

## DERLEME / REVIEW

# BAL ARISI (*Apis mellifera*) ZEHRİNİN ETLİK PİLİÇLERDE KULLANIMI

## Using of Honeybee (*Apis mellifera*) Venom in Broiler Breeding

Erva ESER<sup>1\*</sup>, Serkan ERAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale University, Graduation School of Health Science Department of Animal Breeding and Husbandry and Animal Nutrition and Nutritional Diseases. Kırıkkale, TÜRKİYE, Yazışma Yazarı/Corresponding author E-posta: ervaeser@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-9827-6288.

<sup>2</sup>Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Animal Breeding and Husbandry. Kırıkkale, TÜRKİYE, ORCID No: 0000-0002-9549-8694

Geliş Tarihi / Received: 28.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2021

DOI: 10.31467/uluaricilik.1016030

### ÖZ

Çalışmanın amacı, bal arısı (*Apis mellifera*) zehrinin etlik piliçlerde kullanılmasına yönelik çalışmaların sistematik derleme şeklinde incelenmesidir. Apiterapi, arı ürünleri ile alternatif tedavi yöntemi olarak tanımlanabilmektedir. Apiterapide bal, polen, propolis ve arı sütü gibi yaygın olarak bilinen ve besin olarak da tüketilen ürünlerin yanı sıra bal arısı zehri (venom) de kullanılmaktadır. Bal arısı zehri içerdiği peptidler, enzimler ve aktif aminler sayesinde özellikle kanser araştırmalarında sıklıkla incelenen bir madde olup bağışıklık sistemi üzerine önemli etkileri bulunan bir üründür. Bal arısı zehrinin antimikrobiyal ve antioksidan etkileri ile gelişim performansı ve bağışıklık sistemi üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda bal arısı zehri su ve yem katkı maddesi olarak veya kümes içerisine püskürtülerek kullanılmıştır. İçme suyuna eklenen bal arısı zehrinin, gelişim performansını önemli derecede etkilediği, yem katkı maddesi olarak kullanılmasının bağışıklık sistemi ve karaciğer fonksiyonlarına olumlu etkiler sağladığı ve dilüe edilmiş formunun kümes içerisine aerosol yol ile verilmesinin *Salmonella gallinorum*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Parenteral yollar ile uygulanan bal arısı zehri özütü, büyüme gelişme ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etki göstermiştir. Bal arısı zehrinin çeşitli hayvan türlerinde yem katkı maddesi olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Çalışmada, etlik piliç üretiminde bal arısı zehrinin çeşitli yaş dönemlerinde, farklı oranlarda ve farklı yöntemler ile verilmesinin etkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal etki, Bal arısı zehri, Cıvciv gelişimi, Et kalitesi, *Salmonella*

### ABSTRACT

The aim of the study is to examine the studies on the use of honey bee venom (*Apis mellifera*) in broiler chickens in the form of a systematic review. Apitherapy can be defined as an alternative treatment method using bee products. Bee venom (apitoxin) is used in apitherapy as well as commonly known and consumed products such as honey, pollen, propolis and royal jelly. Thanks to the peptides, enzymes and active amines it contains, bee venom is a substance that is frequently studied in cancer research and a product that has important effects on the immune system. Several studies have been conducted on the antimicrobial and antioxidant effects of bee venom, as well as its effects on developmental performance. In the studies, honey bee venom was used as a water and feed additive or by spraying in the hive. Honey bee venom added to drinking water was reported to significantly affect growth performance, its use as a feed additive had beneficial effects on immune system and liver functions, and its diluted form was effective against *Salmonella gallinorum* when sprayed into the pen by aerosol. Administration of honey bee venom extract to day-old chicks has a positive effect on growth, development and immune system. Studies on the use of honey bee venom as a feed additive in different animal species are also continuing. In this study, the effects of adding

honey bee venom at different ages, in different ratios and in different ways in broiler production were investigated.

**Keywords:** Antimicrobial effects, Honey bee venom, Chicken development, Meat quality, *Salmonella*

### EXTENDED SUMMARY

**Goals:** The aim of this study is to investigate the use of honey bee venom (*Apis mellifera*) in chicken farming. For this purpose, studies in which bee venom was used in broiler farming between 2010-2021 were searched in the Google Scholar database using the terms apitherapy, bee venom, honey bee venom, bee venom and broiler, considering the PRISMA 2020 guideline. 23 of the 58 studies and publications found in the search were included in the scope of the study using the PRISMA 2020 chart guideline. Apitoxin (honey bee venom) is produced and stored in the venom sac in the abdominal cavity of female bees. Production reaches its maximum at 16-19 days of age, but according to some studies as early as 12 days. With age, a change in apitoxin content is observed, but production continues. (Selçuk et al. 2010; Bogdanov 2011; Aydın et al. 2017; Sorgucu 2019; Tanuğur Samanç and Kekeçoğlu, 2021). In the study, the chemical structure of bee venom (apitoxin) used in apitherapy was also investigated, and in this way, information about the composition of apitoxin was provided. Bee venom (apitoxin) is a yellowish, bitter-tasting substance that crystallizes on contact with air (Şahinler et al. 2019). More than half of its chemical structure consists of melittin, a peptide. Melittin has radioprotective, anti-inflammatory, antifungal, antiviral, antibacterial, and antitumor effects (Rady et al. 2017; Socarras et al. 2017; Bogdanov 2020). In addition to melittin, apitoxin also contains many organic compounds such as phospholipase A2 and other enzymes, active amines, volatile compounds, and sugars. Apamin, a peptide from the constituents, is reported to have an anti-inflammatory effect by stimulating the release of cortisone, and also act on cancer cells with its antiseratonic effect (Şahinler et al. 2019). Mast cell degranulation peptide (MCD) inhibits histamine release and has immunosuppressive and nociceptive effects (Bogdanov 2012; Bellik 2015). The enzyme hyaluronidase has detoxifying effects and increases capillary permeability (Bellik 2015; Şahinler et al. 2019).

**Discussion:** Since apitoxin has many such effects, it is successfully used against various cancers, joint and corneal diseases, and various tissue problems

such as mastitis. Apitoxin is recommended as an alternative to the use of antibiotics, which are the main problem in animal products produced for food purposes, especially in broiler production. To this end, Han et al (2010) showed that the addition of apitoxin to drinking water resulted in better performance, antioxidant activity and liver functions in experimental groups. Jung et al. (2013) sprayed apitoxin to disinfect chicken houses to prevent *Salmonella gallinarum* infections and found an increase in antibody formation. Ali and Mohanny (2014) in their study investigated the effects of apitoxin extract injection on developmental performance and immune system of chicks. Significant differences were observed in the experimental groups in terms of feed intake, feed conversion ratio, live weight gain and blood parameters compared to the control group. Kim et al (2018) showed that the addition of purified apitoxin to the diet, its effect on various biological properties and its contribution to growth and animal health. Arteaga et al (2019) studied the effect of apitoxin on strains of *Salmonella* spp. isolated from chickens and found that the formation of biofilms was reduced, while biofilms already formed were highly destroyed. When frozen apitoxin was tested by inovo injection, Khalil et al (2021) obtained better results in hatching performance of hatching eggs compared to control groups. In conclusion, apitoxin can be used as an alternative to antimicrobial pharmacological agents and has positive effects on growth and development.

**Conclusions:** All studies have shown that the use of honey bee venom in broiler production has important benefits. The effects on growth, immune system, especially T-cells, and pathogenic microorganisms are increasing, and increasing antibiotic resistance necessitates the use of alternative antimicrobial agents, which threatens animal health and healthy food production. Thanks to the organic compounds of apitoxin, it seems possible to produce healthy broiler chickens and healthy food without residual or resistance risk. And also the use of apitoxin as a feed additive, aerosol spray, extracts and dried forms in broilers and as a hygienic agent in the food chain promise us a healthy and residue-free risk in the production of broilers and other livestock animals.

### GİRİŞ

Arı; ekosistemde pek çok işlevi olan ve ülkemizde kendisine geniş bir yayılım alanı bulan bir canlıdır. İnsan tüketiminin yanı sıra pek çok arı ürünü hayvan beslemede de aktif olarak kullanılmaktadır. Genellikle yem katkı maddesi olarak değerlendirilen arı ürünlerinin başında polen, propolis, arı sütü ve bal arısı zehri gelmektedir (Sur Arslan v.d. 2017; Topal v.d. 2015). Arı ürünlerinin besin maddesi olarak kullanılmasının yanında tedavi amaçlı kullanımı 6000 yıl öncesi Antik Mısır'a kadar uzanmaktadır (Altıntaş ve Bektaş 2019). Arı ürünleri çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla Romalılar ve Yunanlılar tarafından da yoğun olarak kullanılmıştır. Günümüzde artan antibiyotik kullanımı sonucunda alternatif çözümler aranmaya başlamış ve böylece apiterapi tekrar güncellik kazanmıştır (Çelik ve Aşgun 2016). Apiterapi, arı ürünleri ve başta bal arısı zehrinin çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılması anlamına gelmekte (Bektaş v.d. 2016) ve temelinde homeopatik tedavi prensibine göre değerlendirilmektedir (Atalayoğlu ve Atalayoğlu 2015; Korkmaz ve Korkmaz 2015).

Hayvansal protein eldesi amacıyla hayvanların et verim yönlü yetiştirilmesi, pek çok ıslah çalışmasını da beraberinde getirmiştir. Son elli yılda hızla gelişen etlik piliç ıslahı sonucunda, hibrit hatlar ortaya çıkmış ve 42 günlük yaşta kesime hazır hale gelen piliçler elde edilmiştir. Tavuklarda nesil aralığının kısa olması, üretimlerinin hızlı olmasına, geliştirilen hatlarda ortaya çıkan hibrit vigor durumu da hatların hızlı gelişmesine imkan sağlamıştır. Antibiyotiklerin hayvansal üretimde kullanım amacı sadece tedavi olmayıp; koruyucu hekimlik uygulamaları ile bağışıklık sistemi ve büyüme gelişmenin uyarılmasını da sağlamaktır. Çok düşük dozlarda verilen antibiyotiklerin, büyüme gelişme üzerine etki mekanizmaları tam olarak açıklanamasa da bağırsak mikrobiyası üzerine olumlu etki sağladıkları bilinmektedir (Costa v.d. 2017). Ticari etlik piliç üretiminde sürenin kısa olması, hayvanlarda büyüme ve gelişmenin sağlıklı bir şekilde sağlanması ve çeşitli hastalıklara karşı önlem amacıyla uygulanan antiparaziter uygulamalarının veya antibiyotik ajan kalıntılarının gıda ile insana geçmesi ise çeşitli endişeleri meydana getirmektedir. Bu kaygılar, etlik piliç üretiminde antibiyotik yerine geçebilecek ürünler olan prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler gibi biyolojik ürünlerin kullanımını arttırmıştır. Apiterapi, diğer pek çok türün tedavisinde olduğu gibi antibiyotik alternatifi olarak etlik piliç üretiminde de kullanılmaktadır (Kim v.d. 2018). Bal arısı zehri,

içerdiği çeşitli kimyasal bileşenler sayesinde gelişim üzerine de olumlu etkiler göstermektedir. Antibiyotik etkinliğini, melittin ve fosfolipaz A2'nin sinerjistik çalışarak hücre zarı eritme özelliklerinden almaktadır (Marques Pereira v.d. 2020). Melittin, hücre zarına karşı düşük bir seçiciliğe sahiptir ve gözenek oluşumu süreci yoluyla lipidleri üzerinde güçlü bir şekilde etki eder. Bu süreç, hücre sitoplazmik içeriğinin salınmasına neden olarak hücre lizisine yol açmaktadır (Ostroumov v.d. 2015). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bal arısı zehrinin bu özelliği kanser hücreleri üzerinde denenmiş ve bu hücrelere karşı seçici bir etki geliştirdiği gözlenmiştir. Ayrıca ilgili çalışma bal arısı zehrinin kanserde epigenetik tedavi amacı ile DNA demetilasyon aracı olarak kullanılabileceğini ortaya koyan ilk çalışma olarak görülebilir (Uzuner v.d. 2021). Bal arısı zehrinin hem Gram + hem de Gram – bakteriler üzerinde etkili olduğu, yapılan çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (Jenkins v.d. 2011). Gıda kaynaklı patojen mikroorganizmalardan Gram pozitif *L. monocytogenes*'e ait sekiz ve Gram negatif *S. enteritidis*'e ait elli suşta yapılan bir çalışmada beş farklı bölgeden toplanan bal arısı zehrinin kullanılması ile minimum inhibisyon konsantrasyonu önemli derecede etkilenmiştir (Lamas v.d. 2020). Yapılan diğer çalışmalarda, kovan içerisindeki tüm alanlardan toplanan bal arısı zehir örnekleri benzer antimikrobiyal etki göstermiştir (Hegazi v.d. 2015). Bal arısı zehri ve melittin ilave edilmiş balarısı zehrinin ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada Lyme hastalığının etkeni olan *Borrelia burgdorferi* bakterisinin tüm morfolojik formları üzerinde, hatta antibiyotiğe dirençli eklenmiş biyofilmler üzerinde bile önemli etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Farklı antibiyotiklerin tek başına veya birlikte uygulandığında sınırlı etki göstermeleri, bal arısı zehrinin kullanılabilirliği açısından büyük önem taşımaktadır (Socarras v.d. 2017). Metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) tedavisinde varolan antibiyotiklerin kullanılması sınırlı etki göstermektedir. Bal arısı zehri ve aktif bileşenlerinden melittinin antimikrobiyal etkisi, MRSA oluşturulmuş fareler üzerinde denenmiştir. Çalışmanın sonunda, özellikle melittin uygulanan gruplarda yüksek oranda bakterisidal etki gözlenmiştir (Choi v.d. 2015). MRSA tedavisinde bal arısı zehri ve melittin kullanımının incelediği bir başka çalışmada, oksasilin ile sinerjistik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada enterotoksijenik *S. aureus* suşlarında enterotoksin oluşumunun azalmadığı ancak oksasilin ile kombine edilen bal arısı zehri ve melittinin bakterisidal etkinliği arttırdığı

saptanmıştır (Marques Pereira v.d. 2020).

Bal arısı zehri ve diğer apiterapi yöntemlerinin insanlarda kanser çalışmaları ile çeşitli hayvan türlerinde eklem yangıları, çeşitli kemik hastalıkları, sıcak stresi çalışmaları, mastitis gibi hastalıklar ve durumlarda kullanıldığı bilinmektedir (Topal v.d. 2015; Madras-Majewska v.d. 2015; Sur Arslan v.d. 2017). Bal arısı zehri ana bileşenlerinden biri olan melittinin antikanserojenik etkileri de prelinik çalışmalar ve hayvan deneyleri ile ispatlanmış ancak insanlar üzerinde sitotoksite değerlerinin değişkenliği ve hemolitik aktivitesi nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (Rady v.d. 2017). Prostat kanseri, meme kanseri, hepatoselüler karsinom, akciğer kanseri, melanom ve lösemi gibi pek çok karsinojenik hastalığın tedavisinde bal arısı zehri ve melittin çalışmaları devam etmektedir (Ağan ve Kekeçoğlu 2020). Melittinin antibiyotik etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise yanık lezyonlarında sekonder enfeksiyon olarak gelişen ve antibiyotiğe dirençli *Acinobacter spp.* suşları üzerinde önemli bakteriyostatik ve bakterisidal etkileri gözlenmiştir (Pashei v.d. 2019). Bu çalışmada etlik piliç üretiminde bal arısı zehrinin kullanıldığı çalışmalar ve sonuçları ele alınmıştır.

## METOD

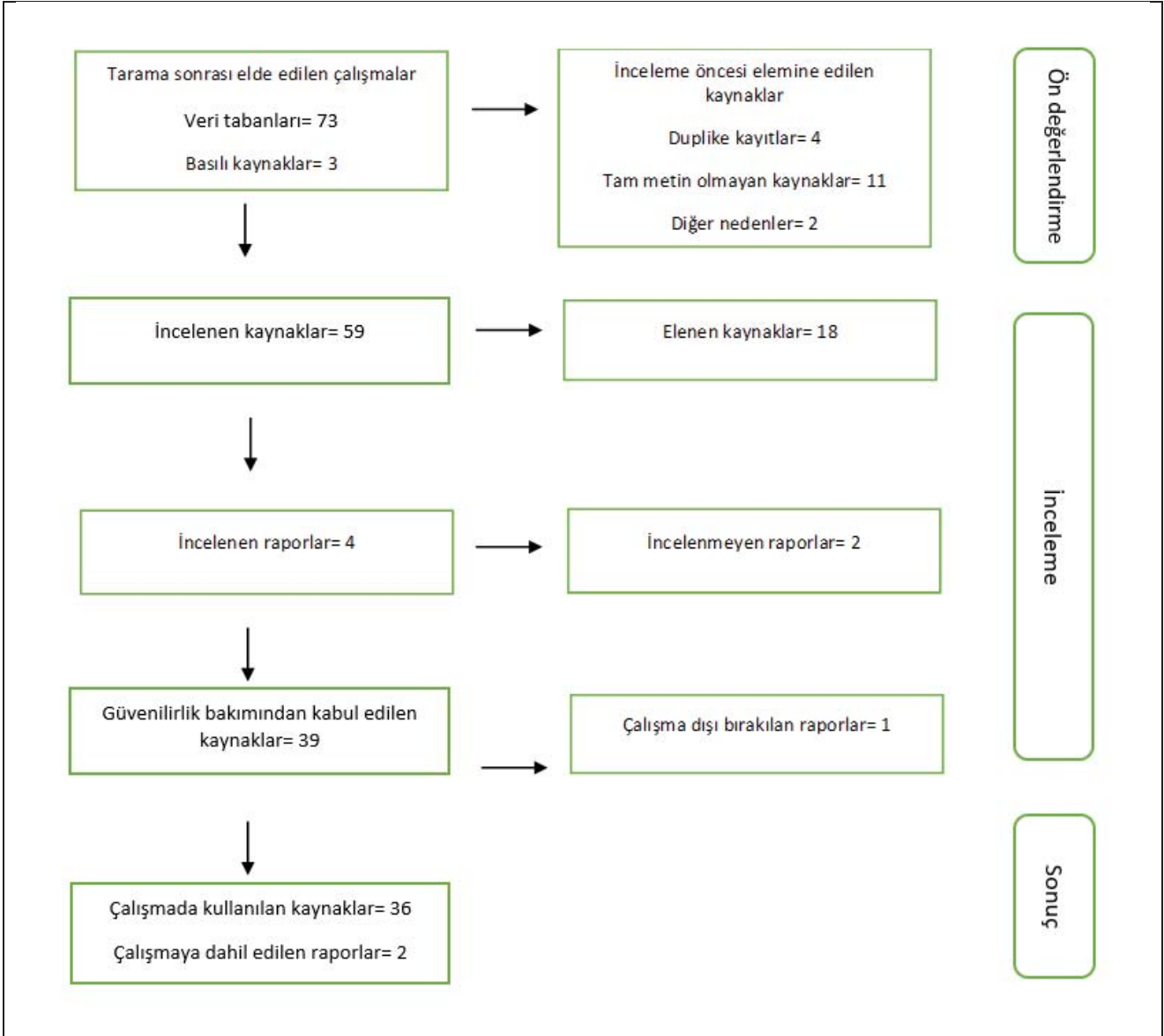
Çalışma, PRISMA 2020 Sistematik Derleme yönergesine göre yapılmış ve çalışmada izlenen yol, Şekil 1'de verilmiştir (Page v.d. 2020). Çalışmada Google Akademik veri tabanı kullanılarak *apiterapi*, *bal arısı zehri*, *etlik piliç*, *melittin*, *honeybee venom*, *bee venom and broiler*, *melittin* anahtar kelimeleri kullanılarak hem Türkçe hem de İngilizce makaleler taranmıştır. Çalışma verileri 2015-2021 yılları arasında taranmış ancak konu ile ilgili öncü çalışmalar olmaları nedeni ile 2010 yılına ait 1, 2011 yılına ait 2 ve 2014 yılına ait 2 çalışma da derlemeye dahil edilmiştir. Anahtar kelime ile aramada elde edilen 73 kaynaktan 4'ü aynı çalışma olmasından, 1'i tam metni olmamasından, 12'si Türkçe veya İngilizce'den başka bir dilde hazırlanmış olmasından kaynaklı tam incelemeye dahil edilmemiş; kalan kaynaklar detaylıca incelendikten sonra 11'i ilgisiz içerik içermesinden ve 7'si çeşitli sebeplerden inceleme dışı bırakılmıştır. Çalışmada ele alınan 38 kaynak 2 kitap bölümü, 3 kongre bildirisi, 2 birlik ve merkez bildirisi, 1 online makale ve 30 yayımlanmış makaleden oluşmaktadır.

## BAL ARISI ZEHİRİ

Bal arısı zehri (venom) apitoksin olarak tanımlanmakta ve dişi arıların (işçi ve kraliçe) karın boşluğundaki zehir bezlerinde üretilip zehir kesesinde depolanmaktadır. Toplam depolanabilen zehir miktarı ortalama 0,3 mg kadardır (Selçuk v.d. 2010; Bogdanov 2011). Bazı çalışmalarda bal arısı zehrinin en yüksek değere 12 günlük yaşta eriştiği ve 20 günlük yaştan sonra üretiminin tamamen bittiği bildirilirken (Bogdanov 2011; Aydın v.d. 2017; Sorucu 2019), son dönem çalışmalarında üretimin 2 günlük yaşta başlayıp maksimum üretim değerine 16-19 günlük yaşta eriştiği ve yaşa bağlı olarak içerik ve miktarın azalarak üretiminin devam ettiği bildirilmektedir (Tanuğur Samanç ve Kekeçoğlu 2021; Çaprazlı ve Kekeçoğlu 2021). Bal arısı zehri fiziksel olarak keskin kokulu, sarımtırak renkte, acı tada sahip olup hava ile teması sonucunda kristalize olabilen bir maddedir (Şahinler v.d. 2019). Farmakolojik olarak aktif bileşikler içeren bal arısı zehrinin kimyasal yapısının yaklaşık %50'si melittindir. Melittin, polipeptit yapısında olup majör peptit olarak tanımlanmakta (Rady v.d. 2017) ve radyoprotektif, antienflamatuvar, antibakteriyel, antifungal ve antitümoral etkileri bulunmaktadır (Rady v.d. 2017; Socarras v.d. 2017). Son yapılan çalışmalarda bal arısı zehri içerisindeki melittin ve fosfolipaz A2 enziminin antiviral etki de gösterdiği saptanmıştır (Bogdanov 2020). Bal arısı zehrinin kimyasal yapısında bulunan peptidler, enzimler, aktif aminler, şekerler, yağ, aminosit ve çeşitli uçucu bileşiklerden oluşup, genel içeriği Tablo 1'de verilmiştir.

Zehir kesesi, arı iğnesine bağlı olup; iğne yardımı ile enjekte edilebilmektedir. Enjekte edilen salgının %88'i su olup toplam salgıda 0,1 mikrogram venom bulunmaktadır (Şahinler v.d. 2019). Bal arısı zehri içerisinde yer alan her bileşiğin ayrı bir etkisi bulunmaktadır. Örneğin peptidlerden biri olan apamin, kortizon salınımını uyararak antienflamatuvar etki göstermektedir. Antiseratonin etkisi de olduğu bilinen bu peptidin kanser hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterdiği düşünülmektedir (Şahinler v.d. 2019). MCD (mast hücre degranülasyon) peptid, immunsupresif ve nosiseptif etki göstermesinin yanında histamin salınımını önlemektedir (Bogdanov 2012; Bellik 2015). Hyolurimidaz enzimi detoksik etki göstermekte ve kılcal damar geçirgenliğini arttırmaktadır. Fosfolipaz A2 enzimi ise öldürücü etki gösterebilmektedir (Bellik 2015; Şahinler v.d. 2019).

## DERLEME / REVIEW



Şekil 1. Sistemik derlemeler için PRISMA 2020 hazırlık diyagramı ([https://estech.shinyapps.io/prisma\\_flowdiagram/](https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/)).

Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram for systematic reviews ([https://estech.shinyapps.io/prisma\\_flowdiagram/](https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/)).

Tablo 1. Bal arısı zehri kimyasal bileşimi (Bogdanov 2011; Sorucu 2019).

Table 1. Chemical composition of bee venom (Bogdanov,2011; Sorucu 2019).

Molekül	Bileşen	% Oran
Peptid	Melittin ve türevleri	50
	Apamin	1-3
	MCD peptid	1-2
	Sekapin	0,5-2
	Tertiapin	0,1
	Adolapin	1
	Proteaz inhibitörleri	0,8
	Prokamin A-B	1-4
	Kardiyopeptin	-
Enzim	Fosfolipaz A2	10-12
	Hyalurolinaz	1-3
	Asit fosfomonesteraz	1
	Lizofosfolipaz	1
	Glikozidaz	0,6
Aktif amin	Histamin	0,6-1,6
	Dopamin	0,13-1
	Norepinefrin	0,1-0,5
Yağ	6-fosfolipidler	-
Aminoasit	Alfaaminoasitler	1
	Aminobutirik asit	0,4
Uçucu bileşikler	-	4-8

Bal arısı zehrinin çeşitli hayvan türlerinde kullanımı ile antimikrobial ve antiviral etkinlikleri kanıtlanmıştır. Lee v.d. (2014), domuzlarda yardımcı T lenfosit tip 1 spesifik immün yanıt üzerine bal arısı zehrinin etkisini inceledikleri çalışmada, bağışıklık sistemi bileşenlerinde ciddi bir olumlu etki elde etmiştir. Benzer şekilde Han v.d. (2009) ineklerde mastitise bal arısı zehrinin etkisini inceledikleri çalışmalarında 12 mg bal arısı zehri verilen ineklerde tedavinin 3. gününde somatik hücre sayısında %55 azalma tespit edilmiştir.

### BAL ARISI ZEHRİNİN ETLİK PİLİÇ ÜRETİMİNDE KULLANILMASI

Gıda kaynaklı patojen mikroorganizmaların antibiyotik direnç geliştirmek ve biyofilm oluşturmak gibi riskleri bulunmaktadır. Benzer şekilde, antibiyotik kalıntıları, çeşitli ilaç alerjilerinin gelişmesine de neden olabilmektedir. Bu durum,

halk sağlığını ciddi anlamda tehdit etmekte, gelişen çeşitli enfeksiyonların kötü sonuçları olabilmektedir. Bu nedenle etlik piliç üretimi gibi hayvansal gıda üretimlerinin tamamında antibiyotik yerine kullanılabilir alternatif kaynak arayışları bulunmaktadır.

Han v.d. (2010) etlik piliç içme suyuna bal arısı zehrinin ilave edilmesinin performans, antioksidan aktivitesi ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisini incelemişlerdir. Denemede bal arısı zehrini 0,5 mg/L ve 1,0 mg/L oranlarında, iki ayrı deneme grubu olarak kullanmışlardır. Deneme toplamda 28 gün sürmüş ve günlük etlik civcivler kullanılmıştır. Denemenin sonucunda canlı ağırlık artışının bal arısı zehri ilave edilen gruplarda istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu; 1,0 mg/L bal arısı zehri ilave edilen grupta ise en yüksek sonuçların alındığı bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonlarında, karaciğer enzimleri ile diğer biyokimyasal parametrelerde ise kontrol grubu ile

## DERLEME / REVIEW

deneme grupları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Antioksidan aktivitesinde ise, benzer şekilde, bal arısı zehri ilave edilen grupta daha yüksek değerler elde edilmiştir.

Jung v.d. (2013), etlik piliç üretiminde *Salmonella gallinarum*'a karşı bal arısı zehrinin bağışıklık sisteminin uyarılması amaçlı kullanımını araştırmıştır. Bu amaçla kümes içerisine %95,7 distile su, %3,5 etanol ve %0,8 proplan glikol ile hazırlanan, 2,1 mg/mL bal arısı zehri içeren karışım hazırlanmıştır. Salmonellosis geçmişi olmayan etlik civcivlerden oluşan denemede, kontrol grubuna sadece etanol ve proplan glikol içeren solüsyon; deneme grubuna ise bal arısı zehri içeren solüsyon aerosol olarak uygulanmıştır. Aerosol uygulanması 3, 9 ve 15. Günlerde 30 ml, 60 ml ve 90 ml olacak şekilde tekrarlanmıştır. Aerosol uygulamaları bittikten sonra civcivler üç alt gruba ayrılmış ve üç ayrı çalışma grubu oluşturulmuştur. İlk grupta formalinle öldürülebilir *S. gallinarum*'a karşı antikor üretiminin değerlendirilmesinde, ikinci grupta öldürücü olmayan bir *S. gallinarum* şusuna karşı geliştirilen bağışıklık tepkisi ve son grupta bakterinin minimum lethal dozuna (LD<sub>25,5</sub> x 10<sup>9</sup> cfu) karşı hayatta kalma ve patolojik değişiklikler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda 3 günlük canlı ağırlık bakımından gruplar arasında bir farklılık gözlenmezken, 23 ve 33. günlerde bal arısı zehrinin aerosol olarak uygulandığı grupta kontrol grubuna oranla önemli derecede farklılık kaydedilmiştir. *S. gallinarum*'a karşı üretilen antikor miktarı önemli derecede artış göstermiştir. Benzer şekilde, bal arısı zehrinin uygulandığı grupta, öldürücü olmayan *S. gallinarum* şusuna karşı T lenfosit oranında tüm deneme boyunca artış gözlenmiştir. Relatif interlökin-18 (IL-18), interferon gama (INF-  $\gamma$ ) mRNA ekspresyonunda, deneme grubunda artış tespit edilmiştir. Son deneme olan ve hayatta kalma değerleri değerlendirilen gruplarda kontrol grubu %75; deneme grubu ise %85 hayatta kalma oranı sergilemiştir. Patolojik değişiklikler ise deneme grubunda kontrol grubuna oranla daha az yoğunlukta gözlenmiştir.

Ali ve Mohanny (2014), bal arısı zehri özütünün günlük etlik piliç civcivlere enjeksiyonu ile gelişim performansı ve bağışıklık sistemi gelişimine etkisini incelemiştir. Denemede biri kontrol olmak üzere toplam dört grup oluşturulmuştur. Denemede 0-3. haftalarda ve 4-6. haftalarda iki ayrı besleme programı uygulanmıştır. Kontrol grubunda yer alan civcivlere haftalık olarak kas içerisine tuzlu su çözeltisi enjekte edilmiş diğer gruplara ise sırası ile

0,5; 1,0 ve 1,5 mg bal arısı zehri özütü yine aynı yöntemle kas içerisine uygulanmıştır. Enjeksiyonlar haftalık yapılmış ve 5. haftada enjeksiyon sonlandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda deneme gruplarında kontrol grubuna oranla 3 haftalık yaşta canlı ağırlığın; 0-3 haftalık dönemde günlük canlı ağırlık artışının ve 4-6 haftalar ile 0-6. haftalar arasında günlük yem tüketiminin önemli derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak 6. hafta canlı ağırlıkta, 4-6 ve 0-6 haftalarda günlük canlı ağırlık artışında ve 0-3 haftalarda yem tüketimi ve yemden yararlanma oranında; hemaglutinin antikor titresi (SRBC), aspartat amino transaminaz (AST) ve alanin amino transaminaz (ALT), serum total protein, albümin, globülin, albümin globülin oranı, kolesterol ile toplam lipidlerde deneme grupları ile kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunamamıştır.

Han v.d. (2016), saflaştırılmış bal arısı zehrinin, ölü etlik piliçlerden izole ettikleri *Cl. perfringens*, *S. thyphimurium* ve *S. Montevideo* üzerine etkilerini incelemiştir. Bu amaçla, agar kuyusu difüzyon metodu, minimum inhibitör konsantrasyon, minimum bakterisidal konsantrasyon ve postantibiyotik etkiler değerlendirilmiştir. Bal arısı zehrinin saflaştırılmış şekilde minimum inhibitör konsantrasyon miktarları, *Cl. perfringens* için 0,85  $\mu$ g/mL *S. thyphimurium* için 0,68  $\mu$ g/mL ve *S. Montevideo* için 0,69  $\mu$ g/mL olup, bakteriyel büyümeyi önemli derecede baskıladığı bildirilmiştir. Minimum bakterisidal aktivite için değerler sırasıyla 3,33  $\mu$ g/mL, 2,66  $\mu$ g/mL ve 2,86  $\mu$ g/mL olarak; postantibiyotik etki ise, sırasıyla, 3,5; 4,0 ve 3,5 saat olarak kaydedilmiştir. Saflaştırılmış arı zehri, 24 saat boyunca pH 1'den pH 8'e kadar arttırılan asidik ortama maruz bırakılmış; maruziyet sonrası melittin içeriği ve antibakteriyel aktivitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Benzer şekilde 15 dakika boyunca ısıtılan saflaştırılmış arı zehrinde 100°C'nin altındaki sıcaklık değerlerinde herhangi bir bozulma meydana gelmediği de bildirilmiştir.

Kim v.d. (2018), etlik piliç rasyonlarına saflaştırılmış bal arısı zehrini, sırasıyla; 0, 10, 50, 100 ve 500  $\mu$ g/kg yem olacak şekilde ilave etmiştir. Rasyon içeriği, denemede oluşturulan 5 grupta da aynı olup mısır ve soya fasülyesi küspesinden oluşmuştur. Çalışmanın sonucunda rasyon bal arısı zehri içeriği arttıkça, yemden yararlanma oranı ve canlı ağırlık artışının ilk 21 günde kuadratik olarak önemli derecede arttığı gözlenmiştir. Ancak 21. günde rasyon bal arısı zehri arttıkça dalak (linear ve

kuadritik), bursa fabricius (kuadratik) ve karaciğer (linear ve kuadratik) ağırlığının azaldığı bildirilmiştir. Göğüs eti ağırlığı 21. gün ölçümlerinde rasyon bal arısı zehri miktarına paralel olarak kuadratik; 35. gün ölçümlerinde ise linner olarak artış gözlenmiştir. 21. günde et kalitesi üzerine yapılan çalışmalarda renk açıklığının lineer ve kuadratik olarak arttığı gözlenmiştir. İleum villus ölçümlerinde ise 21. günde villus yüksekliğinin lineer olarak azaldığı; villus genişliğinin ise kuadratik olarak daraldığı bildirilmiştir. İleum mukozası üzerindeki IgA sekresyon konsantrasyonunun lineer olarak arttığı ve 31 ile 35. günlerde serum numularındaki nitrik oksit içeriğini kuadratik olarak azalttığı gözlenmiştir. Kreatinin haricinde diğer serum parametreleri bal arısı zehri düzeyinden etkilenmemiştir. Rasyon zehir miktarı arttıkça sekumdaki kısa zincirli yağ asitlerinde de azalma gözlenmiştir.

Arteaga v.d. (2019), tavuklardan izole ettikleri on altı *Salmonella* sp. suşuna ait 11 serotip ve 2 alt türden toplam 16 tip üzerine bal arısı zehrinin antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivite etkisini incelemiştir. Çalışmada ayrıca, bal arısı zehrinin *Salmonella* suşlarının motilitesi, biyofilm ve virülans ilişkili genlerin ifadesi üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Sonuçlarda, bal arısı zehrinin minimum etki dozu *S. enterica* subsp. *Salamae*'de 1024 µg/mL, *S. thphimurium* Lhica T21'de 256 µg/mL, incelenen diğer on dört tipte ise 512 µg/mL olarak belirlenmiştir. Mobilite üzerine etkiler incelendiğinde sadece *S. isangi* IG1 ve *S. infantis* I17 tiplerinin etkilenmediği; diğer on dört tipin mobilitesi üzerine bal arısı zehrinin önemli derecede etkili olduğu gözlenmiştir. Bal arısı zehri, on dört tipte biyofilm oluşumunu yavaşlatırken, *S. enteritidis* Lhica ET2 ve *S. enterica* subsp. *Salamae* Lhica SA3 tiplerinin biyofilm oluşumlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Biyofilm oluşumu ve virülans üzerine etkili genler olan csgD, sroC, csrB, rprA, oxyS ve dsrA genlerinde de bal arısı zehrinin etkisi sonucu çeşitli değişikliklerin gözlemlendiği, transkripyon sRNA'ları üzerinde de yeniden düzenlenmeye yol açtığı bildirilmiştir.

Khalil v.d. (2021) iki fazda liyofilize edilmiş bal arısı zehrinin in ovo enjeksiyon yöntemi ile çıkım oranı, yumurta çıkım ağırlığı ve civcivlerde bağışıklık sistemi gelişimi üzerine etkilerini incelemiştir. In ovo enjeksiyon 2 gruba ayrılıp; 10 µg/yumurta ve 20 µg /yumurta ve 3. grup kontrol olmak üzere toplam dokuz yüz döllü yumurtada kuluçkanın 18. gününde uygulanmıştır. Sonuçlar, 10 µg/yumurta

bal arısı zehri ile in-ovo enjeksiyonun çıkım oranı (%89,45) kontrole (%87,5) ve 20 µg/yumurta bal arısı zehrine (%77,73) göre önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. En yüksek bağıl civciv ağırlığı, kontrol grubunun yumurtalarında gözlenmiş, bunu daha düşük (10 µg) ve daha yüksek (20 µg) dozda bal arısı zehri grupları izlemiştir. Doz artışının göreceli civciv ağırlığı üzerinde azaltıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. Toplam protein ve albümin değerleri 10 ve 20 µg bal arısı zehri/yumurta gruplarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır (P≤0.001). Çıkımdaki civciv kanının triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) konsantrasyonları için sonuçlar, in-ovo bal arısı zehri enjeksiyonunun çıkım civciv serumundaki hem T3 hem de T4 konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, 20 µg doz in-ovo grubunda dalak nispi ağırlığının kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla Bursa fabricius nispi ağırlığı ile de benzer sonuç alınmıştır. Sonuç olarak, 10 µg bal arısı zehri/yumurta ile in-ovo enjeksiyon, damızlık yumurtalarda daha iyi kuluçka yüzdesi ile sonuçlanmıştır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada bal arısı zehrinin etlik piliç yetiştiriciliğinde kullanımı üzerine yapılan çalışmalar incelenmiştir. Bal arısı zehri ve bileşenlerinin (melittin, Fosfolipaz A2 gibi) pek çok alanda kullanılmaya başlaması ile apiterapiye olan ilgi giderek artmıştır. Bal arısı zehrinin, insanlarda özellikle kanser araştırmalarında ve pek çok hayvan türünde artrit, kornea hastalıkları, mastitis, çeşitli deri hastalıkları gibi problemlere olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Bal arısı zehri, içerdiği kimyasal bileşimler sayesinde bağışıklık sistemi ve büyüme gelişme üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Antibiyotik direnci gösteren bazı bakterilere karşı etkinliğinin antibiyotiklere oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Etlik piliç yetiştiriciliğinde *Salmonella* sp. başta olmak üzere zoonoz özellikte olan hem hayvanın hayat kalitesini hem de ürünün kalitesini düşüren mikroorganizmaları etkisiz hale getirdiği tespit edilmiştir. Etlik piliç üretiminde önemli olan yemden yararlanma oranı ve canlı ağırlık artışına olumlu etkileri, çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bal arısı zehrinin kanatlı yetiştiriciliğinde etkinliğine dair yapılan çalışmaların az olması nedeni ile, ilgili çalışmaların tümünde daha fazla çalışma hazırlanması gerektiği



## DERLEME / REVIEW

vurgulanmıştır. Bal arısı zehri özütünün gelişim ve fizyolojik parametreler üzerinde herhangi bir istenmeyen etki göstermediği ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği, araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Gıda kaynaklı patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılması veya patojenite değerlerinin azaltılmasında sanitasyon amacıyla bal arısı zehrinin kullanılması önerilmektedir. Bal arısı zehri ana bileşenlerinden biri olan melittinin özellikle biyofilm oluşturan ve antibiyotiğe dirençli mikroorganizma türleri üzerinde önemli etkilerinin gözlenmesi, yem katkı maddesi olarak kullanılmasının gerek tedavi gerekse koruyucu hekimlik uygulamaları kapsamında değerlendirilmelidir. Bal arısı zehrinin, etlik piliç yetiştiriciliğinde, su ve yeme çeşitli oranlarda katılması, aerosol olarak uygulanması, canlı organizmaya ve in-ovo embriyoya enjekte edilmesi ile umut vadeden sonuçlar alınmıştır. Ancak, etlik piliç üretiminde çalışmaların az olması ve çalışmalarda benzer özelliklerin incelenmesi, alanda yapılacak pek çok çalışmayı gerekli kılmaktadır. İnsanlarda kanser araştırmalarında incelenen epigenetik mekanizma, çevresel mikroorganizmalar ve özellikle etlik piliç üretiminde refah sorunlarının başında gelen sıcaklık stresi, taban yanıkları gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ile tedavisinde bal arısı zehrinin etkisi incelenmelidir. Sonuç olarak, antibiyotik kullanımı yerine bal arısı zehrinin etlik piliç yetiştiriciliğinde kullanılması ve yeni çalışma alanlarının geliştirilmesinin teşvik edilmesi önerilmektedir.

### **Yazar Katkıları:**

Fikir/Kavram: Erva Eser, Serkan Erat

Denetleme/Danışmanlık: Serkan Erat

Veri Toplama ve/veya İşleme: Erva Eser

Analiz ve/veya Yorum: Erva Eser, Serkan Erat

Makalenin Yazımı: Erva Eser

Eleştirel İnceleme: Erva Eser, Serkan Erat

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Etik Kurul Bilgileri:** Çalışmada Etik Kurul Onayı'na ihtiyaç yoktur.

**Destek:** Bu çalışma YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı ile desteklenmiştir.

### **KAYNAKÇA**

Ağan, AF., Kekeçoğlu, M. 2020. Melittin ve Kanser Tedavisi: Nanoteknolojik Bakış Açısı (Melittin and Cancer Treatment: Nanotechnological

Perspective) U. Arı. D.-U.Bee J. 20(2): 221-231.

Ali, AHH., Mohanny, KM. 2014. Effect of Injection with Bee Venom Extract on Productive Performance and Immune Response of Broiler Chick. J. Anim and Poultry Prod., Mansoura Univ, 5(5): 237-246. DOI: 10.21608/jappmu.2014.69561.

Altıntaş, L., Bektaş, N. 2019. Apiterapi: 1. Bal Arısı Zehri. Uludağ Arıcılık Dergisi; 19(1): 82-95. DOI: <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.568311>.

Arteaga, V., Lamas, A., Regal, P., Vazquez, B., Miranda, JM., Capeda, A. et. Al. 2019. Antimicrobial Activity of Apitoxin from *Apis mellifera* in *Salmonella enterica* Strains Isolated from Poultry and its Effects on Motility, Biofilm Formation and Gene Expression. Microbial Pathogens 137: 103771. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103771.

Atalayoğlu, AT., Atalayoğlu, AG. 2015. Dünyada ve Türkiye'de Apiterapi. İçinde: Arı ürünleri ve Sağlık (Apiterapi), s: 24-28. Ed. Akçiçek E., Yücel B. İzmir.

Aydın, L., Doğanay, A., Oruç, HH., Yeşilbağ, K., Bakırcı, S., Girişkin, O. v. d. 2017. Bal Arısı Yetiştiriciliği, Ürünleri, Hastalıkları. Dora Basım Yay. Dağ. 2017; 1. Baskı; 155-190.

Bektaş, N., Altıntaş, L., Tutun, H., Sevin, S. 2016. Apiterapide Arı Zehrinin Kullanımı. 5. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi, 01-05 Kasım 2016, Muğla, Türkiye. P: 352-353.

Bellik, Y. 2015. Bee Venom: Its Potential Use in Alternative Medicine. Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry (Formerly? Current Medicinal Chemistry- Anti-Infective Agents). 13. 3-16. Doi: 10.2174/2211352513666150318234624.

Bogdanov, S. 2011. Bee Venom: Composition, Health, Medicine. A Review. Bee Prod. Sci. 1-20. [www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net), 2011.

Bogdanov, S. 2020. Antiviral Properties of the Bee Products: A Review. Bee Product Science, [www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net), 2020.

Choi, JH., Jang, AY., Lin, S., Lim, S., Kim, D. et. al. 2015. Melittin, A Honeybee Venom-Derived Antimicrobial Peptide, may Target Methicillin-

- Resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecular Medicine Reports*. 12: 6483-6490. DOI: 10.3892/mmr.2015.4275.
- Costa, MC., Bessegatto, JA., Alfieri, AA., Weese, JS., Filho, JAB., Oba, A. 2017. Different Antibiotic Growth Promoters Induce Specific Changes in the Cecal Microbiota Membership of Broiler Chicken. *PLoS ONE* 12(2): e0171642. e0171642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171642>.
- Çaprazlı, T., Kekeçoğlu, M. 2021. Bal Arısı Zehrinin Kompozisyonunu ve Üretim Miktarını Etkileyen Faktörler. *U. Arı. D.* 21: 132-145. DOI: 10.31467/uluaricilik.901279.
- Çelik, K., Aşgun HF. 2016. Arılarla Gelen Sağlık "Apiterapi". Erişim Adresi: <http://apitherapyproject.eu/pdf/20160920/apitherapyhandbook-tr.pdf>. Erişim Tarihi: 21.07.2021.
- Han, SM., Lee, KG., Yeo, JH., Oh BY., Kim, BS., Lee, W. et al. 2010. Effects of Honeybee Venom Supplementation in Drinking Water on Growth Performance of Broiler Chickens. *Poultry Science*, 89: 2396-2400. Doi: 10.3382/ps.2010-00915.
- Han, SM., Kim, SG., Hong, IP., Woo, SO., Jang, HR., Lee, KW. 2016. Antibacterial Effects of Purified Bee Venom Against Some Pathogenic Bacteria Isolated from Death Chickens. *Korean J. Vet. Serv* 39(3): 159-166. <http://dx.doi.org/10.7853/kjvs.2016.39.3.159>.
- Hegazi, A., Abdel-Rahman, EH., Alfattah, A. 2015. Antibacterial Activity of Bee Venom Collected from *Apis mellifera carniolan* Pure and Hybrid Races by Two Collection Methods. Undefined. Available <https://www.semanticscholar.org/paper/Antibacterial-Activity-of-Bee-Venom-Collected-from-Hegazi-Abdel-Rahman/92bff1e2eff3d71ca4eb0ada4876e4b68d24d3fe>. (Erişim tarihi: 22.07.2021).
- Jenkins, R., Burton, N., Cooper, R. 2011. Manuka Honey Inhibits Cell Division in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 6(11): 2536-2542. DOI: 10.1093/jac/dkr340.
- Jung, BG., Lee, JA, Park, SB., Hyun, PM, Park, JK., Suh, GH. et al. 2013). Immunoprophylactic Effects of Administering Honeybee (*Apis mellifera*) Venom Spray Against *Salmonella gallinorum* in Broiler Chicks. *J. Vet. Med. Sci.* 75(10): 1287-1295. DOI: 10.1292/jvms.13-0045.
- Khalil, MH., Hassan ML., Elghalid, OA., Hassan, SS. 2021. The Effect of In-Ovo Injection of Bee Venom on Hatchability and Some Immunological Parameters of Alexandria Chick's Strain at Hatc. *Egypt. Poult. Sci.* 41(1): 1-13. ISSN: 1110-5623 (Print) – 2090-0570 (Online).
- Kim, DH., Han SM., Keum, MC., Lee, S., An, BK., Lee, SR. et al. 2018. Evaluation of Bee Venom as a Novel Feed Additive in Fast Growing Broilers. *British Poultry Science*, DOI: 10.1080/00071668.2018.1476675.
- Korkmaz, A., Korkmaz, V. 2015. Bal Arısı Zehri Üretimi ve Apiterapi. 1. Baskı. Samsun İli Arı Yetiş. Bir., Samsun.
- Lamas, A., Arteaga, V., Regal, P., Vazquez, B., Miranda, JM. et al. 2020. Antimicrobial Activity of Five Apitoxins from *Apis mellifera* on Two Common Foodborne Pathogens. *Antibiotics*, 9: 67. Doi:10.3390/antibiotics9070367. Doi:10.3390/antibiotics9070367.
- Lee, JA., Jung, BG., Kim TH., Kim, YM., Park, MH., Hyun, PM. et al. 2014. Poly D, L-lactide-co-glycolide (PLGA) Nanoparticle- Encapsulated Honeybee (*Apis mellifera*) Venom Promotes Clearance of *Salmonella enterica serovar Thyphimurium* Infection in Experimentally Challenged Pig Through the Up-Regulation of T Helper type 1 Specific Immune Responses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 161: 193-204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.08.010>
- Madras-Majewska, B., Ochnio L., Ochnio, M. 2015. Use of Bee Products in Livestock Nutrition and Therapy. *Med. Weter.* 71(2): 94-99.
- Marques Pereira, AF., Albano, M., Bérnago Alves, FC., Murbach Teles Andrade, BF., Furlanetto, A., et al. 2020. Influence of Apitoxin and Melittin from *Apis mellifera* Bee on *Staphylococcus aureus* strains. *Microb. Pathog.* 141: 104011. Doi: 10.1016/j.micpath.2020.104011.
- Ostroumova, OS., Efimova, SS., Malev, VV. 2015. Chapter Six Modifiers of Membrane Dipole Potentials as Tools for Investigating Ion

## DERLEME / REVIEW

- Channel Formation and Functioning. In International Review of Cell and Molecular Biology; Jeon, KW., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015; pp. 245–297.
- Page, MJ., McKenzie, JE., Bossuyt, PM., Boutron, I., Hoffmann, TC., Mulrow, CD., et al. 2020. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Pashei, F., Bevalian, P., Akbari, R., Bagheri, KP. 2019. Single Dose Eradication of Extensively Drug Resistant *Acinobacter spp.* in a Mouse Model of Burn Infection by Melittin Antimicrobial Peptide. *Microbial Pathogens* 127: 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.055>.
- Rady, I., Siddiqui, IA., Rady, M., Mukhtar, H. 2017. Mellitin, a Major Peptide Component of Bee Venom, and its Conjugates in Cancer Therapy. *Cancer Letters*, 402: 16-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010>.
- Selçuk, M., Dinç, H., Karabağ, K. 2010. Bal Arısı Zehrinin Biyokimyasal Yapısı ve Tıptaki Yeri. MYO-ÖS 2010- Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu.
- Socarras, K., Theophilus, P., Torres, J., Gupta, K., Sapi, E. 2017. Antimicrobial Activity of Bee Venom and Mellitin Against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics*; 6(4): 31. DOI: 10.3390/antibiotics6040031.
- Sorucu, A. 2019. Arı Ürünleri ve Apiterapi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*; 10(1): 1-15.
- Sur Arslan, A., Birben, N., Tatlı Seven, P., Seven, İ. 2017. Arı Ürünleri ve Hayvan Beslemede Kullanımı. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 17(2): 93-104. <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.372898>.
- Şahinler, N., Toy, NÖ., Şahinler, S. 2019. Bal Arısı Zehri ve Kullanım Alanları. 4th International Anatolian Agriculture, Food, Environment, and Biology Congress-2019.
- Tanuğur Samanç, AE., Kekeçoğlu, M. 2021. An Evaluation of the Chemical Content and Microbiological Contamination of Anatolian Bee Venom. *PLoS ONE* 16(7): e0255161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255161>.
- Topal, E., Yücel, B., Köseoğlu, M. 2015. Arı Ürünlerinin Hayvancılık Sektöründe Kullanımı. *Hayvansal Üretim* 56(2): 48-53.
- Uzuner, SÇ., Birinci, E., Tetikoğlu, S., Birinci, C., Kolaylı, S. 2021. Distinct Epigenetic Reprogramming Mitochondrial Patterns, Cellular Morphology, and Cytotoxicity after Bee Venom Treatment. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 16(3): 377-392.