

BAL ARISI ZEHİRİNİN TAMAMLAYICI TIPTAKİ GÜNCEL YERİ

CURRENT PLACE OF BEE VENOM THERAPY IN COMPLEMENTARY MEDICINE

İbrahim TEKEOĞLU¹, Mehmet AKDOĞAN²

¹ Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, SAKARYA

² Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, SAKARYA

Özet

Sakarya Bölgesinde 1000'den fazla arı kolonisi olmasına rağmen hiç arı zehiri üretilmemektedir. Tedavi amacıyla dışarıdan yüksek fiyatla satın alınmaktadır. Bu çalışmanın amacı ülkemizde de arı zehirinin üretilmesi ve sağlık alanında kullanılmasına farkındalık oluşturmaktır. Yakın zamanda Sağlık Bakanlığımız Apiterapi konusunda yönetmelik yayınlamıştır.

Arı zehiri artrit tedavisinde ilk doğal tedavilerden kabul edilebilir. Arı zehirinin modern tedavide kullanımı Birinci Dünya Harbinden sonra Avrupa ve Amerika hekimlerinin çabasıyla başlamıştır. Apiterapi olarak bilinen arı zehiri tedavisi multipl skleroz, kronik inflamatuvar hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, kanser, cilt hastalığı ve kas-iskelet sistemi ağrıları gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır.

Arı zehirinin tedavisel aktivitesi yapısındaki ana komponentler olan mellitin, mast hücre degranüle edici peptid, histamin deriveleri ve adolapine bağlanabilir.

Mevcut verilerin ışığında arı zehiri ve komponentleri ülkemizde de üretilerek profilaksi ya da modern tıbbi tamamlayıcı olarak kullanıma sunulabilir.

Anahtar kelimeler: Arı zehiri; Apiterapi; Arı zehiri içeriği; Arı zehiri üretimi

Abstract

Since there are more than ten thousand bee colony in Sakarya District, production of bee venom has not been considered in any conditions. Bee venom for treatment is purchased from foreign markets in very high costs. The purpose of this work is to stimulate the production of bee venom and usage in the health problems. Recently the Ministry of Health of Turkey has made regulations on Apitherapy.

The therapeutic activity of bee sting is probably one of the first natural cure for arthritis. Modern use of bee venom was popularized through the efforts of physicians in the United states and Europe after the First World War. Bee venom known as "Apitherapy" has been used for treatment of multiple sclerosis, chronic inflammatory process, infectious disease, cancer, skin disease and musculoskeletal pain conditions.

The therapeutic activity of bee venom can be attributed to the substances such as mellitin, mast cell degranulation peptides, histamine derivatives and adolapin that are the main components of bee venom.

In the light of current evidence, bee venom and it's components can be produced and purified in our country and can be used in prophylactic treatment or complementary to the orthodox medicine.

Key words: Bee venom; Apitherapy; Bee venom components; Bee venom production

Genel Bilgiler ve Amaç

Arı zehirinin tıbbi amaçlarla kullanılması anlamına gelen Apiterapinin geçmişi, Hipokrat ve Galen dönemine dek uzanmaktadır. Arı zehirinin tedavi amaçlı kullanımına dair ilk yayınlar 1864'de yapılmıştır. Arı zehirinin bazı romatizmal hastalıklara ve özellikle artrit denilen inflamatuvar eklem romatizmalarına, klinikte sıkça rastlanan otoimmün bozukluklardaki terapötik etkisinden söz edilmektedir. Almanya, Amerika, Kanada'da bazı arı çiftlikleri yalnız arı zehri elde etmek için kurulmuştur (1).

Tansiyon, nevroz, astım ve siyatik gibi bazı hastalıklara da çok iyi geldiği anlaşılan ve yurt dışında tıpta geniş miktarda kullanılan arı zehrinin Türkiye'de maalesef profesyonel ve kayda değer düzeyde ne üretimi nede tüketimi vardır. Almanya'da Forapin, Avusturya'da İmini, Bulgaristan'da Nevopalin, Rusya'da Apitri ve Fransa'da Apikon isimli arı zehirinin romatizma ağrılarında ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir.

Arı zehri, işçi arıların vücudunda bulunan bir glandan salgılanan maddedir. Arı zehri enzimler, proteinler ve amino asitlerden oluşan kompleks bir yapıdan oluşur. Suda çözünebilir özelliktedir. Hava ile temas ettiğinde opak gri-beyaz kristaller şekline dönüşür, yapısında 18 biyoaktif molekül yer almaktadır ve bunlar başlıca üç ana grupta toplanmaktadır:

- 1- Peptid grubu maddeler: Mellitin, Apamin, Mast Hücre Degranüle Edici (MHDE) peptid.
- 2- Enzim grubu maddeler: Hyaluronidaz.
- 3- Non peptid maddeler: Glukoz ve fruktoz

Tablo 1. Arı zehirinin tedavi amaçlı kullanıldığı bazı hastalıklar

Otoimmün hastalıklar	Multipl skleroz
Fizik tedavi-Romatoloji	Sistemik Lupus Eritematozus
	Skleroderma
	Artralji ve Gut artriti
	Romatoid artrit
	Bursit
Nörolojik bozukluklar	Fibrozit, fibromiyalji
	MS Hastalığı
	Kronik ağrılar
	Alzheimer
Kardiyovasküler sistem ile ilgili bozukluklar	Migren
	Hipertansiyon
Jinekolojik sorunlar	Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiler
	Premenstruel sendrom
Ürolojik sorunlar	Empotans
Psikiyatrik bozukluklar	Depresyon
Dermatolojik sorunlar	Skar dokuları
	Kronik ülser lezyonları
Göğüs hastalıkları	Bronşial astım
KBB hastalıkları	İşitme Kayıpları

Apiterapi tedavileri bugün başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. American Apitherapy Society eğitim amaçlı düzenli kurs ve kongreler düzenlemektedir.

Başlıca kullanıldığı alanlar; sinir sistemini tutan nörolojik hastalıklar (multipl skleroz), romatizmal ağrılar (romatoid artrit, osteoartrit), cilt hastalıkları (psoriasis-sedef hastalığı, egzama, siğiller), ağrı tedavisinde (serebrovasküler olay sonrası santral ağrı), HIV gibi bulaşıcı venereal hastalıklarda immün sistemi düzenler ve artırır. Sağlık Bakanlığımız 2014 yılında yayınladığı "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları" Yönetmeliği'nde Apiterapiye yer vermiştir (2).

Hegazi ve ark. (3) tarafından yapılan bir çalışmada arı zehiri, propolis ve diğer tedavi edici ajanlar sedef hastalarında uygulanmıştır. Bu tedavilerde arı zehiri uygulanan sedef hastalarında cilt bulgularında anlamlı düzelme saptanmıştır.

Kwon ve ark. (4) tarafından yapılan bir başka çalışmada arı zehirinin suda eriyen formu romatoid artrit modellerinde uygulanmıştır. Bu çalışmada bir gruba arı zehirinin suda eriyen formu (SEF) diğer gruba arı zehirinin asetile formu (AEF) uygulanmıştır. Subkutan SEF uygulaması (0,9 mg/kg/gün) artritte eklem bulgularını ve gelişen radyolojik hasarı dramatik bir şekilde baskılamıştır.

AEF formunun uygulaması (0.05 mg/kg/gün) yapılan grupta ise herhangi bir klinik iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarının gösterdiğine göre arı zehirinin suda eriyen formu (SEF) klinik olarak anti-inflamatuvar ve anti-nosiseptif atkiye sahiptir.

Lee ve ark. (5) bir literatür analizinde arı zehirinin eklem ve kas ağrılarında, romatizmal ağrılarda ve eklem çevresine yapıldığında etkin olduğu sonucuna varmıştır.

Kim ve ark. (6) tarafından yapılan bir başka çalışmada osteoartrit rat modellerinde arı zehirinin kondrositler üzerine etkisi gözlenmiş ve arı zehirinin kıkırdak degradasyonunu önlediği tespit edilmiştir. Bu inflamatuvar üzerine etkisini sitokinlerden TNF-a ve IL-6'yı baskılayarak yaptığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak

arı zehirinin anti inflamatuvar etkisi ile kıkırdak hücresi fonksiyonunu düzelttiği ve hücre yenilenmesini desteklediğini rapor etmişlerdir.

Kim ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada tedavi dozu incelenmiştir. Bilimsel çalışmaların ışığında bu makalede arı zehirinin (BV, *Apis mellifera*) suda eriyen iki formunun (> 20 kDa : BVAF1 ve < 10 kDa : BVAF3) antinosiseptif (ağrı kesici) ve anti romatizmal etkileri olduğu vurgulanmıştır.

Bir diğer çalışmada arı zehiri enjeksiyonlarının romatoid artrit, multipl skleroz, lupus, bel ağrısı, siyatik ağrısı, tenisçi dirseği ve diğer yumuşak doku romatizmalarında kullanılabileceğini bildirmektedir. Aynı çalışmacı median etkin dozun (ED₅₀) yetişkinler için 2,8 mg/kg olduğunu ve bunun da 560 arı iğnesine (her bir arı iğnesi 0,3 mg zehir içerir) tekabül ettiğini ifade etmiştir (8).

Ham zehir arı kovanının giriş deliğine yerleştirilen elektrikli aygıtlarla kovan başına 8-10 arı kayıpla ham arı zehiri elde edilmektedir. Diğer bir yöntemde arıların zehir bezesi alınıp, kurutulmuş toz haline getirilmektedir. Bu yöntemde zehir içinde polen, bal kontaminasyonu yüksek oranda olmakta ve kovadaki arılar fazlaca zarar görmektedir.

Bir arı 0,15 veya 0,3 mg zehir verir. Bir gr kuru toz zehir 20 kovandan iki saatte elde etmek mümkündür. İnsana tedavide bir seansta 1 mg zehir verildiğinde 1 gr zehir 1000 seans kullanılabilir. Ya da 1 gr zehir 1000 cc. % 0,9 serum fizyolojik içerisinde çözülsün 1 cc.de 1 mg arı zehiri içerir. Bu da insülin enjektöründe bir diziyemine 0,1 mg olarak enjekte edilebilir (Botoks tipi tedavilerde) 1 cc (1 mg arı zehiri içerir) on noktaya intradermal enjekte edilebilir. Flakon tarzı üretimde: Her flakonda 1 mg kuru kristalize zehir olacak ve 1 cc ampul sulandırıcısı bulunacaktır.

Ampul tarzı üretimde: Bir litre serum içinde çözülmüş 1 gr kuru (dried) zehir çözeltisi 1 cc.de 1 mg zehir içerecek şekilde 1 cc.lik 1000 ampule doldurulabilir. Bu ampul insülin enjektöründe bir diziyemi 0,1 mg olarak doze edilerek verilebilir. Bununla ilgili ABD ye kayıtlı bir patent müracaatı mevcuttur (10).

Tablo 2: Arı zehiri bileşenleri ve tıroapetik etkileri (9)

Komponent % Oranı	ETKİ	TOKSİK DOZ **mg/ kg
Melittin <i>Biyolojik ve terapötik aktif peptid</i> 50-55 %	Ana biyolojik aktif komponentidir Membran aktif: membranların yüzey gerilimini azaltır, Çok küçük dozlarda antiinflamatuvar; Düz kasları uyarır; kan basıncını düşürüp ve kan sirkülasyonunu artırarak kapiller permeabiliteyi artırır, kan koagülasyonunu azaltır, immunosüpresif ve immün stimülan, Radyoaktiviteye karşı koruyucu, Merkezi sinir sistemini etkiler, Antikanser, antibakteriyel, antiviral YÜKSEK DOZLARDA HEMOLİTİK ve İNFLAMATUVAR	4
Fosfolipaz A <i>Enzimleri hidrolize eden fosfolipidlerdir</i> % 10-12	Fosfolipidleri yıkar, kan hücreleri membranlarını çözer; kan koagülasyonunu ve kan basıncını azaltır, prion peptidlerinin neden olduğu nöronal hücre ölümünü engeller. İNFLAMASYONU ARTIRIR, GÜÇLÜ ALLERJEN, EN ZARARLI ETKİLİ KOMPONENT	7.5
Fosfolipaz B <i>Toksik lizolesetini temizler</i> % 1	Detoks etkili	
Hyaluronidaz <i>Doku hiyalüronik asidini katalize eder</i> % 1-2	Proteinleri hidrolize ederek arı zehirinin dokular içine penetrasyonunu kolaylaştırır. Kan damarlarını dilate ederek ve permeabilitesini artırarak kan basıncını düşürür, ALLERJENİK	0
Apamin <i>Biyolojik ve terapötik aktif peptid</i> % 2-3	Antiinflamatuvar: kortizonun salınımı artırır, antiserotonin etkili. Savunma kapasitesini artırır: İmmünosupresör, çok küçük dozlarda merkezi sinir sistemi etkili. YÜKSEK DOZDA NÖROTOKSİK	4

MCD <i>Mast hücre</i> <i>degranule eden peptid</i> % 2-3	Mast hücrelerini lizise uğratarak histamin, serotonin ve heparin salgılanır. Mellitin benzeri etkisi ile Kapiller permeabiliteyi artırır Anti inflamatuvar Merkezi sinir sistemini uyarır.	40
Adolapin <i>Biyolojik aktif</i> <i>peptid</i> % 1	Siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi spesifik beyin enzimlerini inhibe eder. İnflamasyonu azaltır; Antiromatik, ağrıyı azaltır, antipiretik. Eritrositlerin agregasyonunu inhibe eder. Göreceli olarak toksisitesi düşüktür.	
Proteaz-Inhibitörleri <i>Biyolojik aktif</i> <i>peptid</i> %3-4	Tripsin, kimotripsin, plasmin, trombin gibi proteazların aktivitesini anhibe ederek inflamasyonu baskılar, anti-romatik DÜŞÜK TOKSİSİTE	
Secapin, tertiapin, kardiopep, minimin, procamin %3-5	Arı zehirinin içindeki peptidlerin fizyolojik etkileri tam aydınlatılmamıştır. Antiradyasyon etkisi Kardiopep antiaritmik etki gösterir.	
Histamin <i>Nörotransmitter</i> %0.7-1.5	Kan damarlarını dilate ederek, kapiller permeabiliteyi artırarak, kan dolaşımını hızlandırır; Düz kasları stimüle eder. ALLERJENİK	
Dopamin, Noradrenalin <i>Nörotransmitter</i> %0.2-1.5	Bu derece düşük konsantrasyonları memelilerde ve insanlarda bir fizyolojik etki yaratmaz ama invertebrallarda injekte edildiğinde aktiftir.	
Alarm feromonları %4-8	Kompleks eterler, arı kolonisinin alarme olmasını ve savunmaya geçmesini sağlamaktadır.	

** Potensiyel toksik etkileri rat modellerinde ölçülmüştür

Ülkemizde arı zehiri üretim çalışmaları kapsamında Tekeoğlu İ. (11) tarafından standart doz Kafkas arısı zehiri üretiminin Patent Tescili müracaatı yapılmıştır. Bu patent çalışmasının amacı Türkiye’de en çok tanınan yerli ırk olan Kafkas arısının zehirinin içindeki etken maddeler açısından inceleyip, bunu standart bir doz haline getirip lyofilize ampul içinde tescilli ve patentli olarak araştırmacılar, veteriner tıbbi çevreleri ve tamamlayıcı tıbbin kullanımına sunmaktır.

Arı zehiri uygulamaları çeşitli kremler halinde cilt yüzeyine yapılabilir veya intramüsküler, intralezyonel uygulanabilmektedir. Akupunktur doktorları akupunktur iğnesini zehire batırıp o şekilde noktalara uygulamaktadırlar. Vücuda haricen uygulamasında dokulara penetrasyonu artırmak için elektroforez, sonoforez yöntemleri ile desteklenebilir (12).

Arı zehirinin etkisi homopoetik prensiplere dayandığı ileri sürülmektedir. Örneğin romatoid artrit gibi zaten inflamatuvar olan dokularda ateş, ağrı, şişlik yapan hastalıkta arı zehirin de inflamasyon yapıcı özelliğinden dolayı immün sistemi uyarmak suretiyle hastanın şikayetlerinin zamanla gerilemesini sağlamaktadır.

Arı zehirinin uygulamasını kontrendike olduğu durumlar; atopik bünye, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet olarak vurgulanabilir.

Akdoğan ve Tekeoğlu (13) tarafından yapılan arı zehiri ile ilgili ikinci bir çalışmada ön sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada romatoid artrit geliştirilen ratlarda arı zehiri uygulaması yapılmıştır. Kontrol gruplarına serum fizyolojik uygulanmıştır. Bir grup tedavisiz bırakılmıştır. Bu çalışmada adjuvan aritri geliştirilmiş ratlar üzerinde arı zehirinin diğer etken maddelerle karşılaştırma yapılarak antiromatizmal ve kan sitokin düzeyleri üzerine etkisi araştırılacaktır. İlk verilere göre arı zehiri verilen grupta ratların pençelerinde oluşan artrit bulgularının klinik olarak gerilediği gözlenmiştir.

Apiterapi, zengin Batı toplumlarında sıkça başvuru alan bir tamamlayıcı tedavi yöntemidir. ABD’de çok sayıda multipl skleroz ve romatoid artrit hastası son yıllarda modern farmakolojik tedavinin yanında arı zehiri tedavisine başvurmaktadır. Hasta gruplarını apiterapiye yönlendiren başlıca nedenler; modern

tıbbi uygulamaların yeterince etkili olmaması ve ciddi yan etkiler oluşturması, hastaların bir arayış içine girmesi şeklinde değerlendirilebilir. Ülkemi açısından insan sağlığını ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla bakıldığında; günümüzde arı zehirinin içindeki çok etkili molekülleri ve üst düzeyde hemopoetik etkisi nedeni ile giderek daha fazla kullanıma gireceğini öngörmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kelle İ. Apiterapi. Dicle Tıp Derg 2007, 34(4), 311-315.
2. Sağlık Bakanlığı. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. 27.10. 2014, Sayı : 29158.
3. Hegazi AG, Abd Raboh FA, Ramzy NE, Shaaban DM, Khader DY. Bee venom and propolis as new treatment modality inpatients with localized plaque psoriasis. Int Research J Med and Med Sci 2013; 1(2): 27-33.
4. Kwon YB, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Moon OB, et al. The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. Life Scies 2002, 71(12), 191–204.
5. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Kong JC, Ernst E. Bee Venom Acupuncture for Musculoskeletal Pain: A Review. J Pain 2008, 9(4):289-297.
6. Kim EJ, Kim GY. Regulation of Inflammatory Cytokine Production by Bee Venom in Rat Chondrocytes. Oriental Phy & Pat 2011, 25(1), 132-137.
7. Kim HW, Kwon YB, Ham TW, Roh DH, Yoon SY, Kang SY, et al. General pharmacological profiles of bee venom and its water soluble fractions in rodent models. J Vet Sci 2004, 5(4), 309–318.
8. Ali MAAM. Studies on Bee Venom and Its Medical Uses. International Journal of Advancements in Research & Technology, 2012, 1(2), 1-15.
9. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of antiarthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and

its constituent compounds. Pharm & Therapeutics 2007, 115(2), 246-270.

10. Christopher M. Kim. Patent owner. Standardized bee venom preparation US 8440234 B2; Yayın tarihi 14 May 2013.
11. Tekeoğlu I. Patent tescili başvuru No: 2014/13192.
12. Selçuk M, Dinç H, Karabağ K. Bal arısı zehirinin kimyasal yapısı ve tıptaki yeri. Sözlü sunum. Meslek Yüksek Okulları Öğrenci Sempozyumu. 21-22.10.2010 Düzce Üniversitesi.
13. Akdoğan M, Tekeoğlu İ. Adjuvan artritinde Nigella Sativa, Propolis, Liquidambar, Panax Ginseng özütü ve Arı Zehirinin (Bee Venomun) anti-inflamatuvar etkilerinin araştırılması. BAP proje no 2012-08-00-008.