolizasyon ve spermatozoit kaybı gibi patolojilerin engellenmesinde etkili olmuş; bu da arı zehrinin testiküler doku üzerinde toksik olmayan veya koruyucu bir profil sergileyebileceğini düşündürmüştür.

Makroskopik adezyon skorlarının azalması, oksidatif stres belirteçlerinin normalize olması ve bilişsel performanstaki iyileşmeler ile birlikte değerlendirildiğinde, arı zehrinin düşük dozlarda hem sistemik hem de lokal etkileri bakımından terapötik fayda sağladığı görülmektedir. Öte yandan, 0,50 mg/kg dozundaki venom uygulamasının deney hayvanlarında yüksek mortaliteye yol açması, arı zehrinin doza bağlı toksisitesinin göz ardı edilemeyeceğini ortaya koymaktadır.

Bu kapsamda, arı zehri gibi doğal biyoaktif ajanların postoperatif adezyonların önlenmesinde farmakolojik bir seçenek olarak değerlendirilebilmesi için, öncelikle güvenli ve etkili doz aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda daha kapsamlı toksikolojik, farmakodinamik ve farmakokinetik analizlerin yapılması önem arz etmektedir. Ayrıca, bu bulguların farklı türlerde ve uzun dönemli deneysel modellerde doğrulanması, prelinik bulgulardan klinik uygulamalara geçiş sürecinde bilimsel temeli güçlendirecektir.

Sonuç olarak, 0,25 mg/kg dozundaki arı zehiri uygulamasının peritoneal adezyonların önlenmesinde umut vadeden bir ajan olabileceği; ancak güvenlik profili açısından dikkatli ve titiz doz optimizasyonlarının elzem olduğu kanaatine varılmıştır. Doğal kaynaklı ajanların, cerrahi sonrası komplikasyonların önlenmesinde farmakolojik ve biyomateryal temelli modern yaklaşımlarla birlikte değerlendirilmesi, multidisipliner yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.



6. KAYNAKLAR

- Altıntaş, L., Bektaş, N. (2019). Apiterapi: 1. Arı Zehri. *Uludağ Bee Journal*, 19(1): 82-95.
- Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E., Britti, D. (2023). Therapeutic Use of Bee venom and potential applications in veterinary medicine. *Vet Sci*, 10(2): 119.
- Beutler, E. (1969). Effect of flavin compounds on glutathione reductase activity: in vivo and in vitro studies. *J Clin Invest*, 48(10): 1957-1966.
- Bogdanov, S. (2016). Biological and therapeutic properties of bee venom. The Bee Venom Book, Chapter 2.
- Catena, F., Di Saverio, S., Coccolini, F., Ansaloni, L., De Simone, B., Sartelli, M., Van Goor, H. (2016). Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. *World J Gastrointest Surg*, 8(3): 222.
- Cheong, Y. C., Laird, S. M., Li, T. C., Shelton, J. B., Ledger, W. L., Cooke, I. D. (2001). Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*, 7(6): 556-566.
- Coccolini, F., Ansaloni, L., Manfredi, R., Campanati, L., Poiasina, E., Bertoli, P., Capponi, M. G., Sartelli, M., Saverio, S. Di, Cucchi, M. (2013). Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World Journal of Emergency Surgery*, 8: 1-5.
- Crane, E. (1990). Bees and beekeeping: science, practice and world resources., Heinemann Newnes.
- Denk, B., Fidan, A. F. (2021). Effects of honeybee (*apis mellifera*) venom on redox balance, biochemical and hematological profile in diabetic rats: A preliminary study. *Turk J Vet Anim Sci*, 45(2): 257-265.
- Derebaşı, E., Canbakal, E. (2009). Arı zehirinin kimyasal yapısı ve tıbbi çalışmalarda kullanımı. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 1(2): 32-34.
- DiZerega, G. S., Campeau, J. D. (2001). Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update*, 7(6): 547-555.
- Draper, H. H., Hadley, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. İçinde: *Methods in enzymology* Elsevier. ss. 421-431.
- Engel, M. S. (1999). The taxonomy of recent and fossil honey bees (Hymenoptera: Apidae; Apis).
- FAO, 2025, <https://www.fao.org/sustainable-development-goals-helpdesk/transform/events/en>, 29.05.2025
- Farook, U. Bin, Dar, S. A., Arif, U., Javid, R., Khaliq, N., Singh, R., Pandit, B. A. (2024). Bee venom: composition and therapeutic potential. *Honey Bees, Beekeeping and Bee Products*: 189-202.
- Gibbs, D. M. H., Muirhead, I. F. (1998). The economic value and environmental impact of the Australian beekeeping industry. A report prepared for the Australian Beekeeping Industry, 30.
- Harris, E. S., Morgan, R. F., Rodeheaver, G. T. (1995). Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery*, 117(6): 663-669.

- Hider, R. C. (1988). Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour*, 12(2): 60-65.
- Hwang, D. S., Kim, S. K., Bae, H. (2015). Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases. *Toxins (Basel)*, 7(7): 2413-2421.
- İnt. Kyn. 1, <https://www.destatis.de/EN/Themes/Countries-Regions/International-Statistics/Data-Topic/AgricultureForestryFisheries/Bees.html>, 29.05.2025
- İnt. Kyn. 2, <https://www.maximizemarketresearch.com/>, 29.05.2025
- Jang, I. S., Nakamura, M. (2025). Pregnenolone sulfate potentiates tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels to increase the excitability of dorsal afferent neurons in rats. *J Headache Pain*, 26(1): 42.
- Kamel, R. M. (2010). Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 150(2): 111-118.
- Karahan, Ş., Özbakır, G. Ö. (2020). Güneydoğu Anadolu’da arıcılık faaliyetlerinin ve bal tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 7(4): 1148-1158.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping., Food & Agriculture Org.
- Kwon, Y., Lee, J. D., Lee H., Han, H., Mar, W., Kang, S., Beitz, A. J., Lee, J. H. (2001). Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*, 90(3): 271-280.
- Liakakos, T., Thomakos, N., Fine, P. M., Derveniz, C., Young, R. L. (2001). Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance: recent advances in prevention and management. *Dig Surg*, 18(4): 260-273.
- Nair, S. K., Bhat, I. K., Aurora, A. L. (1974). Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Archives of surgery*, 108(6): 849-853.
- Nam, S., Ko, E., Park, S., Ko, S., Jun, C., Shin, M. K., Hong, M.C., Bae, H. (2005). Bee venom modulates murine Th1/Th2 lineage development. *Int Immunopharmacol*, 5(9): 1406-1414.
- Nipate, S. S., Bhandarkar, A. A. (2020). Anti-inflammatory, antinociceptive and antiarthritic potential of apis cerana indica bee venom by reducing pain and degeneration of articular cartilage in adjuvant and collagen induced rat models of arthritis. *Journal of Orthopedics and Muscular System*, 3(1): 1009.
- Ozmen, I., Gunal, Y. D., Atasoy, P., Kisa, U., Yorubulut, S., Aslan, M. K., Boybeyi-Turer, O. (2020). The effect of extractum cepae, heparin sodium, and allantoin in experimental peritoneal adhesion. *Indian Journal of Surgery*, 82: 892-898.
- Bansal, P., Verma, D., Singh Tamber, S., & Sharma, R. (2023). An update on pathogenesis of inflammatory disorders with its management. *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*, 2(2), rqad011.
- Pareek, A., Mehlaawat, K., Tripathi, K., Pareek, A., Chaudhary, S., Ratan, Y., Apostolopoulos, V., Chuturgoon, A. (2024). Melittin as a therapeutic agent for rheumatoid arthritis: mechanistic insights, advanced delivery systems, and future perspectives. *Front Immunol*, 15: 1510693.
- Price, J. H., Hillman, K. S., Toral, M. E., Newell, S. (1983). The public’s perceptions and misperceptions of arthritis. *Arthritis Rheum*, 26(8): 1023-1028.

- Rajizadeh, M. A., Aminizadeh, A. H., Esmaeilpour, K., Bejeshk, M. A., Sadeghi, A., Salimi, F. (2023). Investigating the effects of *Citrullus colocynthis* on cognitive performance and anxiety-like behaviors in STZ-induced diabetic rats. *International Journal of Neuroscience*, 133(4): 343-355.
- Rocca, A., Aprea, G., Surfaro, G., Amato, M., Giuliani, A., Paccone, M., Salzano, A., Russo, A., Tafuri, D., Amato, B. (2016). Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: a review of the literature. *Open Medicine*, 11(1): 106-114.
- Samanci, T., Kekeçoğlu, M. (2019). Comparison Of Commercial And Anatolian Bee Venom In Terms Of Chemical Composition. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 19(1): 61-68.
- Samel, M., Vija, H., Kurvet, I., Künnis-Beres, K., Trummal, K., Subbi, J., Kahru, A., Siigur, J. (2013). Interactions of PLA2-s from *Vipera lebetina*, *Vipera berus berus* and *Naja naja oxiana* venom with platelets, bacterial and cancer cells. *Toxins (Basel)*, 5(2): 203-223.
- Son, D. J., Kang, J., Kim, T. J., Song, H., Sung, K., Son, D. J. (2007). Melittin , A Major Bioactive Component of Bee Venom Toxin, Inhibits PDGF Receptor Beta- tyrosine Phosphorylation and Downstream Intracellular Signal Transduction in Rat Aortic Vascular Smooth Muscle Cells Melittin, A Major Bioactive Component of Bee Ven. 7394(September 2017).
- Stevanović, J., Glavinić, U., Ristanić, M., Erjavec, V., Denk, B., Dolašević, S., Stanimirović, Z. (2024). Bee-inspired healing: apitherapy in veterinary medicine for maintenance and improvement animal health and well-being. *Pharmaceuticals*, 17(8): 1050.
- Šumar, K., Mirjanić, G., Biber, L. (2022). Influence of the Honeybee Colony Strength on Collecting Bee Venom by Electro Stimulation Method. İçinde: Scientific-Expert Conference of Agriculture and Food Industry Springer. ss. 163-170.
- Ten Broek, R. P. G., Issa, Y., van Santbrink, E. J. P., Bouvy, N. D., Kruitwagen, R. F. P. M., Jeekel, J., Bakkum, E. A., Rovers, M. M., van Goor, H. (2013). Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *Bmj*, 347.
- Teo, Z. Y., Senthilkumar, S. D., Srinivasan, D. K. (2025). Nanotechnology-Based Therapies for Preventing Post-Surgical Adhesions. *Pharmaceutics*, 17(3): 389.
- Varanda, E. A., Tavares, D. C. (1998). Radioprotection: mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 4: 5-21.
- Viglietta, V., Baecher-Allan, C., Weiner, H. L., Hafler, D. A. (2004). Loss of functional suppression by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*, 199(7): 971-979.
- Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., da Silva Honorio, M., Sartori, A. A., Matucci, R. H., Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine plus*, 2(2): 100239.
- Woessner, Jr J. F. (1961). The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys*, 93(2): 440-447.
- Ye, M., Chung, H.-S., Lee, C., Yoon, M. S., Yu, A. R., Kim, J. S., Hwang, D.-S., Shim, I., Bae, H. (2016). Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 13(1): 1-12.

7. EKLER

EK 1: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



ÖZGEÇMİŞ

