T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

KURŞUN ASETATLA OLUŞTURULAN ANEMİ VE HEPATOTOKSİSİTEYE KARŞI ARI EKMEĞİNİN (PERGA) ETKİSİ

Hazırlayan
Mehmet HAZIR

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2019
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

KURŞUN ASETATLA OLUŞTURULAN ANEMİ VE HEPATOTOKSİSİTEYE KARŞI ARI EKMEĞİNİN (PERGA) ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Mehmet HAZIR

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından FYL-2018-7895 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2019
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Mehmet HAZIR



YÖNERGEYE UYGUNLUK

"Kurşun asetatla oluşturulan anemi ve hepatotoksisiteye karşı arı ekmeğinin (perga) etkisi" adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Mehmet HAZIR

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Tarımsal Biyoteknoloji ABD Başkanı
Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

KABUL ve ONAY

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ danışmanlığında **Mehmet HAZIR** tarafından hazırlanan **"Kurşun asetatla oluşturulan anemi ve hepatotoksisiteye karşı arı ekmeğinin (perga) etkisi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

11 / 06 / 2019

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Sibel SİLİCİ .....

Üye : Prof. Dr. Zeliah SELAMOĞLU .....

Üye : Doç. Dr. Semih YILMAZ .....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 09/07/2019 tarih ve 2019/40-37 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

09 / 07 / 2019

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi sayın danışman hocam Prof. Dr. Sibel SİLİCİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Deneysel çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarından dolayı Ecz. Serhat ÖZER'e teşekkür ederim.

Ayrıca; çalışmalarım süresince sabır göstererek beni daima destekleyen eşim Mimar Dilber HAZIR'a sevgili annem ve babam Rahime ve Emin HAZIR'a kardeşlerim Psikolog Merve HAZIR ve Avukat Nermin HAZIR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet HAZIR

Kayseri, Mayıs 2019

KURŞUN ASETATLA OLUŞTURULAN ANEMİ VE HEPATOKSİSİTEYE KARŞI ARI EKMEĞİNİN (PERGA) ETKİSİ

Mehmet HAZIR

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2019
Danışman: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ÖZET

Kurşun, canlı organizmalarda genel sağlık, üreme ve davranışsal özellikler üzerine olumsuz etkileri olan, vücut için gerekli biyoloji fonksiyonu olmayan bir ağır metaldir. Çok sayıda biyolojik aktivitesi olan arı ekmeği fermente bir arı ürünüdür. Bu çalışmada 56 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı ve bunlar yedi eşit gruba ayrıldı. Grup 1, kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup 2 ve 3'te yer alan sıçanlara, sırasıyla 100 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün dozda arı ekmeği verildi. Grup 4, 20 mg/kg/gün Pb asetat aldı. Grup 5 ve 6'ya sırasıyla 100 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün arı ekmeği ile 20 mg/kg/gün Pb asetat dozunda verildi. Grup 7, pozitif kontrol olarak 2,5 mg/kg/gün Demir (III) hidroksit polialtoz aldı. Araştırma 21 gün sürdü ve deneme sonunda ratların kanlarında hematolojik (WBC, RBC, NRBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC ve PLT) ve biyokimyasal parametreler (kreatinin, ürik asit, ALT, AST, ALP) analiz edildi. Aynı zamanda ratların karaciğer dokuları alınarak histolojik analizler yapıldı. Sonuç olarak, Pb asetatın hematolojik, biyokimyasal ve histolojik değerlerin çoğunda olumsuz değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Arı ekmeğinin verilmesiyle bu olumsuz etkilerin azaldığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: hematolojik, biyokimyasal parametreler, karaciğer, arı ekmeği (perga), Kurşun asetat

EFFECT OF BEE BREAD AGAINST ANEMIA AND HEPATOXICITY INDUCED BY LEAD ACETATE

Mehmet HAZIR

Erciyes University, Institute of Science
Master Thesis, May 2019
Supervisor: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ABSTRACT

Lead is a heavy metal which does not have the necessary biology function for the body, which has negative effects on general health, reproduction and behavioral characteristics in living organisms. Bee bread with a large number of biological activities is a fermented bee. In this study, 56 male Wistar albino rats were used and divided into seven equal groups. Group 1 was assigned as the control group. Rats in groups 2 and 3 were treated with bees at a dose of 100 mg/kg/day and 200 mg/kg/day, respectively. Group 4 received 20 mg/kg/day Pb acetate. Group 5 and 6 were given 100 mg/kg/day and 200 mg/kg/day, respectively, and 20 mg/kg/day Pb acetate. Group 7 received 2,5 mg/kg/day of iron (III) hydroxide polyalose as a positive control. The study continued for 21 days. Hematological (WBC, RBC, NRBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC and PLT) and biochemical parameters (creatinine, uric acid, ALT, AST, ALP) were analyzed in the blood of rats. Histological analyzes were also performed in liver tissue. As a result, hematological, serum biochemical parameters of Pb acetate and negative histological values were found to cause negative changes. These effects were reduced by giving bee bread.

Key words: haematological, biochemical parameters, liver, beebread, Lead acetate

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ii
KABUL ve ONAY iii
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR VE SİMGELER viii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

GİRİŞ 1

2. BÖLÜM
MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Arı ekmeği Örneklerinin Kimyasal Analizi 14
2.2. Hayvan Materyali ve İlaç Yönetimi 15
2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi 16
2.4. Histolojik Analizler 18
2.5. İstatistiksel Analiz 19

3. BÖLÜM
BULGULAR

3.1. Bulgular 20

4. BÖLÜM
TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma Sonuç ve Öneriler 26
KAYNAKÇA 31
ÖZGEÇMİŞ 46

KISALTMALAR VE SİMGELER

BBLD : Bee Bread low dose Arı ekmeği düşük konsantrasyon

BBHD : Bee Bread high dose Arı Ekmeği Yüksek konsantrasyon

WBC : White Blood Cell, Beyaz Küre, Akyuvar lökosit sayısı

RBC : Red Blood Cell, Kırmızı Küre, Alyuvar Eritrosit Sayıs:

NRBC : Çekirdekli eritrositler

HGB : Hemoglobin

HCT : Hematokrit

MCV : Ortalama eritrosit volümü

MCH : Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

PLT : Platelet Trombosit Sayısı:

ALT : Alanin Amino Transferaz

AST : Aspartat Amino Transferaz

ALP : Alkalen fosfataz

PB : Kurşun

RDW : Eritrosit dağılım genişliği

KK : Kırmızı küre

MPV : Ortalama trombosit volümü

PDW : Trombosit dağılım genişliği

PCT : Trombosit platekriti

ITP : İimmun trombositopenik purpura

LAB : Laktik Asit Bakterileri

AOAC : Resmi Analitik Kimyacılar Derneği

WHO : Dünya sağlık örgütü

H&E : Hematoksilen-eozin

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Araştırmada kullanılan arı ekmeğinin besin element içeriği……..…20
Tablo 3.2. Kontrol ve deney gruplarının hematolojik parametreleri……..22
Tablo 3.3. Kontrol ve deney gruplarının biyokimyasal parametreleri……23
Tablo 3.4. Rat karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirme sonuçları……24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Kontrol ve deney gruplarının biyokimyasal parametreleri..... 23
Şekil 3.2. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer patolojik bulguları..... 25

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

GİRİŞ

Ağır metaller

Ağır metaller kontaminasyon ile potansiyel toksisite, eko-toksisite ve ilişkilendirilen metaller veya yarı-metaller olarak tanımlanırlar. Tıpta ise ağır metal tanımı, elementlerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın bütün toksik özelliğe sahip metaller olarak hep birlikte tanımlanmışlardır [1-5]. Ağır metaller, insanlar tarafından bir araya getirilebilir veya ortadan kaldırılabilir olmamaları sebebi ile diğer toksik olan elementlerden bu yönleriyle ayrılırlar. Bu yüzden toprakta, sedimentte, temiz su kaynaklarında ve deniz suyunda birikebilirler. Ağır metaller çevre kirliliğinin de başlıca sebeplerindendir [6]. Dünyanın varoluşundan bugüne kadar insanlar ağır metallerin etkilerini bilmeden takı eşyası, ateşli silahlar, gider borusu vb çeşitli amaçlar doğrultusunda kullanmışlardır ve halen bazı ülkelerde ekonomik açıdan uygunluğu sebebiyle kullanılmaya devam edilmektedir [7-11].

Ağır metallerin bilinen anlamlı düzeyde yüksek konsantrasyonları canlılar, özelliklede insanlar için tahriş ve tahrip edici olabilir.

Ağır metallere yetmişe yakın örnek verilebilir. Bunlardan en çok rastlanılanı ve en çok bilinenleri Bakır (Cu), Civa (Hg), Selenyum (Se), Mangan (Mn), Arsenik (As), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve olarak sıralayabilir ve söyleyebiliriz.[1-5].

Kurşun

Kurşun, periyodik cetvelin 4A grubunun metalik elementlerindendir. Atom numarası 82 ve atom ağırlığı 207, 19 g/mol, özgün ağırlığı 11.34 g/cm3 olan kurşunun erime noktası 327.4 C'dir, Biyokimyasal reaksiyonlarda yer almayan bir ağır metal ve nörotoksin olan kurşun insanların yüzlerce yıldır bildiği, yararlandığı ve kullandığı bir metaldir. Bununla birlikte kurşun endüstriyel alanda sıkça kullanılmaktadır. Kurşun doğada organik ve inorganik yapıda ve formda bulunur. İnsan sağlığına sorun teşkil eden en önemli ağır metallerdendir. Atmosferde partiküler halde inorganik kurşun bulunur. Uçucu olan organik kurşun ise genellikle besin maddeleri ile canlıların mulak ihtiyacı olan içme suyuna karışmaktadır. Bu nedenden ötürü organik kurşun inorganik kurşuna karşın canlı yaşamını özelliklede insan yaşamını daha fazla etkilemektedir [12-16].

İnsan kanındaki kurşun miktarı ortalaması 125–200 mg civarındadır ile genel koşullar altında insan bedeni genellikle normal metabolizmada günde 1–2 mg kadar kurşunu dışarı atabilme kapasitesine sahiptir. İnsanların istemsizce vücutlarına almış olduğu günlük kurşun miktarı genellikle 300–400 mg'ı geçmemektedir. Buna karşın yıllanmış, eski kemikler üzerinde yapılan kemik analizlerine göre günümüzdeki insan kemiklerinde, atalarımızdakinin yaklaşık olarak 500–1000 katı kadar fazla kurşunun kemiklerimizde rastlandığı görülmektedir. Kana karışan kurşun buradan dolaşım vasıtasıyla kemiklerle birlikte diğer dokulara gitmekte veya gaita ve böbreklerden süzülen idrarla vücuttan atılmaktadır. Kurşunun çoğu vücutta kemiklerde toplanmasına rağmen beyne, anne karnındaki fetüse ve anne sütüne de geçebilmektedir. Çocuklarda ve bebeklerde az olan kurşun oranı, ilerleyen yaşa ve kurşuna maruz kalınmasıyla artış göstermektedir. Kurşunun kanda 40 mg/L seviyesini aşmasıyla tansiyonu yükselten etkisi de ortaya çıkar. Dünya Sağlık Örgütü katagorizasyonuna göre kurşun ikinci sınıf kanserojen gruptadır [17-20].

Ülkemizdeki kurşun zehirlenmesinin prevelansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Can ve ark.'nın [21] 1993'te Tekirdağ Merkez ilçesinde yaptıkları çalışmada kan kurşun düzeyleri ortalama olarak 29, 6 µg/dl, Yapıcı'nın [22] 1999 yılında Silivri'de yaptığı çalışmada 23, 4 µg/dl olarak bulunmuştur. Sevinç ve ark.'nın [23] Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çıraklarda yaptıkları çalışmada kan kurşun düzeyleri 27, 8

µg/dl, saç kurşun düzeyleri ise 0.38 µg/g olarak ölçülmüştür. Erişkinlerde ise Kocabıyık ve Doğan'ın [24] İzmir trafik polislerinde yaptıkları çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 25 µg/dl olarak bulunmuştur. Yapici ve ark.'nın [25] Muğla Yatağan yöresindeki çocuklarda yaptıkları taramada ise kan kurşun düzeyleri 36, 27 ± 16, 16 µg/dl olarak tespit edilmiştir. Yilmaz ve ark.'nın 8 [26] Elazığ Keban yöresinde yapmış oldukları ölçümlerde ise kan kurşun düzeyleri 3-10 ± 0.25 µg/dl olarak saptanmıştır.

Hemoglobin sentezini engelleyen ve inhibe eden olayların başında kurşun zehirlenmesi gelir. Kurşun zehirlenmesi sebebiyle vücuda giren kurşun hemoglobin sentezini hemapoietik sistemi bozarak ve kırmızı kan hücresi yıkımının vücutta artması yoluyla anemiye sebep olur [27-29].

Vücuttaki hemoglobin miktarının cinsiyese ve yaşa göre dünya sağlık örgütü tarafından kabul edilen değerlerin altında kalmasına anemi denir. Bu kriterler erişkin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL nin altı kabul edilir. 6 ay ile 6 yaş arası çocuklarda 11 g/dL nin, 6-14 yaşlarda 12 g/dL nin altı anemidir. Kadınlarda anemi erkeklere göre daha sık görülmektedir [30-33].

Eritrositlerin yıkılması ve eritropoezisde negatif seviyede azalma yaşanması kandaki eritrosit kaybına neden olur. Buda kanda bulunan hemoglobin, hematokrit ve eritrosit miktarının düşmesi ile karakterize olan aneminin önemli bir klinik bulgusudur [34].

Günlük rutin çalışmalarda önemli sorunlardan bir tanesi aneminin neden kaynaklandığının bilinmemesidir. Anemi daha çok sistemik hastalıklar sürecinde gelişmektedir. Tam kan sayımına bakılarak laboratuar ortamında incelenmesi ve kişide belirlenen başka hastalıkla ilişkilendirilmesi tanı konulmasına yardımcı olan etkenlerdir. Anemi rahatsızlığı var olduğu düşünülen kişilerin sistemik hastalıkları, enfeksiyonları, malnütrisyon seyirlerinde gelişebilecek hematolojik değişikliklerin bilinmesinde fayda vardır [35-37].

Kanda; hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) ve alyuvarlar, anemi teşhisinin koyulabilmesi adına denemek için bakılabilir. Total lökosit sayısı ise enfeksiyonun ya da hastalığın çeşidi ve teşhisi amacıyla kullanılan hematolojik parametrelerdir [38]. Hematolojik parametreler, immün sistem, metabolik hız ve solunum ile ilgili olduğundan, araştırmalar bu parametreler çevresinde düzenlenmeye başlamıştır. Kan

parametrelerindeki artış veya azalış, içsel ve dışsal dediğimiz fizyolojik ve çevresel değişimleri çok hızlı bir şekilde geri yansıtmaktadır. Kan parametreleri kolay ve hızlı bir şekilde ölçülebilmektedirler. Kan narin bir dokudur. Bundan dolayı ise organizmanın fizyolojik durumu hakkında bazı düşüceler üzerine bize fikir verebilmektedir.Aynı zamanda da akuatik ekosistemlerdeki ağır metal kirliliğinin düzeyini kontrol altına alabilmek için bir indikatör olarak kullanılabilmektedir [39].

Eritrositler

Hemoglabin içeriği ile eritrositlerin boyutu anemilerin ayırt edici tanısın da kullanılmaktadır. Günümüzde anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan en önemli parametre MCV (OEH: Ortalama eritrosit volümü) ve retikülosittir (Rtc). Diğer eritrosit indeksleri, MCHC: OEHbK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, KK: Kırmızı küre) (MCH: OEHb: Ortalama eritrosit hemoglobini klinik tanıda daha az kullanılmaktadır. Cinsiyet ile yaşa göre eritrosit değerleri değişiklik gösterir [40-41].

Lökositler

Lökositler, beyaz küreler olarak tanımlanırlar. Granüler hücrelerden çoğunluğu nötrofiller nadiren bazofiller ve eozinofiller ile agranüler hücrelerden fazlaca lenfositler ve az miktarda monositlerden oluşurlar.. Çocuklarda lökosit değerleri yaşa bağlı değişiklik gösterdiğinden her yaş için normal aralığın altında kalan değerler lökopeni, üstünde kalan değerler lökositoz tanımı olarak kullanılmaktadır [42-43].

Trombositler

Trombositler, kan sayım aletlerinde tekrar olarak sayılmaya başlandıktan sonra psödotrombositopeni, immun trombositopenik purpura (ITP), mikro ve makrotrombositopeni'li olgu sayısında artış olmuştur. Trombosit değerleri insan yaşıyla fazla değişiklik göstermeyip 150 bin/mm3 altındaki değerler trombositopeni, 400 bin/mm3 üstündeki değerler trombositoz tanımı olarak kullanılmaktadırlar. Cihazların gelişmesine paralel olarak trombositlerin yanında ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit platekriti (PCT) gibi değerlerde

kullanılmaya başlanmıştır. Çokça kullanılan parametre MPV olup trombosit büyüklüğünü ve kemik iliği yanıtını göstermektedir. MPV değeri 7-11 fl aralığında olup, MPV yüksekliği (>11fl) Immun trombositopenik purpura, Bernard Soulier sendromu, May Hegglin anomalisi gibi makro trombositopeniler için anlamlı olup, MPV düşüklüğü (<7fl) Wiscott Aldrich sendromu ve aplastik anemi gibi klinik durumlara işaret etmektedir [44-45].

Demir III hidroksipolimaltoz

Demir esansiyel bir mineral olup, diyet takviyesi olarak veya demir eksikliğinin tedavisi için kullanilir. Demir sülfat, demir glukonat ve demirfumarat başta olmak üzere değişik demir tuzları bulunmaktadır. Demir polimaltoz ise demir (III) hidroksit ve izomaltoz'un meydana getirdiği bir komplekstir. Yetersiz beslenme, malabsorbsiyon, hamilelik ve kan kayıplarından ileri gelen demir eksikliği anemilerinin tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Demir polimaltoz kompleksinin yapısında polinükleer demir (III) hidroksit çekirdekleri yüzeyel olarak non-kovalan bağlanmış polimaltoz molekülleri ile çevrilidir. Kompleks stabildir ve fizyolojik koşullarda iyonik demiri salivermez. Polinükleer çekirdeklerdekidemir, fizyolojik olarak oluşan ferritin'e benzer yapıda bağlanma gösterirve aktif olarak emilir. Demir polimaltoz'un prooksidatif özellikleri yoktur [46-50].

Eritropoezin normal olarak sürdürülmesi plazmadaki demir ve eritropoietin konsantrasyonuna bağlıdır. Demir, hemoglobin, miyoglobin ve bazı enzimlerin (örneğin sitokromlar, katalaz, peroksidaz) temel bir bileşenidir. Vücutta bulunan toplam demir miktarının yaklaşık üçte ikisi oksijenin taşınmasında ana faktörü oluşturan alyuvarlardaki hemoglobinde bulunur. Demir tedavisi uygulanması alyuvarların yapımını uyarmadığı gibi demireksikliğine bağlı olmayan anomalileri de ortadan kaldırmaz. Demir preparatlarıyla yapılan tedaviye karşı alinan terapötik cevap hastanın demiri absorbe etme yeteneğine bağlidir ve eksikliğin kendisi kadar normal eritropoezi etkileyebilen diğer hastalıklardan da etkilenir [50-59].

Oral yoldan alınan demir duodenumda absorbe olmasına rağmen, demir doğrudan duodenuma verildiğinde çok az absorbe olur. Duodenumun pH'sı burada bulunan yüksek konsantrasyondaki pankeas salgılarından dolayı midedin pH'sından daha

yüksektir. Demir oral yoldan alındığında, midede besinlerle karışır ve midenin asit ortamı demiri çözünürlüğü daha fazla olan ve daha kolay absorbe edilen ferro (Fe+2) şeklinde tutar Demir depoları yeterli olduğunda, besin ya da ilaç kaynaklı demir absorbsivonu azalır. Absorbe olan demir vücutta transferrin adı verilen proteinle taşınır. Transferrin demiri depolanmak üzere spesifik alıcılara taşır. Demir buralarda ya hemoglobine katılır ya da oksitlenir ve apoferritin ile birlikte ferritin olarak depolanır. Transferrin sonunda yeníden kullanılabilir hale gelir. Vücudumuzdaki demir depolarının büyük bir bölümü karaciğerde bulunur. Bununla birlikte kemik iliği, dalak retiküloendotelyal sistemde de bulunduğu bilinmektedir. Erkeklerde depolanmış durumdaki demir miktarı kadınlara göre iki kat daha fazladır. Demir plasentayı aşar ve gebelikte demir gereksinimi artar. Kapalı bir sistemde gerçekleştiği için, demirin metabolizması tahrip edici bir metabolizma değildir. Normal, sağıklı yetişkinlerde cilt, saçlar, tırnaklar ve gastrointestinal sistemden bir miktardemir kaybı olur. Menstrüasyon dönemindeki kadınlarda, diğer nedenlerlekan kaybeden kimselerde olduğu gibi, demir kaybı artar. Oral yoldan aşırı miktarda alınan demir genelde absorbe olmadan feçesle atılır ve konstipasyona neden olur [60-68].

Arı ürünleri

Arılar tarafından üretilen başlıca ürünleri sayacak olursak bunların başında; bal, delibal, propolis, arı sütü, polen, balmumu ve perga gelir. Bal, bal arıları (apis mellifera) tarafından bitki özleri ve diğer canlı kısımlarının toplanıp, petek gözlerinde kendi salgıları ile birleştirip olgunlaştırılmasıyla oluşan tatlı bir üründür [69-70]. Delibal ise içerdiği grayanatoksin maddesi nedeniyle 5-30 arsı tüketiminde dahi bazı zehirlenmelere sebebiyet verebilecek bir bal türüdür. Ülkemizde doğu karadeniz bölgesinde bulunan bu balın halk arsındaki diğer isimleride tutar bal veya acı baldır [71-72].

Propolis insanlar tarafından baldan sonra bilinirliği ve kullanımı en yaygın olan arı ürünüdür. Bal yapıcı arıların çeşitli bitkilerden toplayıp geldiği reçine karışımıdır. Riboflavin, alfa-tokoferol, askorbik asit ve tiamin gibi vitaminler; kalsiyum ve bakır gibi mineraller; miristik asit kafeik asit ve sinamik asit gibi bileşenler içeren propolisin 12 değişik türü bulunmakla birlikte üretildiği coğrafi koşullar ve fizikokimyasal özelliklerine göre birbirinden ayrılırlar. Arılar propolisi balmumu ile karıştırarak

yuvalarını yabancı organizmalardan korurlar ve yuvada bulunan çatlakları ve açıklıkları kapatırlar. İnsanlar da kullanımı ise antimikrobiyal ve antikarsinojendir [73-75].

Kraliçe arının ve işçi arıların beslenmesinde kullanılan arı sütü beyaz-sarı renkte ve viskoz bir maddedir. Arı sütü ile beslenme süreleri kraliçe arı ve işçi arılar arasında ki farklılığın oluşmasında etkindir. Arı sütünün asidik bir yapısı vardır. İçerisinde aminoasitler, vitaminler, lipidler, karbonhidratlar gibi aktif bileşikler barındırır. Antienflamatuar, antiseptik ve antioksidan gibi özelliklere sahip olan arı sütü bununla birlikte birçok ülkede kozmetik alanında da kullanılmaktadır [76-79].

Eczacılık ve kozmetik alanda sık kullanılan bal mumu arıların karın bölgesinden sentezledikleri, arı yavruları için kuluçka yeri, bal ve polen depolamak için kullandıkları alanları oluşturan bir maddedir. Polar bir çözücü olan su da çözülmez ve memeliler tarafından sindirilemezler. İçeriğinde monoester, diester, triester, hikdoksiester ve uzun zincirli yağ asitleri barındırırlar [80].

Perga

Bal arısı (*Apis mellifera* L.) nın temel besin ihtiyaçları nektar, polen ve sudur. Bal arıları için nektar karbonhidrat kaynağı, polen ise vitamin lipit ve protein kaynağıdır. Ergin döneme yetişen işçi arılar 120-145 mg polene ihtiyaç duyarlar. Bir bal arısı kolonisi ise yılda yaklaşık 20-57 kg polen toplar. Polen besin toplayan işçi arılar vasıtasıyla toplanıp üzerine bal salgısı ilave edilip arka bacaklarında bulunan polen sepetçiğine basılarak kovana getirilmektedir. Kovandaki dışarı çıkmayan genç arıların elbirliğiyle arı ekmeği petek boşluğunu boşaltılıp bozulmayı önlemek için arılarca biraz bal ve biraz balmumu karışımı ile kaplanmaktadır. Elde ettiğimiz karışım, mikroorganizma, değişik enzim, sıcaklık ve nem (35-36 C) etkisiyle kimyasal bozulmaya maruz kalmaktadır. Kimyasal bozulmaya uğrayan bu depo edilen polen arı ekmeği diye isimlendirilmektedir [81]. Arı ekmeği yetişkin arılarca tüketilmekte ve larvalara besin maddesi olarak verilmektedir [82].

Arı ekmeği yaklaşık % 3 lipid % 20 protein, , % 3 vitamin % 24-35 karbonhidrat ve mineral içermektedir. İnsan vücudunun biyosentezleyemediği esansiyel aminoasitlerin tümü ile protein, H, B2, C, B, P, E nikotinik asit, , pantotenik asit, folik asit gibi

vitaminler, amilaz pigmentler, fosfataz sakkaroz gibi enzimler, flavonoidler, karatenoidler ve hormonlar içermektedir [83]. Arı ekmeğinin bileşiği polenden farklıdır. Arı ekmeğinin içerdiği yüksek biyolojik aktivite mantar ile küf gelişimini engelleyerek arı ekmeğinin daha korunaklı iyi korunmasını sağlamaktadır [84]. Arı ekmeği aynı bitkinin poleninden daha fazla mikroorganizma sindirici enzim, K vitamini ve indirgenmiş şeker içermektedir. Poleni arı ekmeğine dönüştüren biyokimyasal değişiklikler mayalar ile bakteriler tarafından neden olan asıl laktik asit fermentasyonuyla mikrobiyal faaliyetlerin bir sonucudur [85]. Kısa zaman içinde öğrenilen bir araştırmaya göre farklı botanik orjin ile coğrafyada (, Gossypium arvense Citrus spp., Helianthus annuus L Castanea sativa, Trifolium spp., .) sahip sekiz arı ekmeğinin kimyasal yapısı (protein, yağ, nem protein ile kül) ile yağ asidi kompozisyonu GC-FID ile bulunmuştur. Arı ekmeğinde 37 yağ asidi tespit edilmiştir. Bunlardan 20 tanesi doymuş ve 17 tanesi doymamıştır. Doymuş yağ asitlerinden stearik asit ve palmitik ile doymamış yağ asitlerinde oleik asit örneklerde sık rastlanan yağ asitleri olmaktadır [86].

Laktik asit bakterileri (LAB) normal yaşam alanlarında simbiyontlar olarak sağlıklı organizmalarda genel olarak bulunurlar. Fenotipik olarak ise bakterilerle ilgili bir grup olarak yaşam sürmektedirler [87]. Vasquez vd. Bal arısı yaşam alanında 12 farklı Laktik asit bakterisi türü tanımlamışlardır. Laktik asit bakterileri tarafından yaşam alanlarındaki bak arıları ise zararlı mikroorganizmalardan korunabilmektedirler [88]. Polenler bal arıları tarafından karbonhidrat kaynağı olarakta kullanılabilmektedirler. Ayrıca koloniye getirilen polen kolonideki larvaları doyurmak bunun yanında erişkin arılar içinse tüketim yapılmak üzere arı ekmeği olaraktan depo edilmektedirler [82-83]. Perga sadece bakteriler veya sadece mayalar tarafından üretilebildiği gibi her iki mikroorganizma tarafından da laktik asit fermentasyonu ile de üretilebilmektedir. Yüksek laktik asit içermesinden dolayı arı ekmeği diğer mikroorganizmaların bozulma ataklarından korunmuş olur. Bu diğer tüm fermante arı ürünleri için geçerli bir üretim organizasyonudur. Polen ile arı ekmeğinin kimyasal yapısı birbirinden farklıdırlar. Örnek verecek olursak arı ekmeği laktik asit sebebiyle daha yüksek asiditye sahip olmakla birlikte daha yüksek K vitamini oranına da sahiptir [83-85]. Bal arısı midesinin florasının etkinliği bal arılarının, larvalarının ve tüm arı kolonin sağlığı sebebiyle önem teşkil etmektedir. Kullanılan bir araştırmada bal arısı midesinde sahip olduğu

LAB florası [84-86] hem polende hem de 2 haftalık pergadan izole edilmesi sağlanmıştır. Polen ve perga 12 fenotipin 11'ini içermiştir. Bal arısı midesindeki toplam 12 LAB fenotipinden arı ekmeği 9 fenotipi içermiştir, Arı poleni 8 tanesini içermektedir. Biyolojik çeşitliliğin ve değişken ekolojik farklılıkların birbiri içerisinde uyum içerisinde yaşayan canlı topluluğuna sahip olan ülkemiz bal üretimi için en uygun ülkelerden biridir. Bu uygun ortam sadece arıların balından faydalanmak için değilde tüm arı ürünlerinin üretimi ve canlılar için değer yaratması açısından önemli bir altyapı oluşturmaktadır. Arı polenini farklı bitkilerden toplama kaynaklı portakal, yeşil, mor, kırmızı ve sarı gibi değişik renklerde üretim olabilmektedir. Bununla birlikte asıl önemli olan monofloral arı polenlerini toplamaktır. Çünkü hasat edilen polenlerin standart kompozisyonları daha belirgin olur. Ayrıca destek tedavide kullanımda ve beslenme amaçlı kullanımda monofloral hasat daha etkindir [85-88]. Örneğin yapılan bir çalışmada Cistus poleninin kestane polenine göre 20 kat daha fazla karotenoid içerdiği [86] diğer bir çalışmada ise kestane ve Cistus polenin sterol içeriklerinin farklı olduğu Cistus polenin yoğunlukla delta-5-avenasterol, kestane poleninin ise betasitosterol içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca arı poleni tüketim ve kullanımına bağlı olaraktan alerji vakaları çeşitliliği teşhisi ve tedavisinde polenin orijinin karakterize edilmesi önemli bir husustur.

Kimyasal kompozisyon ve içerik açısından polen alınan bitkisel orjine göre ve bölgede ki üretilen alana bağlı olaraktan değişim gösterebilmektedir. Polen genellikle %1-20 yağ asitleri ve steroller gibi lipitler, % 30-55 karbonhidrat, % 25-30 protein, vitamin (Vitamin A, K ve B12 hariç) ve minerallerden oluşmaktadır [87]. Bununla birlikte polen numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda önemli olan fenolik içeriği ve antioksidatif etkisi üzerine yapılan çalışmalar değer kazanmıştır. Polen ekstraklarının yapısında bulunan fenolik asitler ve flavonoidlerin, süperoksit anyonları ve lipid peroksit radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir. Bu olayları potansiyel antioksidan olaraktan icra etmektedirler [88].

Bal arıları taşıdıkları polenleri kovandaki petek gözlerine getirirler ve burada arı ekmeği şeklinde depolarlar. Burada depolanan arı ekmeği kovanda ki diğer maddeler olan polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılmak suretiyle biraraya getirilir ve laktik asit

fermentasyonuna bırakılır. Karıştırılıp bekletilen bu madde yaklaşık iki haftada tam olarak arı ekmeği haline gelir. Fermante olan bu karışım bu olaylarla birlikte arı ekmeğinin uzun süre kovanda muhafaza edilmesini sağlar [89]. Arı sütünün üretilmesi sağlayan hammedelerden biriside arı ekmeğidir. Arılar arı ekmeğinden vitamin, yağ ve protein ihtiyaçlarını sağlarlar. Arı ekmeği ve arı poleninin benzer içeriklerinin olmasına karşın bazı farklılıklarda mevcuttur. Arı poleni arı ekmeğinden daha fazla protein içeriğine sahiptir ama sindirimi kolay olan arı ekmeğininkilerdir. Toplamadan sonra kurutularak ölçülen nem içeriklerine bakıldıktan sonra nem oranlarında %13-15 oranında düşme meydana gelmektedir. Arı ekmeğinin genel olarak içeriği 25 farklı minarele dayanmaktadır. Bunların içerisinde ek olaraktan B1, B2, C, H, E vitaminlerinden, esansiyel aminoasitlerden, sakkarazdan, karotenoid ve antosiyaninlerden, amilaz ve fosfataz enzimlerinden de oluşmaktadır. Arı ekmeğinde Arı polenine göre 6 kat daha fazla laktik asit içermektedir. Bu sayede Arı ekmeği polenler kadar diğer mikroorganizmaların saldırılarına ve mayaların gelişimine açık değildir. Arı ekmeği kendini koruyabilmektedir. Bundan ayrı olaraktan arı ekmeğinin vücutta emilimi arı polenine göre daha kolaydır ve tadının özelliği arı polenine göre daha iyidir [90-92].

İnsanlar gelişen ve değişen dünyada her geçen gün daha da sağlıklarına dikkat etmektedirler. Beslenme faaliyetleri artık sadece bir ihtiyaç olmaktan çıkmış hastalıklardan korunmak ya da tedavi amaçlı bir eylem haline gelmiştir. İnsanlar artık günümüzde kimyasallardan ziyade doğal yaşam ve doğal beslenmenin önemini anlamış ve bu doğalları kendi dünyasına kabul etmeye başlamıştır. Arı ürünleri ise bu doğal besin gruplarından en önemlilerinden biri olmuştur. Ne yazık ki ülkemizde gerektiği değeri göremeyen arı ürünlerinin kullanımı kulaktan dolma bilgilerle sınırlıdır. Tabi arı ürünleriyle ilgili yapılan çalışmalarında bunda etkisi büyüktür. İçerdiği protein, vitamin, mineraller ve karbonhidratlarla birlikte arı ekmeğinin ve arı poleninin besin değeri yüksek önemli gıda maddelerindendir. Eğer ki bu ürünler hakkında çalışmalar yapılırsa ürünler hakkında tanıtım ve tüketim oranlarının artacağından şüphe duyulmamalıdır.

Apiterapi, bal, polen, propolis ve diğer tüm arı ürünlerinin tıpta kullanılmasıyla oluşan bir bilimdir. Bunların arasında en yüksek biyolojik potansiyele sahip ürün polendir. En

fazla çalışma yapılanlar ise bal ve propolistir [93-96]. Çiçekli bitkilerin üremesi için gerekli olan şey çiçek tozu ya da polendir. Doğadaki tozlaşmayı (polinasyon) sağlayan canlılar bal arılarıdır. Bal arıları vücutlarına yapışan polenleri yavru beslenmesinde kullanırlar. Ayrıca gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin gelişmesinde kullanmaktadırlar. Bal arıları tarafından polenler kovanlara taşınır. Bunlar ya petek gözlerinde depolanırlar ya da balın içerisine katılarak oksidasyona uğrarlar. Polen yüksek antioksidan affiniteye ve kapasiteye sahip bir üründür. Bu yüksek affinite polenlerin geldiği bitki florasınna göre değişiklik göstermektedir. Bundan dolayı son yıllarda arı kovanlarının önüne koyulan tuzaklar sayesinde polen tuzakları oluşturulmakta ve bu polenler toplanmaktadır. Özellikle anemi hastaları, sporcular, gelişim geriliği olan çocuklar, sık hasta olan ve bağışıklık sistemi güçsüz olan bireyler, karaciğer rahatsızlıkları yaşayanlar ve diyetlerine takviye edici gıda kullanmak isteyen kişiler kullanmaktadırlar [97-98].

Geçmişten günümüze kadar hem dünyada hem de ülkemizde polen ile alakalı balda polen analizi (melissopalinoloji) ve aeropalinoloji konularına yoğunlaşılmıştır. Bunun amacı alerji riskli hasta grubu için polenleri tanımlamak aynı zamanda balın botanik orijinini belirlemek için bu alanlardan yararlanılmıştır. Ancak arı poleni konusunda, araştırmalar ne yazık ki sınırlıdır. Özellikle de konu monofloral arı polenleri ise daha da kıt bir bilgi birikimine sahibiz. Polenin biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri bazı şartlar altında değişebilmektedir. Bu şartlar polenin hangi bitkiden toplandığına toplanılan bitkinin bölgesinin coğrafik konumuna, o coğrafi konumun iklim özelliklerine, bitkiyi toplama şekline ve ambalajlanma şekline bağlı olarak farklılık gösterdiği belirtilmektedir [99]. Krell yaptığı çalışmada arıların topladıkları polenlerin ortalama %7.5-40 protein, %15-50 karbonhidrat ve % 15 -50 arasında değişen ve oldukça yüksek miktarda nişasta ihtiva ettiğini ifade etmiştir [100]. Basim vd. de yaptıkları in vitro çalışmada polen ve propolis metanolik ekstraktlarının pek çok patojenik bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiklerini rapor etmiştir [101]. Yine Medeiros vd de sıçanlarda fenolik polen ekstraklarının anti alerjenik etkisinden bahsetmişlerdir [102-103]. Almaraz-Abarca et vd ise yaptıkları çalışmada Meksika florasına ait etanolik polen ekstraktlarının lipid peroksidasyonu inhibe edici ve polen ekstraktlarının HPLC analizinde bir flavonoid türevi olan kalkonlarca zengin olduğunu göstermiştir [104-106]. Polenin in vitro olarak lipid peroksidasyonunu engellediği,

oksidan özelliğe sahip ve kanserojen olduğu bilinen pek çok serbest oksijen radikalini temizlediği [107-109], yine in vitro bakteri çalışmalarında bakterileri öldürdüğü veya gelişimini engellediği [110] yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Bunların dışında literatürde polenlerle ilgili olarak antioksidan aktivitelerini ortaya çıkaran araştırmalara ek olarak, balların orijinlerini belirlemek üzere yapılan polen araştırmaları [111-114] ve polenlerin aminoasit analizlerinin tespitine yönelik [115] çalışmalar mevcuttur. Ticari arı polenlerinin B grubu vitaminleri içeriğini tespit etmeye yönelik yapılan bir araştırmada [116] siyanokobalamin (B12), folik asit (B9), pridoksin klorür (B6), nikotinik asit (B3), riboflavin (B2) ve tiamin klorür (B1) vitaminlerinin miktarları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile bulunmuş ve tespit edilmiştir. İnsan ve hayvanları X ışınlarının zararlı etkilerinden koruyan polene dair verilere bilimsel çalışmalarda rastlanmaktadır [117].

Polenin profesyonel sporcular için günlük alması gerekli gıdalar arasında değerli bir öneme sahip olduğuna dair yapılan çalışmalar [118-120] organizmada ki metabolik etkilere sahip hormonların da polenin ihtiva ettiğini göstermiştir. Yine Karataş ve Şerbetçi çalışmalarında arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarını HPLC ile tespit etmiş; insan ve hayvanların metabolizmalarında sentezlenen adrenalin ve noradrenalinin birçok bitki hormonuna ek olarak arı poleninde de bulunduğunu göstermişlerdir [121].

Polenler antimikrobiyal (antibakteriyel, antifungal, antiviral) özellikleri birincil önceliğe haiz araştırılması gereken bir özelliktir. Kaempferol, mirisetin ve Quercetin gibi bileşenlere sahip olan antimkrobiyal etkili polenler Salmonella, proteus, escherichia coli ve diğer kliform türlerine karşı bu bileşiklere sahip olduklarından ötürü etkili olduğu belirlenmiştir [122-124]. Özcan vd, Alternaria alternata ve Fusarium oxysporium f. sp. Melonis'in misel gelişimi üzerine arı poleninin % 2 ve % 5 konsantrasyonlarında ki metanol ekstraktlarının inhibitör etkilerini araştırmış ve %2'lik konsantrasyonun fungus gelişimine az, % 5'lik konsantrasyonunun ise daha çok etkili olduğunu rapor etmiştir [125].

Yapılan başka bir çalışmada Fas bölgesinden toplanan arı ekmeği ve arı poleni örneklerinin antibakteriyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada polen numuneleri hem kurutulmuş halde hem de taze olarak kullanılmış ve E. coli, Staphylococcus aureus,

Bacillus cereus bakterilerinin arasında bulunduğu bakterilere karşı antibakteriyal aktivite testi yapılmıştır. Sonuç olarak taze arı poleni ve arı ekmeğinin kurutulmuş polen örneklerine nazaran daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [126]. Diğer bir çalışmada ise arı ekmeği örneklerinin sıcak su, su ve etanol ekstrakları çıkarılmış ve bu ekstraktların fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. Suyun çözgen olarak kullanıldığı örneklerde antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu bildiren yazarlar arı ekmeğinin bu antioksidatif etkisinden faydalanılabileceğini belirtmişlerdir [127-128].

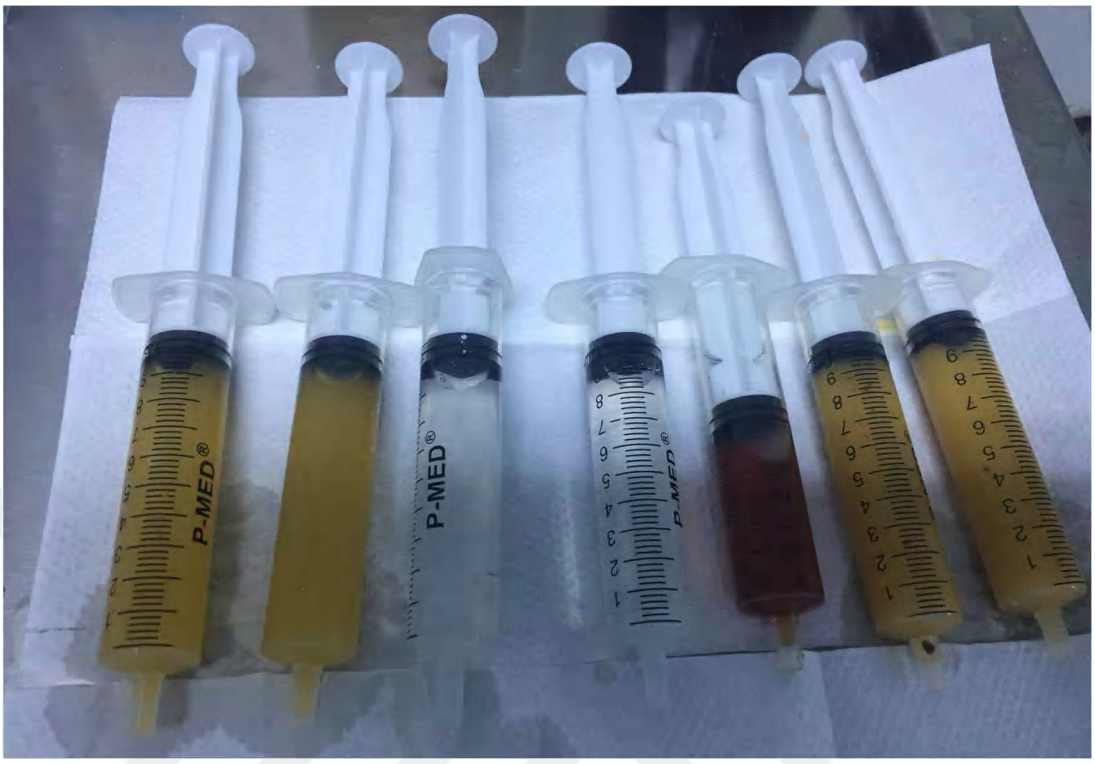
Sonuç olarak arı ekmeği (perga) geçmişten günümüze önemli bir probiyotik olarak insan için var olan sağlığı korumak ve bozulan sağlığı eski haline getirmek amacıyla insan sağlığına her daim hizmet edecek önemli bir üründür. Arı ürünleri konusunda yapılacak bilimsel araştırmalara her zaman ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın tamamlanmasınd finansal destek sağlayan Ercies Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

2. BÖLÜM

MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Arı ekmeği Örneklerinin Kimyasal Analizi

Arı ekmeği, Kayseri Kayseri'deki Nutral Therapy Company'den alındı ve -20 ° C'de saklandı. AOAC metodu kullanılarak, arı ekmeğinin nem içeriği, konveksiyonlu bir fırın içerisinde 105 ° C'de kurutularak sabit ağırlıkta gravimetrik olarak belirlendi (AOAC, 2005). Ham protein değeri, Kjeldahl'ın metodu kullanılarak belirlendi (AOAC, 2005). Azot yüzdesini ham protein yüzdesine dönüştürmek için 6.25'lik bir dönüşüm faktörü kullanılmıştır. Ham yağ, AOAC yöntemine (AOAC, 1984) göre bir soxhlet cihazı ve dietil eter kullanılarak ekstre edildi. Arı ekmeğinin ham lif içeriği, AOAC (2005) yöntemine göre analiz edildi. Numunelerin kül içeriği gravimetrik olarak belirlendi (AOAC, 2005). Toplam karbonhidrat içeriği aşağıdaki ifadeye göre hesaplandı: toplam karbonhidrat = 100 - (% nem +% protein +% yağ +% kül).



Resim 1 : Ratlara uygulanılan numune örnekleri soldan sağa 1,2- düşük doz perga 3- distile su 4- kurşun asetat solüsyonu 5- demir III solüsyonu 6,7- yüksek doz perga

2.2. Hayvan Materyali ve İlaç Yönetimi

Çalışma, 200-250 g ağırlığındaki 56 erkek Wistar albino sıçanında gerçekleştirildi. Hayvanlar yedi eşit gruba ayrıldı, biri kontrol için diğeri berand için, diğeri deney amaçlı. Kontrol grubuna bir ml serum fizyolojik verildi, Grup 2 ve 3, tüm deneme süresi boyunca günde bir ml distile su hacminde sırasıyla 100 (BBLD) ve 200 mg / kg bw / gün (BBHD) dozlarında arı ekmeği verildi. Grup 4'e bir ml damıtılmış su içinde 20 mg / kg bw / gün dozunda Pb asetat uygulandı. Grup 5 ve 6'ya bir ml distile su içinde 20 mg / kg bw / gün Pb asetat artı bir ml hacimde sırasıyla 100 ve 200 mg / kg bw / gün arı ekmeği verildi. Son grup pozitif kontrol idi ve bir ml damıtılmış su içinde 2.5 mg / kg bw / gün dozunda Demir (III) hidroksit polialtoz aldı. Tüm tedaviler gavajla yapıldı ve 21 gün sürdürüldü. Arı ekmeği, deneyin her gününde deney gruplarında Pb asetat işleminden bir saat sonra uygulandı. Çalışma boyunca içme suyu ve topak yemi sağlanmıştır. Hayvanlar, kararlı koşullar altında, 22 ila 24 ° C'de tutuldu ve 12 saat

aydınlık / 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 15/11/2017-17/115).

2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi

Çalışmanın 21. gününün sonunda, hematolojik parametreleri analiz etmek için tüm gruplardan kapiller tüplerde kardiyak delinerek kan örnekleri toplandı: Beyaz kan hücreleri (WBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), kırmızı kan hücreler (RBC), çekirdekli kırmızı kan hücreleri (NRBC), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve lenfosit ve nötrofil sayımlarıdır. Daha sonra hayvanların karaciğerleri eksize edildi. Toplanan kan örnekleri, plazma ve serumların ayrılması için 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Eksize edilen dokular kanın alınması için deiyonize su ile yıkandı. Elde edilen serum bazı biyokimyasal parametrelerin analizinde kullanılmıştır. Serum kreatinin ve ürik asit seviyelerinin ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) tayininde bir Konelab 60i otomatik analizörü (Thermo Clinical Labsystems, Finlandiya) ve bir Konelab etiket kiti (Thermo Clinical Labsystems, Finlandiya) kullanılmıştır.



Resim 2. Ratlardan karaciğer ve kan örnekleri almak için işlem yapılması



Resim 3. Ratlar doku ve kan örnekleri alınması için hazırlanması



Resim 4. Ratlardan kardiyak kan alma işlemi

2.4. Histolojik Analizler

Histolojik incelemelerde kullanılmak üzere karaciğer dokuları %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi. Tespit ile belirleme işleminden sonra dokulara rutin doku takip aşamaları uygulanarak parafine gömüldü.

Parafin bloklardan 5-6 µm'lik kesitler düz lamlara alındı. Hazırlanan lamlar standart histolojik yöntemler kullanılarak belirli süre etüvde bırakıp sonrasında da ksilen ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırıldı. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitlere hematoksilen-eozin (H&E) boyaması yapılmıştır. Karaciğer skorlaması 50 alandan sinuzoid genişlemesi, nekrotik alanların

varlığı, hücresel ışınsal dizilimdeki kriterler dikkate alınarak yapılmıştır. Bu kriterlere göre 0: hasar yok, 1: az hasar var, 2 orta şiddetli, 3 ciddi hasar olarak belirlenmiştir. İncelemeler ise Olimpus BX51 mikroskobu altında yapılmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar, SPSS 11.0 Windows için istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Aritmetik ortalama değerler ve verilerin standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıklar, tek yönlü varyans analizi (tek yönlü ANOVA) prosedürü ile $p < 0.05$'e göre değerlendirildi. Duncan testi kullanılarak farklı gruplar belirlendi. Histolojik analizlerde, Post-Hoc Tukey testi uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bulgular

Tablo 3.1. Araştırmada kullanılan arı ekmeğinin besin element içeriği

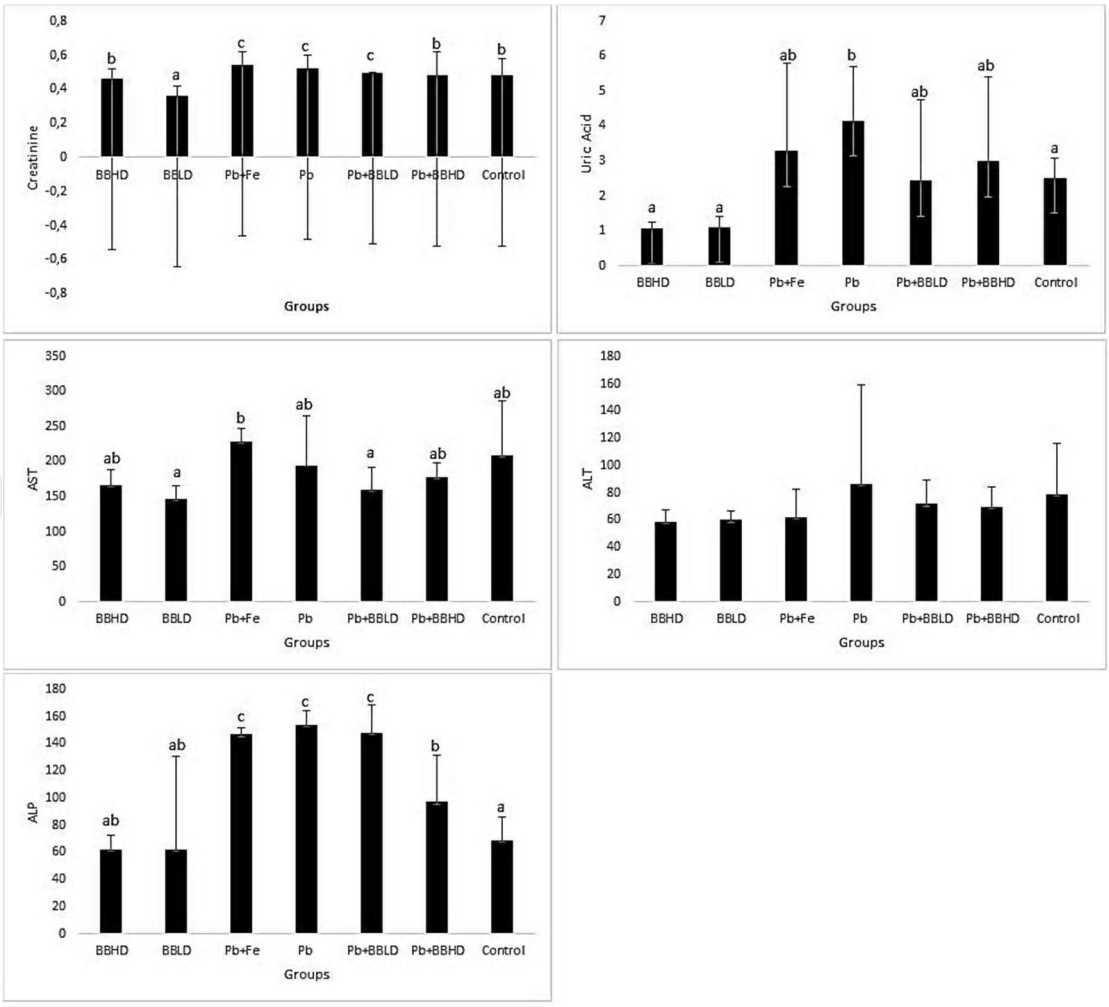
Besin elementleri	**İçerik**
Kül	8.14 g/100g
Protein	13.56g/100g (Nx6.25)
Karbonhidrat	30.60 g/100g
Diyet lif	18.18 g/100g
Yağ	21.69 g/100 g
Enerji	408 kcal/100 g

Araştırmamızda kullandığımız arı ekmeğinin besin elementleri içeriği Tablo 1 de verilmiştir. Ratların kanlarında WBC seviyesi bakımından istatistiki olarak önemli oranda farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Table 2) Bununla birlikte Pb asetat verilen grupta en yüksek WBC değeri görülürken, arı ekmeği guruplarında en düşük değerler belirlenmiş onu Pb asetat + ıron (III) (pozitif kontrol) ve BBHD ve BBLD grupları takip etmiştir. Grupların RBC (Red blood cell) sayısı arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Araştırmamızda en düşük RBC değeri Pb asetet verilen gruptadır. BBHD ve Kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, BBLD ve Pb+BBHD grupları birbirine yakın bulunmuş, BBLD ile Pb+ Fe grupları arasında da fark görülmemiştir. Hemoglobin seviyesi açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.001$). En düşük

hemoglobin seviyesi Pb asetat grubunda gözlenirken, en yüksek değerler beebread verilen gruplarda gözlenmiştir. Özellikle BBHD kurşun asetatın sebep olduğu hemoglobin düşüşünü önemli oranda iyileştirdiği ve bu iyileşmenin kontrol değerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında hematokrit değeri arı ekmeği ve kontrol gruplarında birbirine yakın bulunurken, en düşük Pb asetat grubunda tespit edilmiştir. Yüksek doz arı ekmeği verilen grubun hematokrit değeri kurşun asetat ile birlikte düşük doz arı ekmeği ve ıron (III) verilen grup arasında fark bulunmamıştır. Grupların MCV değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiki anlamda önemlidir ($p<0.001$). Bununla birlikte arı ekmeği ve kontrol grubu arasında farklılık görülmezken bu değerler kurşun asetat verilen grupların MCV değerlerinden yüksektir. Pb asetat verilen gruplar arasında da önemli farklık yoktur. MCH değeri bakımından gruplar arsındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol ve arı ekmeği grupları arasında fark gözlenmezken Pb asetat verilen grupların MCV değerleri arı ekmeği ve kontrol gruplarından düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında BBHD dışında tüm grupların MCHC değeri istatistiksel olarak önemli oranda düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Diğer kan parametrelerinde olduğu gibi en düşük değer Pb asetat grubunda olmakla birlikte Pb asetat verilen diğer gruplarla arasındaki fark önemli değildir. Grupların lenfosit ve nötrofil değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3.2. Kontrol ve deney gruplarının hematolojik parametreleri

Groups	**WBC**	**RBC**	**NRBC**	**HGB**	**HTC**
BBHD	6.91±1.63	9.09±0.67^{c}	0.015±0.01^{a}	15.75±0.34^{a}	54.67±1.99^{c}
BBLD	6.48±2.01	8.28±0.32^{b}	0.018±0.01^{a}	15.47±10.88^{a}	51.37±1.82^{c}
Pb+Fe	10.01±3.51	7.49±0.54^{ab}	0.92±0.55^{b}	11.78±1.46^{b}	40.25±3.80^{ab}
Pb	10.72±3.01	6.99±0.58^{a}	1.89±0.51^{c}	10.88±1.09^{b}	38.68±3.64^{a}
Pb+BBLD	9.84±2.43	7.76±0.97^{ab}	0.92±0.63^{b}	12.15±1.13^{b}	41.78±4.33^{ab}
Pb+BBHD	9.93±5.49	8.15±0.76^{b}	0.97±0.39^{b}	15.18±1.28^{a}	43.62±4.52^{b}
Control	9.66±3.79	9.18±0.28^{c}	0.022±0.26^{a}	11.40±2.22^{b}	50.88±3.94^{c}
	MCV	**MCH**	**MCHC**	**LYM**	**NEU**
BBHD	60.23±2.74^{a}	17.38±0.96^{b}	28.80±0.51^{ab}	4.81±1.13	1.37±0.47
BBLD	60.35±1.36^{a}	17.85±0.39^{b}	29.57±0.68^{bc}	4.84±1.61	1.42±0.72
Pb+Fe	53.65±1.57^{b}	15.20±0.70^{a}	28.27±0.71^{a}	7.35±2.01	2.75±0.91
Pb	53.47±0.98^{b}	15.58±1.53^{a}	28.14±1.89^{a}	7.96±3.37	2.11±1.62
Pb+BBLD	54.03±1.99^{b}	15.18±0.29^{a}	28.15±0.38^{a}	7.58±4.48	2.44±1.12
Pb+BBHD	55.30±2.79^{b}	14.90±0.33^{a}	27.88±0.99^{a}	6.75±2.56	1.89±0.92
Control	57.99±1.23^{a}	17.68±0.52^{b}	30.53±0.68^{c}	6.49±3.01	1.47±0.41



Şekil 3.1. Kontrol ve deney gruplarının biyokimyasal parametreleri

Tablo 3.3. Kontrol ve deney gruplarının biyokimyasal parametreleri

	BBHD	BBLD	Pb+Fe	Pb	Pb+BBLD	Pb+BBHD	Control
Creatinine	0.46± 0.06^{b}	0.36± 0.06^{a}	0.54± 0.08^{c}	0.52± 0.08^{c}	0.49± 0.09^{c}	0.48± 0.14^{b}	0.48± 0.1^{b}
Uric acid	1.07± 0.19^{a}	1.10± 0.3^{a}	3.27± 2.52^{ab}	4.14± 1.56^{b}	2.43± 2.33^{ab}	2.97± 2.42^{ab}	2.50± 0.59^{a}
AST	165.5± 23.36^{ab}	145.17± 20.43^{a}	227± 20.05^{b}	194.0± 72.04^{ab}	159.0± 33.39^{a}	176.50± 21.33^{ab}	207.67± 78.56^{ab}
ALT	58.5± 905	59.67± 7.03	61.4± 21.61	86.33± 72.51	71.33± 18.30	69.5± 15.18	78.25± 38.09
ALP	62± 10.66^{ab}	61.67± 68.97^{ab}	146.17± 5.74^{c}	153.33± 10.54^{c}	147.25± 21.25^{c}	96.6± 34.55^{b}	68.17± 18.06^{ab}

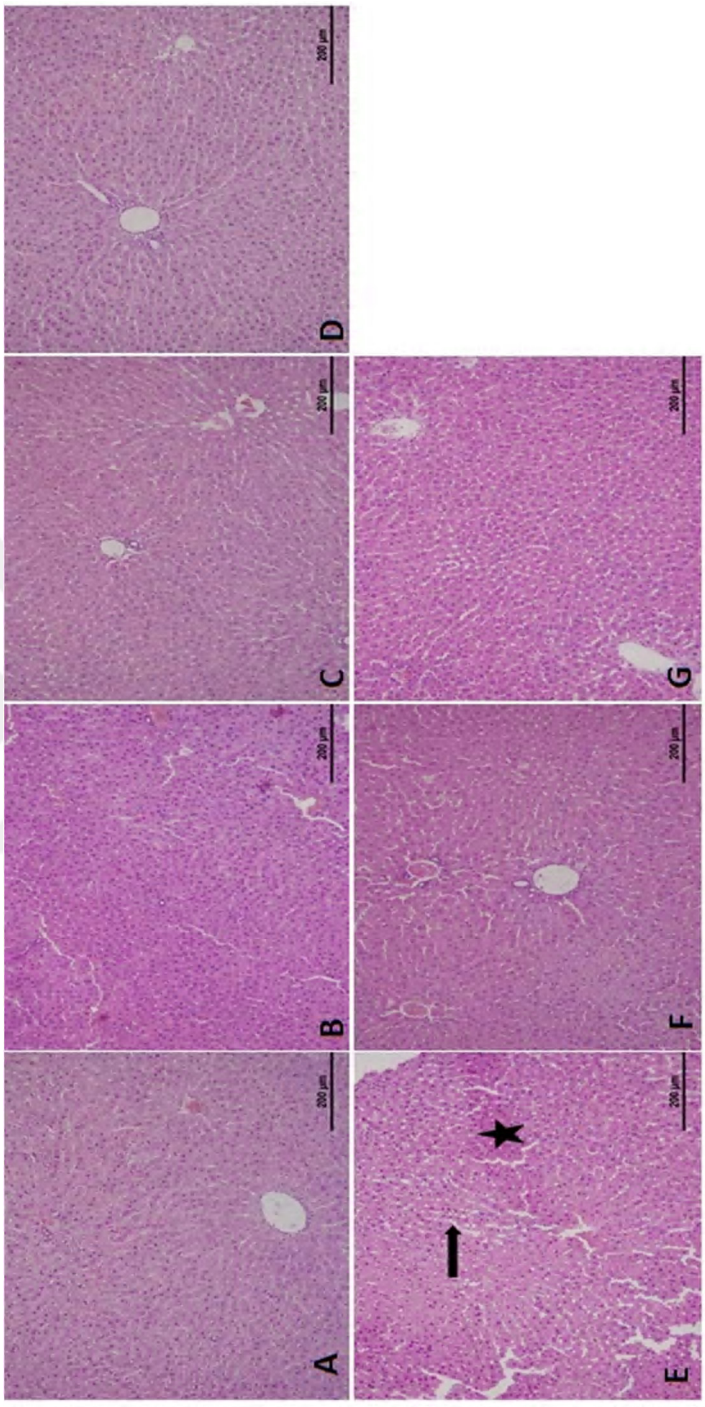
Biayokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; kontrol ve experimental grupların creatinine, uric acid, AST ve ALP değerleri arasındaki fark önemli bulunurken ($p>0.05$), ALT değerleri arasındaki farklılık önemsizdir ($p>0.05$). Kurşun asetat kreatin ve ürük asit seviyelerinde önemli oranda yükselmeye sebep olmuştur. Benzer şekilde bu grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında AST ve ALP enzim aktivitelerinde de yükselme belirlenmiştir ($p<0.05$), ALT seviyesi de rakamsal olarak yüksektir ancak istatisitksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). Kreatin, ürik asit seviyeleri ile enzim aktivitelerinde kurşun asetat indüklü yükselme düşük ve yüksek doz arı ekmeği gruplarında kontrol grubuna yakın iyileşme sağlamıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan ıron (III) yükselen kreatin seviyesin düşürmüş ancak arı ekmeği kadar etkili olmamıştır. AST ve ALP enzim aktivitelerinin Pb asetat indüklü yükselme düşük ve yüksek doz arı ekmeği verilmesiyle önemli oranda düştüğü tespit edilmiştir.

Karaciğer dokusunda kontrol grubunda normal histolojik yapı gözlemlendi. PB grubunda ise sinuzoidlerde genişleme, nekrotik alanlar ve piknotik hücrelerin görüldüğü gözlemlenmiştir. PD, PY ve FA gruplarında kontrole yakın histolojik yapı görülmüştür. PD+PB ve PY+PB grubunda ise PB grubuna göre hasarın azaldığı görülmüştür (Tablo1, Şekil 1).

Tablo 3.4. Rat karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	**Kontrol**	**PD+PB**	**PD**	**PY**	**PB**	**PY+PB**	**FA**	***p***
SKOR	$0.13_{\pm 0.34^{a}}$	$0.73_{\pm 0.69^{bc}}$	$0.53_{\pm 0.86^{ab}}$	$0.26_{\pm 0.69^{ab}}$	$1.13_{\pm 1.04^{c}}$	$0.73_{\pm 0.65^{bc}}$	$0.23_{\pm 0.67^{ab}}$	0.001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. $P<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Aynı harfi (a-b-c) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.



Şekil 3.2. Kontrol grubu (A) normal karaciğer yapısı gösterilmiştir, PD+PB grubu (B) PD grubu (C), PY grubu (D), PB grubu (E) yıldız ile nekrotik alan ve ok ile sinuzoidlerdeki genişleme gösterilmiştir, PY+PB grubu (F), FA grubu (G). H&E. Görüntü büyütmesi X200

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma Sonuç ve Öneriler

Kurşunun, insan beslenmesinde kullanılan konserve gıdalar ve içme suları ile solunan egsoz dumanı yoluyla insan ve hayvanları olumsuz yönde etkilemektedir [129]. Yapılan bilimsel araştırmalar kurşunun insan ve hayvanlarda güçlü neurotoksik etkisi [130], özellikle yeni doğan bebeklerin zihinlerinde ve pisikomotor gelişim üzerine negatif etkileri [131], hücre zarı, mitokondri, çekirdek zarı ve DNA üzerine olumsuz etkileri olduğu [132], hücre zarında ki lipidlerin bozunmasına ve oksidasyonuna sebep olduğu, geçirgenliğini ve bileşik yapısını bozduğu [133-134] düşük dozlarda hemoglobin sentezine negatif katkıda bulunup azalttığı ve yüksek dozlarda ise anemiye sebep olduğu [135] gösterilmiştir. WBC (White blood cell), enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı vücudun birincil savunma hücreleridirler, genelde bakteriyel enfeksiyonlarda artarken viral enfeksiyonlarda seviyesi azalır. Bununla birlikte ilaç ya da metabolik intoksikasyon ile hipersensitivite reaksiyonlarında seviyesi artmaktadır. Kurşuna internal maruz kalmanın en iyi indikatöleri kan ve kan bileşenleridir. Oral olarak alınan kurşun sindirimi takiben kan yoluyla soft dokulara taşınmakta ve kurşunun % 95'i lead diphosphate olarak eritrositlere ttrasnport edilmektedir. Kurşun biirkimi haematological, haematic, renal ve gastrointestinal sistemelere zararlı olmaktadır [136]. Kurşunun toksisitesi, kimyasal formu, route, frequency ve maruz kalma süresine gore değişiklik gösterir. Düşük dozda kırmızı kan hücrelerinde düşüşle birlikte anemi görülmektedir. Tekrarlı bir şekilde kurşuna maruz kalma lymphopenic leucopenia yı indüklemektedir [137]. Bu araştırmada, istatistiki olarak gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmamakla birlikte ($p>0.05$) Pb asetat verilen grupta WBC'nin yüksek olduğu görülmüştür. RBC akciğerden aldığı oksijeni dokulara taşıyan, dokularda ise birikmiş olan karbondioksidi tam tersi akciğere taşıyan

ve buradan atılmasını sağlayan, demir ihtiva eden hücrelerin sayımına denir. Genelliklede anemilerin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Anemi durumunda anemiye yol açan ilaç kullanımları bu sayının azalmasına sebep olmaktadır. Pb asetat ratların kanlarında RBC değerinin düşmesine sebep olmuştur. [138]. Heidari ve Sagheb (2003) bazofilik stippling, azalmış RBC sayımı (anemi), artmış lökosit sayımı (lökositoz), monositoz, eozinozin, nötrofilik ve trombositozun kurşun test grubunda gözlendiğini göstermiştir ($P < 0.001$). Mikrositik hipokromik aneminin kurşunun demir ve bakır metabolizması ile etkileşimi ile ilişkilendirilebileceği ve artan lökosit sayısının kurşunun lenfatik organlar üzerindeki inflamatuar etkileriyle bağlantılı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Arı ekmeği Pb asetat ile oluşturulan toksisitede RBC değerinin iyileştirilmesi yönünde etki göstermiştir. Düşük doz arı ekmeği ile pozitif kontrol olarak kullanılan ıron (III) arasında fark görülmemesi arı ekmeğinin iyileştirici etkisini öne çıkarmaktadır. Hemoglobin kanda oksijen ve demiri bağlamakla görevli bir proteindir. Eritrositlerin dokulara oksijen taşımakla görevli kimyasal parçasıdır. Vücudun enerji yetersizliğinin en önemli ve ilk göstergesidir. Anemide aplastik anemiye yol açan ilaç kullanımlarında seviyesi azalmaktadır. Hemoglobin değeri ilginç bir şekilde arı ekmeği verilen her iki grupta kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte Pb asetat ratlarda hemoglobin seviyesinin düşmesine neden olmuştur. Arı ekmeği ve ıron (III) ise bu değeri iyileştirme yönünde etki göstermiştir. Hematokrit (HTC), kan içindeki eritrosit hücrelerin toplam hacim fraksiyonudur (PCV=packed cell volume veya EVF=Eritrosit volum fraksiyon); yani kanın hücresel kısmının sıvı kısmına oranla yüzdesel ifadesidir. Anemi durumunda bu hücrelerin sayısı azalmaktadır. Grupların hematokrit değerleri karşılaştırıldığında arı ekmeği grupları rakamsal olarak daha yüksek değere sahip olmakla birlikte kontrol grubundan farklı değildir. Yüksek doz arı ekmeği verilen grubun hematokrit değeri düşük doz arı ekmeği ve ıron (III) verilen gruplardan daha yüksek olmuştur. Yani yüksek doz arı ekmeğinin iyileştirici etkisi daha fazladır. MCV, oksijen taşıyan hücrelerin (eritrositlerin) ortalama büyüklüğüdür. MCV düşükse eritrositler daha küçük, yüksekse daha genişlemişlerdir. Demir eksikliği anemisinde eritrositler küçülmekte; dolayısıyla MCV değeri düşük çıkmaktadır. Araştırmamızda arı ekmeği verilen grupların MCV değerleri istatistiki olarak aradaki fark önemli olmasa da, rakamsal olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Pb asetatın MCV

değerinde sebep olduğu düşüklük arı ekmeği ve demir (III) uygulaması ile iyileşmiştir. MCH, her bir eritrositteki ortalama hemoglobin ağırlığıdır. Hemoglobin tam kan içindeki hemoglobin miktarını verirken MCH sadece eritrosit içindeki hemoglobinin miktarını vermektedir. Bu değerin düşük olması genelde anemiyi göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre arı ekmeğinin rakamsal olarak kontrol grubundan daha yüksek MCH değerlerine sahip olduğu ve Pb asetatın sebep olduğu MCH seviyesindeki düşüşü, düzelttiği tespit edilmiştir. MCHC, MCH parametresinin eritrosit, yani alyuvar hacminden bağımsız olarak toplam eritrosit miktarına oranıdır. Eritrosit sayısından bağımsız olarak eritrositlerin hacmine göre hemoglobin miktarının ifadesidir ve şu formülle hesaplanır: MCHC (gHb/dL erit)=Hb(g/L)/Htc. Kansızlığın nedeninin hemoglobin mi, yoksa eritrosit sayısına mı bağlı olduğu hakkında fikir vermektedir. MCHC bakımından sadece kontrol ve yüksek doz arı ekmeği grubu arasında fark bulunmamıştır. Diğer grupların MCHC seviyesinin düşük çıkması Fe eksikliği anemisinin oluştuğunu göstermektedir. Bunula birlikte pozitif kontrol olarak kullanılan ıron (III) pb asetat verilmesiyle oluşan MCHC düşüklüğünü arı ekmeği grupları ile benzer oranda iyileştirmiştir. RBC, MCH ve MCV nin düşmesi ve bununla ilgili hematolojik değişiklikler kurşun astet alımında gözlenmiştir [139]. Kurşun toksitesi nedeniyle anemi gelişimi, artan membran fragility, azalan RBC sayısı, azalan hemoglobin üretimi ya da bu faktörlerin tümü nedeniyle kırmızı kan hücrelerinin azalmasına atfedilmektedir [140-141] Kurşunun en belirgin etkisi hematopoesis ve hem biyosentezinde görülmektedir [142]. Kurşun zehirlenmesinin ilk belirtisi olan aneminin nedeni, eritrosit yaşam süresinin normale göre kısalmış olması ve hem sentezinde meydana gelen bozulmalardır. Buna ilaveten eritrosit Na-K ATP az enzim etkinliği de azalmaktadır. Sodyum pompasında etkinliğin azalması eritrosit zarlarının bütünlüğünü koruyamamasına yol açarak eritrosit yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır [143, 129]. Elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu olarak, [143] iki farklı dozda 500 ve 750 mg/kgbw/day arı ekmeğinin ratlarda alüminyum asetat indüklü anemi ve hepatorenal üzerine etkisini belirlemişler ve arı ekmeğinin alüminyumun hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine olumsuz etkileri iyileştirdiğini göstermişlerdir. Arı ekmeği konusunda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ancak arı ekmeğinin polenin ferment hali olarak düşünülürse arı poleni ile ilgili verileri de göz önünde tutmak faydalı olacaktır [144]. Rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) te farklı polen konsantrasyonlarının (0.5, 2.5, 5, 10, 20 and 30 ppm) biyokimyasal ve total leucocyte

count, erytrocyte count, hemoglobin, hematocrit, MCV MCH, MCHC gibi hematolojik parametreler üzerine etkisini belirlemiş ancak biyokimyasal parametreler üzerine önemli bir etkisi olmadığını belirlemişlerdir. Bununla birlikte [145] propolis ve polenlerin, besleyici ferropenik anemili sıçanlar kullanılarak demirin, kalsiyumun, fosforun ve magnezyumun sindirim kullanımı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Her iki ürün de demirin sindirim kullanımını ve hemoglobinin rejenerasyon etkinliğini arttırdı, özellikle bir anemi sendromundan iyileşme sırasında ve bu minerallerin sindirim kullanımında düzeldi [146]. Eraslan ve diğ. (2009) geniş spektrumlu karbamat böcek ilacı olan propoxurun farklı dokularda oksidatif stress parametreleri ve biyokimyasal değişkenler üzerine olumsuz etkilerinin arı poleni ile iyileştirildiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde araştırıcılar, bir pesticide olan carbaryl'in ratların farklı dokularında oksidatif stress markörleri ve biyokimyasal parametreler üzerine olumsuz etkilerini iyilştirdiği ispatlamışlardır [147]. Coi et al (2007) farelerde pine (Pinus densiflora) poleninin (100 ve 200 mg/kg) etanol ekstraktının antitinflamatory ve antinociceptive aktivitesini göstermiş aktivitelerin aminopyrine ve indomethacin ile benzer olduğunu bildirmişlerdir [148]. Polen ekstraktının belirlenen analgesic ve antiinflammatory aktivitenin polenin içerdiği poliefenollere atfedilmiştir.

Kurşun, canlı organizmada fizyolojik ve biyokimyasal bozukluklar yanında karaciğer, böbrek, beyin gibi organ ve dokularda oksidatif hasar meydana getirdiği de belirtilmektedir[133-134] Bu araştırmanın sonuçları arı ekmeğinin kurşun indüklü anemi üzerine olumlu etki gösterdiğini hepatorenal toksiteyi iyileştirdiğini göstermiştir. Gerçekten, kurşun asetat tek başına kreatin, ürik asit ve karaciğer enizm aktivitlerinin yükselmesine sebep olmuştur. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi hepatik hücresel hasarın bir sonucu olabilir. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir [149-151]. Bu bağlamda, Pb asetat ALT, AST, ALP ve lipid peroksidasyonunda önemli bir artışa neden olmuş ve bu değişiklikler deve sütü, folik asit, E vitamini, propolis ile hafifletilmiştir [152-155].

Kurşun asetatın karaciğer enzimlerinde yükselmeye sebep olmasıyla ilgili elde ettiğimiz biyokimyasal sonuçlar histologic analiz sonuçlarımızla da uyumludur. Benzer şekilde [156] tarafından yapılan bir çalışmada, 20 mg / kg / bw kurşun asetattan oral yoldan alınan farelerin karaciğerleri, tıkalı merkezi damarlarla temsil edilen hepatik dokularda, bol kupffer hücreli kan sinüzoidlerinde dilatasyon, dejenerasyondan muzdarip hepatik

hücreler ve büyük lökositik infiltrasyon topaklanmasında belirgin değişiklikler gösterdi. Elde edilen sonuçlar, kurşun alımının karaciğerde ve hepatositlerin dejenerasyonu, lökositik infiltrasyon, karaciğerde fibrozis ve karaciğerde şiddetli karaciğer patolojik skoru ile kendini gösteren dalakta ciddi değişikliklere neden olduğunu gösterdi.

Araştırmamızda pozitif kontrol olarak verdiğimiz demir (III) polymasltosun fe eksikliğinden kaynaklanan anemide yaygın olarak kullanıldığı hemoglobin, MCV ve cell distribution width (RDW) değerlerini yükselttiği bildirilmektedir [157]. Araştırmamızda ıron (III) pb asettaın sebep olduğu kan ve biyokimyasal parametrelerde iyileşme sağladığı görülmekle birlikte bu etki çoğu durumda arı ekmeğinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi kullanılan doz ve süreden kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, dengeli bir besin desteği olmakla birlikte faydalı biyolojik aktiviteleri olan arı ekmeği pb asetatın sebep olduğu biyokimyasal parametrelerde iyileşme sağlamıştır. Bu sonuç hematolojik, biyokimyasal ve histolojik analizlerle desteklenmiştir. Arı ekmeğinin anemi tedavisine destek olarak kullanılabileceği ve bu konuda yapılan araştırmalara bulgularımızın ışık tutacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Özbolat, G., Tuli, A., 2016. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri, **Arşiv kaynak tarama dergisi, 25** (4): 502–521.
2. Aslam, B., Javed, I., Khan, H.F., Rahman, Z. 2011. Uptake of heavy metal residues from sewage sludge in the goat and cattle during summer season**.** **Pakistan Veterainary Journal, 31**:75-7.
3. Duffus, J. H., 2002. Heavy metals a meaningless term (IUPAC Technical report). **Pure Applied Chemistry, 74**:793-807.
4. Ağcasulu, Ö., 2006 Sakarya nehri Çeltikçe çayı'nda yaşayan capoeta tinca'nın dokularında ağır metal birikiminin incelenmesi Gazi üniversitesi, fen bilimleri enstitüsü ,Yüksek lisans tezi , Ankara, 128 s.
5. Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S., 2009 Metallerin çevresel etkileri. **Metalurji Dergisi, 136**:47-53.
6. Seven, T., Can, B., Narende, N., B., Ocak, S., 2018. Hava ve toprakta Ağır metal kirliliği, **Ulusal çevre bilimleri araştırma dergisi, 1** (2) : 91-103
7. Bigersson, B., Sterner, O., Zimerson, E., Chemie und Gesundheit 1988 "Eineverstndliche Einführung in die Toxikologie", **VCHVerlagsgeselschaft,** ISBN3-527-26455-8
8. Alexander Rether, 2002, Entwicklung und Charakterisierung wasserlöslicher Benzoylthioharnstofffunktionalisierter Polymere zur selektiven Abtrennung von Schwermetallionen aus Abwässern und Prozesslösungen, Doktora Tezi, Münih Teknik Üniveristesi, 102 s.
9. Vereins, D., 1997, nur maut pro immetıger ist um fieldrieicht (Web sitesi:www.umweltbundesamt.de/ubainfodatent/daten/umweltkatastrophen. htm.), (Erişim tarihi Aralık 2010).
10. John, H., D., Howard, G., J., Worth, 1996 Fundamental toxicology for chemists, **Royal Society of Chemistry Information Services,** Cambridge, UK
11. Baldwin, D.,R., Marshall, W., J. 1999 Heavy Metal Poisoning and Its Laboratory Investigation , **Annals of Clinical Biochemistry 36**: 267-300.
12. Ng, D., K., Chan, C., H., Soo, M., T. 2007 Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: metaanalysis. **Pediatrical International 49**: 80-7.

13. Dündar, Y., Aslan, R., 2005, Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. **The Medical Journal of Kocatepe 6** :1-5.

14. Türkyılmaz, H., Kurşun 2011 iyonlarının kesikli adsorpsiyon prosesi ile gideriminin cevap yüzey yöntemiyle optimizasyonu. Süleyman demirel üniversitesi fen bilimleri enstitüsü Yüksek lisans tezi , Isparta, 112 s.

15. Gülçin, Y., Can, G., Şahin, Ü., 2002, Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi **Cerrahpaşa tıp dergisi 33**:197-204.

16. Piomelli, S., 2002, Childhood lead poisoning**. Pediatric Clinic North America 49**:1285-304

17. Özay, C., Mammadov, R., 2013, Ağır Metaller ve Süs Bitkilerinin Fitoremediasyonda Kullanılabilirliği, **BAÜ Fen Bil. Enst. Dergisi Cilt 15**(1): 67-76.

18. Özkan, G., 2009, Endüstriyel Bölge Komşuluğunda Kıyısal Kırsal Alandaki Hava Kalitesi; Muallimköy'de Partikül Madddede ve Topraktaki Ağır Metal Kirliliği, Yüksek Lisans Tezi**,** GYTE Fen Bilimleri Enstitüsüsü, Gebze, 9, 12-22.

19. Karaçağıl, D., 2013, İstanbul'da Belirlenmiş Sahil Şeritlerinde Toprak Kalitesi ve Ağır Metal Kirliliği, Yüksek Lisans Tezi**, Bahçeşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul,** 4-8-11-12.

20. Önder, S., 2012, Atıksular İle Sulanan Zirai Alanlardaki Ağır Metal Kirliliğinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, **Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya,** 3-4-11-17-24-25.

21. Can, G., Yapıcı, G., Sahin, Ü., Kızıler, AR., Demirci, Ç., Toprak, S., 1997, Tekirdag ili merkezinde yasayan 1-6 yas grubu çocuklarda kan kursun düzeylerinin degerlendirilmesi**, I.Ulusal Çevre Hekimligi Kongresi, Ankara, 9.**

22. Yapıcı, GE., 1999, Silivri merkezde yasayan 6 ay-6 yas arası çocuklarda asemptomatik kursun zehirlenmesi prevalansı–Bir epidemiolojik çalısma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi, Halk Saglıgı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 115 s.

23. Sevinç, E., Kösecik, M., Koçyigit, A., Soran, M., Ertas, T., 2004 Sanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalısan çıraklarda saç ve kan kursun düzeyleri ve hematolojik degerler üzerine etkileri **Harran Tıp Fak Der 1**: 33-38.

24. Kocabıyık, N., Dogan, F., 1993 izmir'de trafiğin yoğun olduğu kavşaklarda çalışan genç trafik polislerinde egzos kursununa maruziyet**. III. Halk Saglıgı Günleri :** Sayfa 374-378.

25. Yapici, G., Can, G., Kiziler, AR., Aydemir, B., Timur, IH., 2005 Childhood lead and cadmium exposure in a coal mening area in Yatagan, Turkey. **CEHCA-200 Children's Environmental Health in Central Asia,** Almaata, Kazakistan, 216-217.

26. Yilmaz, B., Aydin, M., Kaya, H., Kutlu, S., Dorucu, M., Cosan, H., 2005 Environmental lead contaminatıon and blood lead levels in children and adults in Keban district. **CEHCA-2005 Children's Environmental Health in Central Asia,** Almaata, Kazakistan, 217.

27. Park, MS., Cho, EJ., Lee, SK., Lee, EJ., Lee, DS., Lee, KH., Jeon, BH. 2010. Korean Red Ginseng Protects Oxidative Injury Caused by Lead **Poisoning Journey Ginseng Rewiew., 34**(2), 132-137.

28. Jomova, K., Valko, M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology journey, 283**(2-3), 65-87.

29. Annabi Berrahal, A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N., El-Fazâa, S. 2007. Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead**. Comptes Rendus Biologies., 330** (8), 581-588.

30. İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S., İç Hastalıkları, 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, s: 1791-95.

31. Eisenstaedt, R., Penninx, BW., Woodman, RC. 2006 Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts**. Blood Reviews 20** (4):213-26.

32. Nandigam, V., Nandigam, K., Badhe, BA., Dutta, TK. 2004 Is adult definition of anemia applicable to a geriatric population? Study of erythrocyte parameters in Indian geriatric inpatients**. Journal of the American Geriatr Society 52**(9):1589-90.

33. Dilek, İ., Altun, S., Tuncer, İ., Uygan, İ., Topal, C., Aksoy, H. 2000, Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesi**. Van Tıp Fakültesi Dergisi 7**(2):51-6.

34. Yaramış, P., Ç., 2007 anemik ve anemik olmayan atların bazı eser element (çinko bakır demir) ve ağır metal (kurşun kadmiyum) değerlerinin belirlenmesi istanbul 73 s

35. Hillman, R., Finch, C., 2002 Red cell manual. 7th. A new NOS2 promoter polymorphism associated with increased nitric oxide production and protection from severe malaria in Tanzanian and Kenyan children". **Lancet journey 360** (9344): p. 1468-75.

36. Kern, W., F., B. Ferhanoğlu, PDQ hematoloji. 1. Baskı ed. 2005**:** İstanbul Medikal Yayıncılık. istanbul

37. İliçin, G., 2002 Temel iç Hastalıkları. Güneş Yayın Evi. İstanbul 214 s

38. Blaxhall, P.C. and Daisley, K.W. 1973. Routine haematological methods for use with fish blood**. Journal Fish Biology 5**, 771-781.

39. Tort, L. and Torres, P. 1988. The effects of sub-lethal concentrations of cadmium on haematological parameters in the dogfish, Scyliorhinus canicula. **Journal Fish Biol 32**, 277-282.

40. Ryan, DH., Lichtman, MA., Coller, BS., Kipps, TJ., Seligsohn, U., 2001 Examination of the Blood Williams Hematology. 6 th ed.United States of America**.** McGraw Hill, :9-16.

41. Brugnara, C., Oski, FA., Nathan, DG., 2009 Diagnostic approach to the anemic patients. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed.Philadelphia**.** Saunders Elsevier :455-466.

42. Dallman, PR., 1977 Pediatrics, 16 th ed. Newyork, Appleton-Century-Crofts, :1111-1178.

43. Shende, A., 2005 Disorders of the white blood cells. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. San Diego, California :209.

44. Lambert, MP., Poncz, M., 2009 Inherited platelet disorders. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia**.** Saunders Elsevier, :1463-1483.

45. Aygun, B., 2005 Disorders of platelet . Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego, California. :250.

46. DeMaeyer, E., Adiels-Tegman, M., 1985 The prevalence of anaemia in the world. **World Health Stat organisation ;38**:302–316.

47. The prevalence of anaemia in women. A tabulation of available information. Geneva, **World Health Organization, 1992** (WHO/MCH/ MSM/92.2).

48. Zavaleta, N., Berlanga, R., Lonnerdal, B., Brown, KH. 1993 Prevalence and determinants of iron deficiency anaemia in a representative sample of pregnant women in Lima, Peru. Final report presented to the Pan American Health Organization. Washington DC: **Pan American Health Organization**

49. Toblli, JE., Brignoli, R., Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. **Arzneimittelforschung 57**:431–438.

50. Geisser, P., Hohl, H., Müller, A., 1987 Clinical effectiveness of three different iron preparations in pregnant women. **Schweiz Apoth Zaytung ;125**:393–398.

51. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States**. Morbidity and Mortality Weekly Report ; 47**:RR-3.

52. Nokes, C., Van der Bosch, C., Bundy, D. 1998 The Effects of Iron Deficiency and Anemia on Mental and Motor Performance, Educational Achievement, and Behavior in Children. An Annotated Bibliography. A Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group. Washington DC: ILSI Human Nutrition Institute

53. Jacobs, P., Johnson, G., Wood, L. 1984 Oral iron therapy in human subjects. Comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose**. Journal Medicine ;15**:367–377.

54. Heinrich, HC. 1987 Intestinal absorption of 59Fe from neutronactivated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)- hydroxide polymaltose complexes in man. **Arzneimittel- Forschung Drug Research ;37**:105.

55. Nielsen, P., Gabbe, EE., Fischer, R., Heinrich, HC. 1994 Bioavailability of iron form oral ferric polymaltose in humans**. Arzneimittel-Forschung Drug Research ;44**:743.

56. Sozmen, EY., Kavakli, K., Cetinkaya, B., Akcay, YD., Yilmaz, D., Aydinok, Y. 2003 Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace elements

status in children with iron-deficiency anemia. **Biol Trace Elem Res ;94**:79–86.

57. Kavakli, K., Yilmaz, D., Cetinkaya, B., Balkan, D., Sozmen, EY., Sagin, FG. 2004 Safety profiles of Fe(2+) and Fe(3+) oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. **Pediatr Hematol Oncology ;21**:403–410.
58. Langstaff, RJ., Geisser, P., Heil, WG., Bowdler, JM. 1993 Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. **British Journal Clinical Res ;4**:191–198.
59. Geisser, P., Müller, A. 1984 Iron pharmacokinetics after administration of ferric-hydroxide-polymaltose complex in rats. **Arzneimittel-Forschung Drug Research ;34**:1560–1569.
60. World Health Organization. Report of a WHO group of experts on nutritional anaemias. Technical report series no.503. Geneva, Switzerland: **WHO; 1972.**
61. Sharma, JB. 2003 Nutritional anaemia during pregnancy in non-industrialised countries. In: Studd J, ed. Progress in Obstetrics and Gynaecology. **New Delhi Churchill Livingstone;** 103-122
62. Dusch, E., Elder, L., Achadi, E., 2002 Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. **Social Science Medicine ;55** :529-544.
63. Adamson, JW. 2001 Iron deficiency and other hypoproliferative anaemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, **15th edition. Mc Graw Hill** , 660-66.
64. Sharma, N. 2001 Iron absorption: IPC therapy is superior to conventional iron salts. Obstet Gynecol ;515-19.
65. McCord, JM. 1998 Iron free radicals, and oxidative injury. **Semin Hematology ;35**:5-12.
66. Geisser, P. 1990 In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food stuffs and medicaments. **Arzneimittelforschung ;40**:754-760.

67. Rajadhyaksha, GC., Shahani, S., Pawar, D. 2000 Evaluation of efficacy and tolerability of iron polymaltose complex tablets in iron deficiency anaemia during pregnancy **JAMA India – the Physician's Update ;3**:53-55.

68. Reddy, PSN., Adsul, BB., Gandewar, K., Korde, KM., Desai, A. 2001 Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anemia. **Journal Indian Medicine Assoc ;99**:154-155.

69. Özmen, N., Alkın, E., 2006. Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri**. Uludağ Arıcılık Dergisi 4**: 155-160.

70. Spilioti, E., Jaakkola, M., Tolonen, T., Lipponen, M., Virtanen, V., Chinou, I., Kassi, E., Karabournioti, S., Moutsatsou, P., 2014. Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. **PloS One 9(4):** e94860.

71. Ayda, B., 2003. Deli bal zehirlenmesi. **Yoğun Bakım Dergisi, 3**(1): 33-36.

72. Kurtoglu, A.B., Yavuz, R., Evrendilek, G.A., 2014. Characterisation and fate of grayanatoxins in mad honey produced from Rhododendron ponticum nectar**. Food Chemistry 161**: 47-52.

73. Teles, F., da Silva, T.M., da Cruz-Júnior, F.P., Honorato, V.H., de Oliveira-Costa, H., Barbosa, A.P.F., de Oliveira, S.G., Porfírio, Z., Libório, A.B., Borges, R.L., 2015. Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. **PloS One 10**(1), 10.1371/journal.pone.0116535.

74. Choudhari, M.K., Haghniaz, R., Rajwade, J.M., Paknikar K.M., 2013. Anticancer activity of Indian stingless bee propolis: an in vitro study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine http://dx.doi.org/10.1155/2012/410406.

75. Aksoy, Z., Dığrak, M., 2006. Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar**. Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi 18**(4): 471-478.

76. Oršolić, N., 2012. Bee venom in cancer therapy. **Cancer and Metastasis Reviews 31**(12): 173-194.

77. Zong, Q.S., Wu, J.Y., 2014. A new approach to the synthesis of royal jelly acid**. Chemistry of Natural Compounds 50**(3): 399-401.

78. Ramadan, M.F., Al-Ghamdi, A., 2012. Bioactivecompounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. **Journal of Functional Foods 4**(1): 39-52.

79. Tunca, R.İ., Taşkın, A., Karadavut, U., 2015. Determination of bee products consumption habits and awareness level in some provinces in Turkey. **Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology 3**(7): 556-561.

80. Schmidt, J.O., 1997. Chemical composition and application: Bee Products: Properties, Applications, and Apitherapy, Edited by Mizrahi, A., Lensky, Y., **Springer Science & Business Media** 15-27 p

81. Atkin, S.L.; Barrier, S.; Cui, Z.; Fletcher, P.D.; Mackenzie, G.; Panel, V.; Zhang, X. 2011 UV and visible light screening by individual sporopollenin exines derived from Lycopodium clavatum (club moss) and Ambrosia trifida (giant ragweed). **Journal Photochem Photobiology Biology 102,** 209–217.

82. Ivanišová, E.; Kacˇániová, M.; Francˇáková, H.; Petrová, J.; Hutková, J.; Brovarskyi, V.; Musilová, J. 2015 Bee bread-perspective source of bioactive compounds for future**. Potravin Slovak J. Food Science 9,** 592–598.

83. Rimpler, M. 2003 Von bienen gesammelte blütenpollen: Eigenschaften und verwendung. **Arztez. Naturheilverfahren 44**, 158–165.

84. Campos, M.G.; Frigerio, C.; Lopes, J.; Bogdanov, S. 2010 What Is the Future of Bee-Pollen J. ApiProd. **ApiMedicine Science 2**, 131–144.

85. Zuluaga, C.M.; Serrato, J.C.; Quicazan, M.C. 2015 Chemical, Nutritional and Bioactive Characterization of Colombian Bee-Bread. **Chemictry Engineering Trans. 43,** 175–180.

86. Anderson, K.E.; Carroll, M.J.; Sheehan, T.I.M.; Mott, B.M.; Maes, P.; Corby-Harris, V. 2014 Hive-stored pollen of honey bees: Many lines of evidence are consistent with pollen preservation, not nutrient conversion. **Moleculer Ecology 23,** 5904–5917.

87. Nicolson, S.W. 2011 Bee food: The chemistry and nutritional value of nectar, pollen and mixtures of the two. **Afr. Zool. 46**, 197–204.

88. .C˘eksteryte ˙, V.; Kurtinaitiene ˙, B.; Venskutonis, P.R.; Pukalskas, A.; Kazernavic˘iu¯te˙, R.; Balžekas, J. 2016 Evaluation of Antioxidant Activity and Flavonoid Composition in Differently Preserved Bee Products**. Czech. Journal Food Science 34,** 133–142.

89. Sobral, F.; Calhelha, R.C.; Barros, L.; Dueñas, M.; Tomás, A.; Santos-Buelga, C.; Ferreira, I.C. 2017 Flavonoid composition and antitumor activity of bee bread collected in northeast Portugal**.** Molecules , 22, 248.

90. Baltrušaityte,V.; Venskutonis,P.R.; C˘eksteryte, V. 2007 Radical Scavenging Activity of Different Floral Origin Honey and Beebread Phenolic Extracts**. Food Chemictry** 101, 502–514.

91. Tomás, A.; Falcão, S.I.; Russo-Almeida, P.; Vilas-Boas, M. Potentialities of Beebread as a Food Supplement and Source of Nutraceuticals: Botanical Origin, Nutritional Composition and Antioxidant Activity. **Journal Apic. Res.** 56, 219–230.

92. Abouda, Z.; Zerdani, I.; Kalalou, I.; Faid, M.; Ahami, M.T. The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee-pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. **Res. J. Microbiol. 2011**, 6, 376–384.

93. Bakour, M.; Al-Waili, N.S.; El Menyiy, N.; Imtara, H.; Figuira, A.C.; Al-Waili, T.; Lyoussi, B. 2017 Antioxidant activity and protective effect of bee bread (honey and pollen) in aluminum-induced anemia, elevation of inflammatory makers and hepato-renal toxicity. **J. Food Sci. Technol. 54,** 4205–4212.

94. Campos, M.G.; Markham, K.R.; Mitchell, K.A.; da Cunha, P. An Approach to the Characterization of Bee Pollens via Their Flavonoid/Phenolic Profiles. **Phytochem. Anal. 1997**, 8, 181–185.

95. Campos, M.G.; Bogdanov, S.; de Almeida-Muradian, L.B.; Szczesna, T.; Mancebo, Y.; Frigerio, C.; 2008 Ferreira, F. Pollen composition and standardisation of analytical methods. **J. Apic. Res. 47,** 154–161.

96. Stanciu, S.; Mărghitas¸, L.A.; Dezmirean, D. Examination of antioxidant capacity of beebread extracts by different complementary assays. **Bull. USAMV-CN 2007**, 63, 64.

97. Serra Bonvehı, J.; Escola, J.R. 1997 Nutrient Composition and Microbiological Quality of Honeybee-Collected Pollen in Spain**. J. Agric. Food Chem. 45,** 725–732.

98. Szczesna, T. 2007 Honeybee-Collected Pollen. **J. Apic. Sci. , 51**, 15–22.

99. Qian, W.L.; Khan, Z.; Watson, D.G.; Fearnley, J. 2008 Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry**. J. Food Compos. Anal. , 21,** 78–83.

100. Campos, M.G.; Webby, R.F.; Markham, K.R.; Mitchell, K.A.; da Cunha, A.P. 2003 Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids. **J. Agric. Food Chem**. **51,** 742–745.

101. Domínguez, C.M.Z.; Bermudez, J.C.S.; de Cuenca, M.C.Q. 2014 Valorization alternatives of Colombian bee-pollen for its use as food resource—A structured review**.** Vitae 21, 237–247.

102. C˘eksteryte ´,V.;Rac˘ys,J.;Kaškoniene ´,V.;Venskutonis,P.R. 2018 Fatty Acid Compositionin Bee bread. Biologija 2008, 54, 253–257. Molecules, 23, 2491 18 of 19

103. Isidorov, V.A.; Isidorova, A.G.; Sczczepaniak, L.; Czyzewska, U. 2009 Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Investigation of the Chemical Composition of Beebread. **Food Chemistry 115**, 1056–1063.

104. Araneda Durán, X.; Quezada Mardones, I.; Martínez Gutiérrez, M.; Morales Ulloa, 2014 D. Polifenoles Totales En Pan de Abeja (Apis mellifera L.) de Colmenas de la Región de la Araucanía. Idesia , 32, 107–111.

105. Mărghitas ¸, L.A.; Stanciu, O.G.; Dezmirean, D.S.; Bobis ¸, O.; Popescu, O.; Bogdanov, S.; Campos, M.G. 2009 In vitro antioxidant capacity of honeybee-collected pollen of selected floral origin harvested from Romania. **Food Chem.** 115, 878–883.

106. Carpes, S.T.; Begnini, R.; Alencar, S.M.D.; Masson, M.L. 2007 Study of preparations of bee pollen extracts, antioxidant and antibacterial activity. Ciênc. Agrotecnol. , 31, 1818–1825.

107. Feás, X.; Vázquez-Tato, M.P.; Estevinho, L.; Seijas, J.A.; Iglesias, A. 2012 Organic bee pollen: Botanical origin, nutritional value, bioactive

compounds, antioxidant activity and microbiological quality. Molecules, 17, 8359–8377.

108. Cocan, O.; Marghitas, L.A.; Dezmirean, D. 2009 Total Polyphenols, Flavonoids and Radical Scavenging Activity of Beepollen and Bee Bread Collected from Transylvania Area. Bull. UASVM Anim. **Sci. Biotechnol. 62**, 149–152.

109. Campos, M.G.; Markham, K.R. 2007 Structure Information from HPLC and On-Line Measured Absorption Spectra: Flavones, Flavonols and Phenolic Acids; Impresora da Universidade de Coimbra: Coimbra, Portugal; ISBN 978-989-8074-05-8.

110. Wang, R.D.; Su, G.H.; Wang, L.; Xia, Q.; Liu, R.; Lu, Q.; Zhang, J.L. 2018 Identification and mechanism of effective components from rape (Brassica napus L.) bee pollen on serum uric acid level and xanthine oxidase activity. **J. Funct. Foods, 47,** 241–251.

111. Campos, M.G.; Webby, R.F.; Markham, K.R.2002 The Unique Occurrence of the Flavone Aglycone Tricetin in Myrtaceae Pollen**. Z. Naturforschung Sect. C , 57,** 944–946.

112. Markham, K.R.; Campos, M.G. 1996 7- and 8-O-Methylherbacetin-3-O-Sophorosides from Bee Pollens and Some Structure. **Phytochemistry 43,** 763–767.

113. Negri, G.; Barreto, L.M.R.C.; Sper, F.L.; Carvalho, C.D.; Campos, M.G. 2018 Phytochemical analysis and botanical origin of Apis mellifera bee pollen from the municipality of Canavieiras, Bahia State, Brazil. Braz. **J. Food Technology ,** 21.

114. Silva, F.A.; Borges, F.; Guimarães, C.; Lima, J.L.; Matos, C.; Reis, S. 2000 Phenolic acids and derivatives: Studies on the relationship among structure, radical scavenging activity, and physicochemical parameters. **J. Agric. Food Chem. , 48,** 2122–2126.

115. Tomás-Barberán, F.A.; Tomás-Lorente, F.; Ferreres, F.; Garcia-Viguera, C. 1989 Flavonoids as biochemical markers of the plant origin of bee pollen**. J. Sci. Food Agric. , 47**, 337–340.

116. Harborne, J.B.1984 Methods of plant analysis. In Phytochemical Methods**;** Springer: Berlin, Germany, ; pp. 1–36.

117. Tavdidishvili, D.; Khutsidze, T.P.; Khakadze, M.; Vanidze, M.; Kalandia, A. 2014 Flavonoids in Georgian bee bread and bee pollen. **J. Chem. Chem. Eng.** 8, 676–681.

118. Corby-Harris, V.; Snyder, L.; Meador, C.; Ayotte, T. 2018 Honey bee (Apis mellifera) nurses do not consume pollens based on their nutritional quality. **PLoS ONE** 13, e0191050.

119. Baum, K.A.; Rubink, W.L.; Coulson, R.N.; Bryant, V.M. 2004 Pollen selection by feral honey bee (Hymenoptera: Apidae) colonies in a coastal prairie landscape**. Environ. Entomol.**, 33, 727–739.

120. Carpes, S.T.; Mourão, G.B.; De Alencar, S.M.; Masson, M.L. 2009 Chemical composition and free radical scavenging activity of Apis mellifera bee pollen from Southern Brazil. Braz. **J. Food Technol.** , 12, 220–229.

121. Degrandi-Hoffman, G.; Eckholm, B.; Huang, M. 2015 Methods for Comparing Nutrients in Beebread Made by Africanized and European Honey Bees and the Effects on Hemolymph Protein Titers**. JoVE** , 97, 52448.

122. Erel, O. 2004 A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clin. Biochem. ,** 37, 277–285.

123. Louveaux, J.; Maurizio, A.; Vorwohl, G. 1978 Methods of melissopalynology**. Bee World** , 59, 139–157.

124. Almeida-Muradian, L.B.; Pamplona, L.C.; Coimbra, S.; Barth, O.M. 2005 Chemical composition and botanical evaluation of dried bee pollen pellets. **J. Food Compos. Anal.** , 18, 105–111.Molecules 2018, 23, 2491 19 of 19

125. Bonta, V.; Marghitas, L.A.; Stanciu, O.; Laslo, L.; Dezmirean, D.; Bobis, O. 2008 High-performance liquid chromatographic analysis of sugars in Transylvanian honeydew honey. Bull. UASVM Anim. **Sci. Biotechnol.** , 65, 229–232.

126. Attard, E. 2013 A rapid microtitre plate Folin-Ciocalteu method for the assessment of polyphenols**. Open Life Sci.** , 8, 48–53.

127. Dezmirean,D.S.;Mărghitas ¸,L.A.;Chirilă,F.;Copaciu,F.;Simonca,V.;Bobis ¸,O.;Erl er,S. 2017 Influenceof Geographic Origin, Plant Source and Polyphenolic Substances on Antimicrobial Properties of Propolis against Human and Honey Bee Pathogens. **J. Apic. Res.** , 56, 588–597.

128. Almaraz-Abarca, N.; Campos, M.G.; Ávila-Reyes, J.A.; Naranjo-Jiménez, N.; Herrera-Corral, J.; González-Valdez, L.S. 2004 Variability of antioxidant activity among honeybee-collected pollen of different botanical origin. **Interciencia** , 29, 574–578.

129. World Health Organisation (WHO). Environmental Health Criteria 165- **Inorganic Lead. Geneva, 1995**

130. Bressler J., Kim KA., Chakraborti T., Goldstein G., 1999 Mechanism of lead neurotoxicity. **Neurochem. Res., 24**, 595-600,.

131. Lanphear BP., Hornung R., Khoury J., Yolton K. Baghurst P., Bellinger DC., 2005 Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis**, Environ. Health Perspect., 113**, 894-899.

132. Bellinger DC., 2005 Teratogen update: lead and pregnancy**. Birth. Defects. Res., 73**, 409-420.

133. Adonaylo VN., Oteiza PI., 1999 Pb2+ promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties**. Toxicology, 132**, 19-32, 1999a.

134. Adonaylo VN., Oteiza PI., Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain**. Toxicology, 135,** 77-85.

135. Gurer H., Ercal N., 2000 Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning. **Free Radic. Biol. Med., 29**, 927-945.

136. Correia PRM, Oliveira E & Oliveira PV 2000. Simultaneous determination of Cd and Pb in foodstuffs by electro-thermal atomic absorption spectrometry. **Annal Chim Acta 405**(1-2): 205- 211.

137. Hashem MA & El-Sharkawy NI 2009. Haematobiochemical and immunotoxicological effects of low electromagnetic field and its interaction with lead in mice**. Iraqi Journal of Veerinaryt Science 23**: 105-114.

138. Heidari Z, Sagheb HM. 2003 Effects of chronic lead acetate intoxication on blod indices of male adult rat. **Daru Journal of Faculty Pharmacy 11**(4)147-151.

139. Yagminas, A.P., Franklin, C.A., Villeneuve, D.C., Gilman, A.P., Little, P.B., Valli, V.E. 1990 Subchronic oral toxicity of triethyl lead in the male

weanling rat. Clinical, biochemical, hematological, and histopathological effects**. Fundam. Appl. Toxicol. 15**: 580-596.

140. A.T.S.D.R. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1993 Toxicological profile for lead, Update. Prepared by Clement International Corporation under contact no. 205-88-060 for ATSDR, U.S. Public Health Services, Atlanta, GA.
141. Rio, B., Froquet, R., Parent-Massin, D. 2001 In vitro effect of lead acetate on human erythropoietic progenitors**. Cell Biol Toxicol. 17**: 41-50
142. Heard MJ, 1982 Chamberlain AC. Effect of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. **Human Toxicol ; 1**: 411-415.
143. Bakour, M.; Al-Waili, N.S.; El Menyiy, N.; Imtara, H.; Figuira, A.C.; Al-Waili, T.; Lyoussi, B. 2017 Antioxidant activity and protective effect of bee bread (honey and pollen) in aluminum-induced anemia, elevation of inflammatory makers and hepato-renal toxicity. **J. Food Sci. Technol. , 54,** 4205–4212.
144. Talas, Z.S. and Gulhan, M.F. 2013 Effects of various pollen concentrations on some biochemical and hematological parameters and paraoxanase activity in **Iranian Journal of Fisheries Sciences, 12**(4), pp. 928-938.
145. Haro A., Lopez-Inmaculada LA, Lisbona F, Barrionuevo M, Alterez MJM, Vampos MS. 2000 Benficial effect of pollen and/or propolis on the metabolism of iron, calcium, phosphorus, and magnesium in rats with nutiritional ferropenic anemia. **Journal of Agriculture and Food Chemistry, 48**(11), 5715-5722.
146. Eraslan G, Kanbur M, Silici S. 2009 effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: The ameliorative effect of bee pollen. **Food and chemical toxicology 47** 68-91.
147. Eraslan G, Kanbur M, Silici S, Liman CB, Altınordulu Ş, Sarıca ZS. 2009 Evaluation of protective effect of bee pollen against propoxur toxicity in rat. **Ecotoxicology and Environmental safety, 72** 931-937.
148. Choi EM. 2007 Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (Pinus densiflora) pollen extract **Phytotherapy Research, 21**(5), 471-475

149. Nabil M Ibrahim, 1 Esam A Eweis, 1 Hossam S El-Beltagi, 2, and Yasmin E 2012 Abdel-Mobdy Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat **Asian Pac J Trop Biomed.** Jan; 2(1): 41–46.

150. Haouas Z*, Sallem A, Zidi I, Hichri H, Mzali I and Mehdi M Haouas et al 2014 Hepatotoxic Effects of Lead Acetate in Rats**: Histopathological and Cytotoxic Studies J Cytol Histol** , 5:5 DOI: 10.4172/2157-7099.1000256

151. Abdou H. M, Newairy A. A 2006 Hepatic and Reproductive Toxicity of Lead in Female Rats and Attenuation by Flaxseed **Lignans Journal of the Medical Research Institute JMRI** ; Vol. 27 No.4: (295-302)

152. Draid MM, Bushwereb, MO, Ramadan SG. 2016 Lead acetate toxicity on glucose level and liver enzymes ameliorated bu camels milk in wistar albino rats. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology 5**(3),

153. Abd Allah ESH Badary DM. 2017 Folic acid protects against lead acetate-induced hepatotoxicity by decreasing NF-κB, IL-1β production and lipid peroxidation mediataed cell injury March Volume 24, Issue 1, Pages 39–44 DOI: https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.02.002

154. Al-Attar, A.M. 2011 Vitamin E attenuates liver injury induced by exposure to lead mercury, cadmium and copper in albino mice. **Saudi J. Biol. Sci.** ; 18: 395–401

155. Tuti Widawati 1 Sri Agus Sudjarwo 2 and Herry Agoes Hermadi 3 protectıve effect of propolis extract agaınst lead acetate taxıcıty ın mıce (Mus musculus) TESTES DOI: 10.18502/kls.v3i6.1183

156. Aldahmash BA, El-Nagar DM. 2016 Antioxidant effects of captopril against lead acetate-induced hepatic and splenic tissue toxicity in Swiss albino mice. **Saudi J Biol Sci, 23**(6), 667-673

157. Vasconcelos AR. 2018 Iron Bisglycinate Chelate and Polymaltose Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Pilot Randomized Trial. **Curr Pediatr Rev** ;14(4):261-268

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehmet HAZIR
Uyruğu : Türkiye (T.C)
Doğum Tarihi ve Yeri : 05.11.1989-Talas/KAYSERİ
Medeni Durum : Evli
e-mail : meh_met38@hotmail.com
Yazışma Adresi : Mimarsinan mah. Billur cad. 75/D
ŞAFAK ECZANESİ Kocasinan / KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Nuh Mehmet Küççükçalık Anadolu Lisesi, Kayseri	2006

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012- Halen	Şafak Eczanesi-KAYSERi	Eczacı ve Mesul Müdür

YABANCI DİL

İngilizce