

PAPER DETAILS

TITLE: The Effects of Honey Bee Venom on Diabetes Mellitus and Pancreas

AUTHORS: Baris DENK,Afatih FIDAN

PAGES: 51-63

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/387245>

Apis Venomunun Diabetes Mellitus ve Pankreas Üzerine Etkileri

Barış Denk^{1*}, A. Fatih Fidan²

^{1,2}Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/TÜRKİYE

ÖZET

Apiterapi, bal arısı ürünlerinin alternatif tıp alanında hastalıkların tedavisi ve önlenmesi amacıyla kullanıldığı popüler bir terapi yöntemidir. Özellikle bal arısı zehiri (apitoksin) ile tedavi yöntemi romatizmal, tümöral ve cildi hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Apitoksin'in terapötik etkisinin, bileşimindeki peptidler, enzimler ve aktif aminlerin canlı dokuda biyokimyasal ve farmakolojik değişikliklere neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çağın hastalığı olarak nitelendirilen diyabet çeşitli tipleriyle insan ve hayvanların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyen hatta ölüme neden olan bir endokrin sistem hastalığıdır. Bu hastalığın önlenmesine yönelik çeşitli tedbirler alınmakta, tedavisi amacıyla da dünya ekonomisine bolca zararı dokunan çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Ne var ki bu endokrin sistem hastalığı tam anlamıyla tedavi edilememekte, ancak koruyucu önlemlerle ve hastalığın semptomatik tedavisiyle hasta eski yaşam kalitesine döndürülmeye çalışılmaktadır. İşte bu noktada apitoksin'in diyabetin endokrinolojik temelinden sorumlu olan pankreas üzerindeki etkileri yeterli bilimsel araştırmalarla desteklenir ve olumlu sonuçları geliştirilebilirse, diyabet tedavisi alanında yeni bir çıkış açılmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bal arısı, Apitoksin, Diyabet

The Effects of Honey Bee Venom on Diabetes Mellitus and Pancreas

SUMMARY

Apitherapy is a popular therapy method of the field of alternative medicine that is used to prevent and treat diseases with honey bee products. Particularly the therapy method via honey bee venom (apitoxin) is used for treatment of rhumatic, tumoral and skin diseases. The therapeutic effect of apitoxin is considered that its composition which includes peptides, enzymes and active amines are cause to biochemical and pharmacological changes in vivo. Diabetes, described as the disease of the age, is an endocrine system disease that have various types, affecting the quality of humans' and animals' life negatively or even causing death. Various precautions are taken for prevention and a variety of drugs are used for therapy of this disease which is causing damage to the world economy abundantly. However, this endocrine system disease can not be treated literally but patients are tried to back to their healthy life via protective measures and symptomatic treatment of the disease. At this point, if the effects of apitoxin on pancreas that is responsible for the endocrine aspect of diabetes are supported by adequate scientific research and if positive results can be improved, a new era will be opened in the field of diabetes treatment.

Key Words: Honey bee, Apitoxin, Diabetes

*Corresponding author e-mail: bdenk@aku.edu.tr

GİRİŞ

Alternatif tedavi alanında geçmişten günümüze kadar kullanılan apiterapi, yani bal arısı ürünleri olan bal, polen, propolis, arı sütü, balmumu ve arı zehirinin (arı venomu – apitoksin) (Krell, 1996; Ulusoy, 2012; Anonim-2014-3, Anonim-2014-9) hastalıkların tedavisi veya önlenmesi amacıyla kullanımı (Ulusoy, 2012) son yıllarda popülerliği giderek artan bir terapi yöntemidir (Anonim-2014-3).

Bal arısı ürünleri halk arasında birçok hastalığın tedavisi için binlerce yıldır kullanılmaktadır (Anonim-2014-11). Özellikle arı venomunun hastalıkların ve yaralanmaların tedavisinde kullanımı 5000 yıllık tarihi bir geçmişe dayanmaktadır (Anonim-2014-3; Anonim-2014-12). Avcı-toplayıcı toplumlar bal arısını medikal tedavi amaçlı kullanmış ve taşlar üzerine bal arılarının resimlerini çizmişlerdir (Anonim-2014-9). Apiterapi eski Mısırlılar, Çinliler ve tıbbın babası ünvanına sahip olan Hipokrat'ın da içinde bulunduğu Yunanlı terapistlerce de kullanılmıştır (Gupta ve ark., 2014).

Halk arasında oldukça rağbet gören ve genelde ya kulaktan duyma ya da ampirik yaklaşımlarla uygulanan apiterapi, modern anlamda ilk defa Avusturyalı hekim Philip Terc tarafından 1888'de rapor edilen bir araştırma ile gündeme gelmiştir. Terc, bu çalışmada arı sokmasıyla romatizma hastalığının tedavisi arasındaki ilginç bir bağlantıyı ortaya koymuştur (Terc, 1888). Bu araştırmacıyı takiben, Dr. Bodog Beck apiterapi yöntemini Amerika Birleşik Devletleri'ne tanıtmıştır (Beck, 1935; Ali, 2012). Bilim çevrelerince o zamanlarda yeni keşfedilmiş bir yöntem olarak görülen apiterapi alanında yapılan araştırmalar gün geçtikçe artış göstermiştir (Anonim-2014-3).

Apitoksin ile tedavi yöntemi, arıların doğal yoldan sokmasını sağlayarak veya arı zehirinin özel tekniklerle toplanarak çeşitli yöntemlerle hastalıklara uygulanması esasına dayanmaktadır (Krell, 1996). Apitoksin içerisinde bulunan peptidler, proteinler, enzimler ve biyojen aminlerin farmakolojik etkileri nedeniyle uygulanmasının medikal önemi gün geçtikçe artmaktadır (Son ve ark., 2007).

Bu derlemede geniş kapsamlı literatür taraması yapılarak apitoksin'in pankreas ve dolaylı olarak da pankreasın endokrin dokusuna ve bu dokuda oluşturduğu etkiler dolayısı ile de biyokimyasal ve farmakolojik etkileri neden sonuç ilişkisi içerisinde incelenmiştir.

1. Bal Arısı (Apis) ve Apitoksin

Bilimsel sınıflandırmada Apidae familyasından olan Apis cinsi arılar (Engel, 1999) bal arısı olarak adlandırılır. Çeşitli bal arısı türleri (*mellifera*, *floreana*, *dorsata*, *cerana*, *laboriosa*, *koschevnikovi*, *nigrocincta*, *nuluensis*, *andreniformis*) bulunmaktadır. Arı ırkları taksonomik olarak türden sonra sınıflandırmaya dahil edilir (Arslangündoğdu, 2011). Diğer türlerinkine göre Apis *mellifera* türünün ırkları hakkında daha çok bilgi bulunmaktadır (Ruttner, 1988).

İşçi arıların ovipositor adı verilen üreme ile ilgili organı, savunma organı şeklinde özelleşmiş (Snodgrass, 1956) ve iğne şeklini almıştır. İğne karın içerisinde zehir torbası ve zehir bezleri ile bağlantılıdır (Krell, 1996). İnsan ve hayvanları sokan, zehiri acı, ağrı verici, hatta bazı aşırı duyarlı kişilerde öldürücü anafilaksi reaksiyonlarına sebep olan arılar işçi arılardır (Özbek, 1990).

Apitoksin şeffaflığı ile suya benzeyen, kokusuz (Krell, 1996), tadı acı olan (pH = 5,0 – 5,5), içeriğinde bulunan alarm feromonları sebebiyle de aromatik özellikteki bir sıvıdır. Oda sıcaklığında bekletildiğinde 20 dakikada kuruyarak ağırlığının %65 – 70'ini kaybeder ve sarımtırak kahverengi renkte toz haline gelir. Bir arının iğnesinden yaklaşık olarak 0,1 mg saf ve kuru apitoksin elde edilir (Derebaşı ve Cankabal, 2009).

2. Apitoksin'in Kimyasal Kompozisyonu

Apitoksin'in etkisini asıl olarak içeriğindeki peptidler sağlamaktadır (Derebaşı ve Cankabal, 2009).

Apitoksin'in %88'i su (Krell, 1996) ve geri kalan içeriği peptidler (melittin, apamin, sekapin, tertiapin, adolapin, mast hücresi degranülasyon peptidi (MCD – peptid), proteaz inhibitörü, prokamin A ve B, minimin, kardiopeptin), enzimler (fosfolipaz A2 (PLA2), hyaluronidaz, asit fosfomonoesteraz, lizofosfolipaz), aktif aminler (histamin, dopamin, norepinefrin) ve birçok başka bileşenden oluşur (Son ve ark., 2007; Bogdanov, 2012). Tablo 1'de apitoksin bileşiminde bulunan maddelerin kapsamlı bir listesi sunulmuştur.

Tablo 1: Apitoksin bileşiminde bulunan maddelerin listesi (Son ve ark., 2007; Bogdanov, 2012; Jo ve ark., 2012)

Table 1: The list of components of apitoxin. (Son ve ark., 2007; Bogdanov, 2012; Jo ve ark., 2012)

Molekül sınıfı	Bileşen	Zehirin kuru ağırlığı içindeki % oranı
Peptidler	Melittin Melittin F Apamin Pamin Sekapin Tertiapin Adolapin MCD – peptid Proteaz inhibitörü Prokamin A, B Minimin Kardiyopeptin	40-50 0,01 2-3 1-3 0,5-2 0,1 0,5-1 2-3 0,1-0,8 1-2 2 < 0,7
Enzimler	Fosfolipaz A ₂ Fosfolipaz B Hyaluronidaz Asit fosfomonoesteraz Fosfataz Lizofosfolipaz α - Glukozidaz	10-12 1 1-2 1 1 1 0,6
Aktif aminler	Histamin Dopamin Norepinefrin	0,5-2 0,2-1 0,1-0,5
Fosfolipidler		1-3
Aminoasitler	α – aminoasitler β – Aminoisobütilik asit γ – Aminobütilik asit	1 0,1-0,7 0,13-1
Şekerler	Glukoz Fruktoz	2-4
Uçucu bileşikler (feromonlar)	Kompleks eterler	4-8
Mineraller	P, Ca, Mg	3-4

Melittin

Melittin veya forapin, 26 aminoasitten oluşan ve (Anonim-2014-13) apitoksin'in başlıca toksik bileşeni olan amfipatik bir polipeptiddir. Suda çözünabilir tetramer yapıya sahiptir fakat spontan olarak iki katmanlı lipid tabakasına entegre olma özelliğinden dolayı litik bir ajan olarak düşünülmektedir (Terwilliger ve Eisenberg, 1982).

Apamin

Apamin 18 aminoasitten oluşan ve iki tane disülfid köprüsü içeren nörotoksik bir peptiddir (Romey ve ark., 1983).

Sekapin

Sekapin 25 aminoasitten oluşan ve intramoleküler disülfid köprüsü sayesinde yapısı stabilize halde bulunan bir peptiddir (Mourelle ve ark., 2014). 38 yıl öncesinde tanımlanmasına rağmen biyolojik aktivitesi hakkında neredeyse hiç bilgi bulunmayan bir peptiddir (Mourelle ve ark., 2014). Bir araştırmaya göre sekapinin fizyolojik olarak etkisi belirsizdir (Bogdanov, 2012).

Tertiapin

Tertiapin 21 aminoasitten oluşan bir peptiddir (Gauldie ve ark., 1976).

Adolapin

Adolapin 103 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (Chen ve ark., 2010).

MCD Peptid

MCD peptid 28 aminoasitten oluşan bir immunotoksin ve aynı zamanda bir nörotoksindir (Argiolas ve ark., 1985; Dreyer, 1990; Ratcliffe ve ark., 2011).

Minimin

Minimin apitoksin'in kuru ağırlığının %2'sini oluşturan ve moleküler ağırlığı 6000 olan bir polipeptiddir (Lowy ve ark., 1971).

Prokamin A ve B

Prokamin A ve B, apitoksin'in kuru ağırlığının % 1-2'sini oluşturan bir polipeptiddir (Bogdanov, 2012). Prokamin polipeptidinin C terminalinde histamin kalıntısı bulunmaktadır. Bu yönüyle doğal bir kaynaktan (apitoksin) izole edilip histamin içeren ilk polipeptid olma özelliğini taşımaktadır (Lipps ve Khan, 2001).

Kardiyopeptin

Kardiyopeptin, apitoksin içerisinde %1-2 oranında bulunan bir polipeptiddir (Bogdanov, 2012).

Proteaz İnhibitörü

Proteaz inhibitörü apitoksin'in %0,1-0,8'ini oluşturan bir polipeptiddir (Bogdanov, 2012).

FosfolipazA₂

PLA₂ apitoksin'in kuru ağırlığının %10 – 12'sini oluşturan (Bogdanov, 2012), prototipik grup III enzimidir (Valentin ve ark., 2000). PLA₂ arı, yılan, akrep gibi hayvanların venomlarından pankreatik sıvıya ve artritik sinoviyal sıvıya kadar pek çok yerde bulunan bir enzimdir (Six ve Dennis, 2000), hidrolizi katalize eder (Burke ve Dennis, 2009). Apitoksin içerisindeki PLA₂ ile insanlarda bulunan grup III PLA₂ enziminin merkezi kısmı yapısal olarak yüksek oranda benzerlik göstermektedir (Jeong ve ark., 2011; Valentin ve ark., 2000).

Lizofosfolipaz

Apitoksin'in %1'ini oluşturan (Jo ve ark., 2012), 22kDa moleküler ağırlığa sahip bir enzimdir (Kwon ve ark., 2005).

Histamin

Histamin apitoksinde %0,5-2 oranında bulunan biyojen bir amindir (Bogdanov, 2012). Apitoksin'in radyoprotektif etkisinin içerdiği histaminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Varanda ve Tavares, 1998).

Dopamin

Dopamin apitoksin'in %0,2-1'ini oluşturan bir biyojen amindir. Apitoksin içindeki düşük miktarı memelilerde fizyolojik etki oluşturmaya yetmemektedir (Bogdanov, 2012).

Norepinefrin

Apitoksin'in %0,1-0,5'ini oluşturan bir biyojen amindir. Düşük miktarının memelilerde fizyolojik etki oluşturmaya yetmediği bildirilmiştir (Bogdanov, 2012).

3. Apitoksin'in Medikal Kullanımı

Apitoksin, alternatif tıp alanında bütün Avrupa ülkelerinde, ismiyle ün yapmış klinik ve hastanelerde yüzlerce hekim tarafından birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Christopher ve Kim, 2013). Geleneksel tıpta arthritits vakalarında, kas ve iskelet ağırlı hastalıklar ile romatizmal, tümöral ve cilt hastalıklarının tedavisinde denenmiş ve anti-artrititik, anti-inflamatuvar, anti-nosiseptif, anti-kanser aktiviteleri açıklanmış (Son ve ark., 2007) ayrıca immun modülatör aktivitesi (Nam ve ark., 2005) ve radyoprotektif etkisi ortaya konulmuş (Varanda ve Tavares, 1998), böylece bu hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği ve koruyucu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Klinikte sıkça rastlanan ve yaşamı olumsuz yönde etkileyen yaklaşık 500 farklı hastalığın tedavisinde apitoksin başarıyla kullanılmakta ve bu bozukluklar üzerine güçlü terapotik etkinliğe sahip olduğu da bilimsel araştırmalarla desteklenmektedir (Ali, 2012).

Yapılan çalışmalarda apitoksinin doğal yoldan arıya sokturma, subkutan enjeksiyon, elektroforez, merhemler şeklinde kullanım, inhalasyon ve tabletler şeklinde kullanım yöntemlerinden bahsedilmektedir (Krell, 1996).

Erişkin bir insan için apitoksin'in ortalama öldürücü dozu (LD₅₀) vücut ağırlığının kg'ı başına 2,8 mg'dır. İnsan ya da hayvanların ölümüne neden olan durumun bir veya birkaç arının sokmasına bağlı olarak gelişen alerjik reaksiyonlar, kalp durması veya boyun ve ağız çevresinde anında gelişen şişkinlikten kaynaklandığı bildirilmektedir (Ali, 2012). Bununla birlikte, düşük dozlarda arı venomunun kullanımı çok sayıdaki hastalığın tedavisinde yarar sağlamaktadır (Anonim-2014-3).

Arı yetiştiriciliğiyle uğraşan kişilerde arthritits vakalarına az rastlandığı ve bu kişilerin genelinde rastgele örnekleme yoluyla yapılan bir anketin sonucu olarak, ankete katılan kişilerin %83'ünün arthritits tedavisinde apitoksin kullanımının etkili olduğuna inandıkları bildirilmektedir (Price ve ark., 1983).

3.1 Apitoksin'in Diabetes Mellitus (Şeker Hastalığı) Tedavisinde Kullanımı

Diabetes Mellitus (DM) akut (diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma, laktik asidoz koması, hipoglisemi koması) (Anonim-2014-2) ve kronik (vasküler, renal, retinal, nöropatik) metabolizma bozukluklarına yol açan, hiperglisemi, dislipidemi ve glikozüri semptomları ile seyreden bir hastalıktır (Mailloux, 2007). DM çeşitli tiplere ayrılmıştır. Etiyolojik olarak Tip 1, Tip 2 ve diğer spesifik tip DM'lar şeklindeki sınıflandırma kullanılmaktadır (Anonim-2014-22).

Çağın hastalığı olarak nitelenen diyabet, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Diyabet Vakfının (WDF) resmi internet sitesi verilerine göre, 2013 yılında dünya genelinde toplam 382 milyon kişiyi etkilemiştir ve %46'sı henüz teşhis edilmemiş olan 175 milyon kişi daha diyabetli olarak düşünülmektedir. 2035 yılı için öngörülen rakam ise 592 milyon kişinin hastalıktan etkileneceğidir (Anonim-2014-4; Anonim-2014-5; Anonim-2014-21).

Hindistan, Çin ve ABD diyabetli insan sayısının en fazla olduğu ülkelerdir (Türker ve Süzmeçelik, 2010). Dünya Sağlık Örgütünün 2013 yılı verilerine göre ülkemizde 7 milyonun üzerinde diyabetli hasta bulunmakta, yılda ortalama 60 bin kişi hayatını bu hastalık nedeniyle kaybetmekte ve her geçen yıl bu sayı artmaktadır. Diyabet için yapılan harcamalar, dünya genelinde sağlık için yapılan ekonomik harcamaların %11'ini oluşturmakta ve bu harcamalar dünya

ekonomisine 548 milyar dolar kayıp olarak yansımaktadır (Anonim-2014-4; Anonim-2014-5).

DM, at, sığır, koyun ve domuzlarda nadir, kedi ve köpeklerde ise daha sık görülür (Karagül ve ark., 2000; Çelik ve Bal, 2002).

Dünya genelinde tüm diyabet hastalarının %10'unu Tip 1, %90'ını Tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır (Anonim-2014-5). Tip 1 diyabetten korunmanın henüz bilinen bir yolu yoktur ve çevresel faktörlerin tetiklediği pankreasın insülin salgılamından sorumlu hücrelerinin yıkımı süreci ve tedavi yaklaşımları halen araştırılmaktadır. Diğer yandan Tip 2 diyabetten korunmanın mümkün olduğu düşünülmekte ve bu hastalığa yakalanma riskini azaltmak için yaşam tarzında değişiklikler yapılması önerilmektedir (Anonim-2014-10). Günde 30 dk yapılan egzersiz diyabet gelişim riskini %40 azaltmaktadır. Spor yapmak, yeterli ve dengeli beslenmek, sigara içmemek, stresten uzak durmak ve düzenli uyku gibi koruyucu faktörler sayesinde Tip 2 diyabete yakalanma riski azaltılmaktadır. Bu hastalığın tedavisi amacıyla çeşitli ilaçlar da kullanılmaktadır (Anonim-2014-7).

DM üzerine apitoksin etkisinin araştırıldığı yeni sayılabilecek araştırmalar bulunmaktadır. 1999 yılında yapılan bir araştırma ile, apitoksin'in obez olmayan diyabetik ratlarda insülitisi'ni inhibe ettiği ve gelişimini önlediğini gösterilmiştir (Kim ve ark., 1999).

Diyabetik ratlar üzerinde 2012 yılında yapılan bir araştırmada, diyabetojenik bir ajan olan alloxan monohidrat kullanarak oluşturulan Tip 1 diyabet hastalığında apitoksin'in hipoglisemik etkisi araştırılmış; diyabetik ratlara göre, apitoksin ile 4 hafta boyunca tedavi edilen ratlarda serum glukoz, trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş görülmüş ve bununla birlikte serum insülin seviyesinin de yükselmiş olduğu gözlemlenmiştir (Mousavi ve ark., 2012).

Apis venomunun bileşiminde bulunan melittin'in in-vitro ortamda inkübe edilen rat Langerhans adacıklarından insülin salgılamasını stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu stimülasyona verilen salınım cevabı doz bağımlı ve doyurulabilir özelliktedir. İnsülin salgılamasının bu şekilde stimülasyonu, ortamda glukoz varlığını gerektirmez yani melittin insülin salgılaması için tek başına yeterlidir (Morgan ve Montague, 1984).

Morgan ve Montague'ın 1984'te yaptığı bu araştırmanın sonuçları ilk başta, pankreatik β hücreleriyle melittin'in etkileşimi sonucu plazma membranında değişiklikler olduğunu ve böylece insülin salgılamasının arttığını düşündürmüştü fakat, insülin salgılamasının ortamdaki melittin'in çekilmesiyle azalması ve kalsiyumun çekilmesiyle de gözle görülür şekilde inhibe olduğunu gözlenmesi, melittin'in sadece β hücre membranını bozarak değil, daha çok insülin salgılamasının α – adrenerjik kontrol mekanizmasını uyarak bu etkiye neden olduğunu göstermiştir (Morgan ve Montague, 1984).

Melittin'in insülin salgılamasının α – adrenerjik kontrol mekanizmasında rol oynadığının gösterilmesinde başka bir destekçi de yine aynı araştırmada, α – adrenerjik reseptör blokörü olan norepinefrin kullanılması ve sonuç olarak norepinefrinin, glukoz ile inkübe edilen rat pankreas doku hücrelerinden insülin salgılamasını inhibe ettiğinin gösterilmesidir. Melittin'in neden olduğu insülin sekresyonunun ise, inkübe edilmiş rat langerhans adacıkları ortamına ilave edilen 50 μ M üzerindeki norepinefrin konsantrasyonunda bile duyarsız olduğu belirtilmiştir. Yani insülin sekresyonunda azalma olmamıştır (Morgan ve Montague, 1984). Bu araştırmadan, melittin'in insülin sekresyonunun α – adrenerjik kontrolünde rol oynadığı ve bu yüzden bu katekolaminin inhibitör etkisinin üstesinden geldiği sonucuna varılabilir (Malaisse ve ark., 1967).

Tamarina ve arkadaşları 2003'te yaptıkları araştırma ile, farelerin Langerhans adacıklarının β hücrelerinde ve insülinoma hücrelerinde SK (SK-1, -2, -3) ve diğer bir K^+ kanalı türü olan (intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ 1 channel - IK1) IK1 kanallarının varlığını ve fonksiyonunu kanıtlayarak SK ve IK kanallarının, glukoz ile indüklenen hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun ve bununla ilişkili olarak da insülin salgılamasının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermişlerdir (Tamarina ve ark., 2003).

Tamarina ve arkadaşlarının bu araştırmasına göre, fare Langerhans adacıkları ve adacık hücrelerinin izole edildiği kültür ortamına 12 mmol/L glukoz ilavesinden sonra 100 nmol/L apamin ilavesi, glukoz ile indüklenen fare adacık hücrelerinde Ca^{2+} konsantrasyonunu ortalama olarak $15,26 \pm 3,32\%$ ($P < 0,05$; $n = 10$) oranında artırmıştır. Ancak, glukozun adacık hücreleri için uyarıcı olmayan 2 mmol/L dozunda kullanımı sonucunda apamin bağımlı Ca^{2+} konsantrasyonunda yükselme olmamıştır. Yani

apamin yeterli glukozun bulunduğu deney ortamında potasyum kanalı (SK ve IK kanalları) blokörüdür (Tamarina ve ark., 2003). Sonuç olarak, SK ve IK kanallarının apamin blokajı nedeniyle düşen aktivitesi, β hücrelerinde repolarizasyon olayını azaltmış ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda artışa yol açmıştır. Böylece insülin sekresyonu artmıştır (Tamarina ve ark., 2003).

Pankreas β hücrelerinde bulunan ATP duyarlı potasyum kanalları (K_{ATP} kanalları), insülin salınımını kontrol ederler (Babenko ve ark., 1998) ve inwardly rectifying potassium channels (K_{ir}) tipi alt üniteler (K_{ir} 6.x), sulfonilüre reseptör proteini (SUR) alt üniteleri ve diğer ilave bileşenlerden oluşurlar (Stephan ve ark., 2006). Sulfonilüre reseptör proteinleri, K_{ir} 6.x 'in alt üniteleridirler (K_{ir} 6.1 ve K_{ir} 6.2) (Campbell ve ark., 2003).

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sulfonilüre grubu ilaçlar, sulfonilüre reseptör proteinlerine bağlanarak K_{ATP} kanallarının kapanmasına, böylece membran depolarizasyonuna neden olarak voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının açılmasına neden olur. Hücre içinde yükselen Ca^{2+} konsantrasyonu ise insülin ekzositozuna neden olur. Yani hücre dışına insülin salınır (Anonim-2014-14; Anonim-2014-15).

Güçlü bir potasyum kanalı blokörü olan tertiapin, K_{ir} ve BK (calcium activated large conductance potassium channels – BK) olmak üzere iki farklı potasyum kanalı üzerine etki eder (Anonim-2014-16). Spesifik olarak K_{ir} 'nin farklı alt ünitelerine (K_{ir} 1.1, K_{ir} 3.1, K_{ir} 3.4) bağlanan tertiapin bu kanallar üzerinde doza bağımlı olarak potasyum akışını bloke edici etki gösterir (Jin ve Lu, 1998). Bu özelliğiyle tertiapin ile sulfonilüre grubu ilaçların etki mekanizması birbirine benzemektedir.

Adolapin'in antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkileri vardır. Bu etkilerini PLA_2 , siklooksijenaz ve prostaglandinleri inhibe ederek göstermeleri olasıdır (Shkenderov ve ark., 1982; Koburova ve ark., 1984). Adolapin'in bu etkisini pankreasta pankreatitis veya daha özel olarak insülitisi inhibe ederek ve gelişimini önleyerek gösterdiğine dair bir araştırma bulunmamaktadır.

MCD peptid'in immunotoksik özelliğini mast hücreleri üzerinde gösterdiği belirtilmiştir (Anonim-2014-17). Deneyisel bir doku kültürü araştırmasında düşük konsantrasyonda (15 μ m) MCD peptidin mast hücrelerine bağlanıp degranülasyona neden olarak histamin salınımına

neden olduğu, yüksek konsantrasyonda (100 μ m) ve ortamda IgE varlığında ise bunun aksine histamin salınımını engellediği görülmüştür (Buku ve ark., 2005). Histamin salınımının engellenmesiyle Tip – 1 hipersensitivite reaksiyonları engellenmektedir (Buku ve ark., 2005, 2008). MCD peptidin birtakım MCD analogları sentezlenmiş ve bu analogların Fc ϵ RI mast hücre reseptörlerine (yüksek affinite IgE reseptörü) bağlanmak için μ m seviyede IgE ile yarıştıkları görülmüştür (Buku ve ark., 2008). Bu yüzden MCD peptidin bazı alerji tiplerinde önemli potansiyele sahip terapötik etkinliği bulunduğu düşünülmektedir (Ratcliffe ve ark., 2011).

MCD peptidin nörotoksik özelliğinin güçlü bir voltaj duyarlı potasyum kanalı blokörü olmasıyla ilgili olduğu ve bu özelliğinin mast hücrelerinden degranülasyon ile ilgisi olmadığı bildirilmiştir (Breithaupt ve Habermann, 1968; Ziai ve ark., 1990). Bu peptid nörotoksik özelliğini beyinde voltaj bağımlı potasyum kanallarına bağlanarak göstermektedir (Kondo ve ark., 1992). Bu kanallara voltage-gated potassium channels (Kv kanalları) da denilmektedir. MCD peptid beynin çeşitli bölgelerinde bulunan Kv 1.1, Kv 1.6 ve daha az olarak da Kv 1.2 kanallarına bağlanmaktadır (Stühmer ve ark., 1989; Pongs, 1992; Grissmer ve ark., 1994; Harvey, 1997).

Pankreas β hücrelerinde de Kv kanalları bulunmaktadır (Anonim-2014-18). Yan ve arkadaşlarının 2004'te, Heike ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları araştırmalara göre β hücrelerinde Kv 2.1, Kv 3.2, Kv 6.2 ve Kv 9.3 kanalları bulunmaktadır (Yan ve ark., 2004; Wulff ve ark., 2009). Pankreas Langerhans adacıklarının β hücreleri dışındaki bölgelerde de Kv kanalları bulunmakta fakat MCD peptidinin bu kanallara bağlanıp etkinlik gösterdiğine dair literatürde bilgi bulunmamaktadır.

Lowy ve arkadaşları 1971 ve 1972 yıllarında minimin polipeptidini arı zehirinden ekstrakte ederek, bu polipeptidin drosophila larvaları ve mitokondriyal aktivite üzerindeki etkilerini araştırmışlar, sonuç olarak biyolojik membranların permeabilitesini ve muhtemel olarak muskuler aktiviteyi de etkilediğini ortaya koymuşlardır (Lowy ve ark., 1971; 1972). Melittin de membran permeabilitesini değiştirerek etki gösteren bir polipeptiddir fakat, literatür taramasına göre minimin'in etki mekanizmasının, melittin'in etki mekanizması kadar aydınlatılmamış olduğu görülmektedir.

Prokamin A ve B polipeptidlerinin tek başına veya apitoksin içerisindeki diğer maddelerle ortaklaşa, pankreas β hücreleri üzerine veya diyabete herhangi bir etkisi olduğuna dair bilimsel bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Vick ve arkadaşlarının 1974'te yaptıkları araştırmaya göre, kardiyovasküler sistemde belirgin antiaritmik etkileri keşfedilen kardiopeptin β -adrenerjik agonistidir. (β -adrenerjik benzeri etki göstermektedir) (Vick ve ark., 1974). β -adrenerjik agonistlerinin insülin salınımını stimüle ettiği Porte tarafından 1967 yılında keşfedilmiştir (Porte, 1967a,b). 2013 yılında ise Begg ve Woods insülin salınımının sempatik (adrenerjik) sistemin kontrolü altında olduğunu araştırmalarında göstermişlerdir (Begg ve Woods, 2013).

Doğal olarak üretilen proteaz inhibitörleri ve sentetik proteaz inhibitörleri bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (Anonim-2014-19). Ihse ve arkadaşları 1974 yılında yaptığı bir araştırmada, doğal olarak üretilen proteaz inhibitörlerinden birisi olan tripsin inhibitörünü, ratlara oral ve parenteral yollardan uygulayarak pankreastan glukoz bağımlı insülin salınımı üzerindeki etkilerini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak ratlarda intravenöz glukoz enjeksiyonundan sonraki ilk dakikalarda ve oral glukoz yüklenmesinden sonraki 30 dakikanın ardından insülin sekresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Ihse ve ark., 1974).

Göke ve arkadaşları 1985 yılında yaptıkları araştırmalarında, sentetik proteaz inhibitörü olan camostat ile (1 μ M - 1 Mm dozunda), izole edilmiş pankreas adacık hücrelerinin akut inkübasyonu sonucunda insülin sekresyonunun etkilenmediğini göstermişlerdir (Göke ve ark., 1985).

Müller ve arkadaşları ise 1988 yılında erkek Wistar albino ratlar üzerinde yaptıkları araştırmalarında, 400 mg/kg camostat'ın uzun süreli (14 gün) uygulaması sonucunda glukoz bağımlı insülin sekresyonunda kaydadeğer bir azalma olduğunu göstermişlerdir (Müller ve ark., 1988).

Melittin ile fosfolipazın ortaklaşa etkileşimi dikkat çekicidir. Shier'in 1979'daki araştırmasına göre melittin endojen (hücre içi) fosfolipazı uyarmış ve böylece prostaglandinlerin sentez ve salınımına neden olmuştur. ≥ 10 μ g/ml melittin konsantrasyonunda yeterli miktarda fosfolipaz aktive olarak hücresel lesitin %10'unu 5 dakikadan daha az bir sürede yok etmiş, 30 dakikada ise tüm lesitin hidrolize olmuştur. Sonuç

olarak, fosfolipaz'ın membran fonksiyonunu lipid konsantrasyonunu değiştirerek regüle ettiği bildirilmiştir (Shier, 1979).

Deneyssel olarak kullanılan neonatal rat adacık hücrelerinin bulunduğu hücre kültürü ortamında 10 mU/ml eksojen PLA₂ ve 30 mg/dl glukoz varlığında, aynı miktarda sadece glukoz bulunan kültür ortamındaki gözlemden farklı olarak PLA₂'nin insülin salınımında küçük bir artışa neden olduğu görülmüştür (Fujimoto ve Metz, 1987).

Metz'in 1986, Fujimoto ve Metz'in 1987'de ratların pankreas β hücreleri üzerinde yapılan araştırmalara göre PLA₂ aktivasyonu sayesinde pankreas β hücrelerinde lizofosfolipid ve araşidonik asit (AA) oluşumu gözlenmiştir. Lizofosfolipid'in, β hücre membranı yüzeyine bağlı Ca²⁺ depolarına etki ederek Ca²⁺'nin mobilizasyonuna ve insülin salınımına neden olmuş olabileceği düşünülmüş, (Metz S.A., 1986a, b, c; Fujimoto ve Metz, 1987) ve bu mekanizmanın muhtemel olarak membran füzyonuyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Fujimoto ve Metz, 1987).

Metz ve arkadaşları tarafından 1986 ve 1987 yıllarında ratların pankreas β hücreleri üzerinde yapılan iki araştırmada, p-hydroxymercuribenzoate (pHMB) inhibitörünün, pankreas β hücrelerinde bulunan ve ayrıca apitoksin'in de enzim içeriğinde bulunan lizofosfolipazı inhibe ettiğini görülmüş, böylece pHMB'nin, lizofosfatidilkolinin lizofosfolipaz tarafından yıkılmasını önlemiş olduğu belirtilmiştir (Metz ve ark., 1986b, c; 1987).

Lizofosfatidilkolin, lizofosfolipid ailesinin bir üyesidir. Fujimoto ve Metz 1987'de yaptığı araştırmada, 100 μ g/ml lizofosfatidilkolinin, 300 mg/dl glukoz ile kültüre edilen pankreas β hücrelerinden daha fazla miktarda insülin salınımına neden olduğunu görmüşlerdir (Fujimoto ve Metz, 1987).

Hyaluronidaz ve asit fosfomonoesteraz enzimlerinin tek başlarına veya apitoksin içerisindeki diğer maddelerle ortaklaşa, pankreas β hücreleri üzerine veya diyabete herhangi bir etkisi olduğuna dair bilimsel bir araştırma bulunmamaktadır.

Histaminin pankreasın ekzokrin bölümü üzerine olan etkisi 1930 yılında Neale ve Klumpp tarafından araştırılmış fakat endokrin pankreas üzerine etkisi ile ilgili literatürde bilgi bulunmamaktadır (Neale ve Klumpp, 1930).

Apitoksindeki dopaminin DM üzerine olan etkisi direkt olarak araştırılmamış olsa da, bromokriptin isimli sempatotik D2-dopamin agonistinin bu hastalık üzerine etkisi 2010 yılında Scranton ve Cincotta tarafından ve 2011 yılında da DeFronzo tarafından araştırılmıştır (Scranton ve Cincotta, 2010; DeFronzo, 2011).Scranton ve Cincotta'nın araştırmasına göre, bromokriptin son zamanlarda Tip 2 DM tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olarak kullanılan ve bu alanda sınıfında ilk olarak kullanıma sunulan etken maddedir (Anonim-2014-20). Bu etken maddenin değişik preparatları geliştirilmiştir. Günde bir adet tablet şeklinde (0,8 mg etken madde içerir) ve sabahları oral yolla kullanılan bromokriptin'in tek başına kullanılabildiği gibi Tip 2 DM tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla birlikte de kullanılabildiği ve kullanımını takiben açlık kan şekeri ve postprandiyal hiperglisemi düzeylerini insülin seviyesini artırmaksızın azalttığı görülmüştür (Scranton ve Cincotta, 2010).

Bromokriptin'in bu etkisinin geleneksel olarak Tip 2 DM tedavisinde kullanılan diğer ilaçların hipoglisemiye götüren ve kilo artışına neden olan yan etkilerinin aksine bu hastalık için ayrıca bir koruma sağladığı, ayrıca plazma trigliserid ve serbest yağ asiti seviyesinde de iyileşmelere neden olduğu bildirilmiştir (Scranton ve Cincotta, 2010).

DeFronzo'nun araştırmasına göre de, Tip 2 DM tedavisinde kullanılması onaylanan bromokriptin, insanlar ve hayvanlar üzerinde denenmiş ve bromokriptin uygulamasını takip eden 2 saat içinde düşük olan hipotalamik dopamin seviyesinin arttığı görülmüştür. Artan dopamin seviyesinin, beslenme sonrası plazma glukoz seviyesi ve hepatik glukoz üretim miktarı üzerinde supresif etkiye sahip olduğu tesbit edilmiştir. Bromokriptin'in insülin sekresyonunu veya çevresel kaslarda insülin sensitivitesini artırmadığı gözlemlenmiştir. (DeFronzo, 2011).

Malaisse ve arkadaşlarının 1967 yılında yaptıkları araştırmaya göre, norepinefrin α – adrenerjik reseptör blokörüdür ve 150 mg/100 ml glukoz ile inkübe edilen rat pankreas hücrelerinden insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (Malaisse ve ark., 1967).

SONUÇ

Bu derlemenin konusu olarak başlı başına bir terapi yöntemi olarak tüm dünyada kabul gören apiterapinin en önemli dalı olan apitoksin ile tedavi yöntemi, daha özel olarak da apitoksin'in pankreas ve DM üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Geniş kapsamlı literatür taramasının ardından konuyla ilgili kısıtlı sayıda fakat pankreası ve daha özel olarak bu organın endokrin kısmını dolayısı ile de DM'ü yakından ilgilendiren değerli kaynaklar detaylı olarak değerlendirilmiştir.

Ülkemizde de arı ürünlerinin dolayısı ile apiterapinin sağlığa olan faydaları bilinmekte fakat bu ürünlerin tıbbi özellikleriyle ilgili yeterli araştırma yapılmadığı için en fazla ampirik tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Apiterapi araştırmalarının sayısı arttıkça apitoksin'in de önemi artacak ve dünya arı kolonisi varlığında ekolojik olarak önemli bir potansiyele sahip olan ülkemiz arıcılığının tarımda bal, polen, propolis, balmumu ve arı sütü üretiminde olduğu kadar apiterapi ve apitoksinle terapi alanında da önemi artacaktır.

Apitoksin bileşiminde bulunup farmakolojik ve biyokimyasal olaylar yönünden etkinliği henüz aydınlatılamamış mekanizmalar mevcuttur. Bizim kanımızca üzerinde detaylı ve kapsamlı araştırma gerektiren bu mekanizmalar aydınlatıldıkça, belki de insan ve hayvanların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bu endokrin sistem hastalığının tedavisi noktasında yeni aşamalar katedilecektir.

KAYNAKLAR

Ali, M. A. A. S. M. Studies on bee venom and its medical uses. International Journal of Advancements in Research & Technology, 2012; **1(2)**, 69-83.

Anonim-1.

[<http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/04/0401nb.pdf>]. Erişim tarihi: 12.07.2014.

Anonim-2.

[http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/aile_hekimligi/dr_ebru_onuker_basaran.pdf]. Erişim tarihi: 12.07.2014.

Anonim-3. History of Bee Venom Therapy. Bee Venom Therapy. [<http://www.bterfoundation.org/bvt/>]. Erişim tarihi: 05.11.2014.

Anonim-4. [<http://www.worlddiabetesfoundation.org/>]. Erişim tarihi: 05.11.2014.

Anonim-5. [<http://www.who.int/research/en/>]. Erişim tarihi: 05.11.2014.

Anonim-6. [http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/biyokimya/dr_gulhan_

- kafadenk_ilhan.pdf] Erişim tarihi: 05.11.2014.
- Anonim-7.** [http://www.uptodate.com/contents/preventing-complications-in-diabetes-mellitus-beyond-the-basics?source=search_result&search=diabetes+mellitus&selectedTitle=7~150]. Erişim tarihi: 05.11.2014.
- Anonim-8.** [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/03_Tip_1_Diyabet.pdf]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-9** [http://www.apitherapy.org/]. Erişim tarihi: 07.11.2014.
- Anonim-10.** [http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin-belgeler/T%C4%B0P%20%20D%C4%B0YABET.pdf] Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-11.** Arıcılık - Arı Yetiştiriciliği. [http://www.tarimsal.com/ariyetistiriciligi.htm]. Erişim tarihi: 07.11.2014.
- Anonim-12.** [http://www.health4u.net.nz/beevenom.html]. Erişim tarihi: 07.11.2014.
- Anonim-13.** [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16129627?from=summary#section=Top]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-14.** [http://tr.wikipedia.org/wiki/S%C3%BClfonil%C3%BCreler]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-15.** [http://www.diabetcemiyeti.org/var/cdn/d/a/nevin-dinccag.pdf]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-16.** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tertiapin&oldid=589759405]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-17.** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=MCD_peptide&oldid=606937567]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-18.** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Potassium_channel&oldid=630038632]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-19.** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Protease_inhibitor_(pharmacology)&oldid=621460206]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-20.** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bromocriptine&oldid=629335552]. Erişim tarihi: 06.11.2014.
- Anonim-21.** [www.diabetesatlas.org]. Erişim tarihi: 05.11.2014.
- Anonim-22.** [http://www.bdhealthylives.com/pdf/MultiSiteIncludes/PDF/ClinicalGuidelines/Diagnosis%20and%20Classification%20of%20Diabetes%20Mellitus.pdf]. Erişim tarihi: 02.04.15
- Argiolas, A., Herring, P., Pisano, J. J.** Amino acid sequence of bumblebee MCD peptide: A new mast cell degranulating peptide from the venom of the bumblebee *Megabombus pennsylvanicus*. *Peptides*, 1985, **6**, 431-436.
- Arslangündoğdu, Z.** Kültürümüzde Arıcılık - Bal arısı (*Apis mellifera* L., 1758). Çevrimiçi Tematik Türkoloji Dergisi *Acta Turcica*. 2011; Yıl III, Sayı 1/1.
- Babenko, A. P., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J.** A view of sur/KIR6. X, KATP channels. *Annual Review of Physiology*, 1998, **60(1)**: 667-687.
- Beck, BF.** Bee Venom Therapy—Bee Venom, Its Nature, and Its Effect on Arthritic and Rheumatoid Conditions, D. Appleton-Century Company. Inc., New York and London. 1935; 150-197.
- Begg, D. P., Woods, S. C.** Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective. *Advances in physiology education*, 2013, **37(1)**, 53-60.
- Bogdanov, S.** Bee venom: composition, health, medicine: A review. *Peptides*, 2012, **1**, 0-6.
- Breithaupt, H., Habermann, E.** Mastzelldegranulierendes Peptid (MCD-peptid) aus Bienengift: isolierung, biochemische und pharmakologische Eigenschaften. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie und experimentelle Pathologie*, 1968, **261(3)**, 252-270.
- Buku, A., Condie, B. A., Price, J. A., & Mezei, M.** [Ala12] MCD peptide: a lead peptide to inhibitors of immunoglobulin E binding to mast cell receptors1. *The Journal of peptide research*, 2005, **66(3)**, 132-137.
- Buku, A., Keselman, I., Lupyan, D., Mezei, M., Price, J. A.** Effective Mast Cell Degranulating Peptide Inhibitors of the

- IgE/FcεRI Receptor Interaction. Chemical biology & drug design, 2008, **72(2)**, 133-139.
- Burke, J. E., Dennis, E. A.** Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. Journal of lipid research, **50**(Supplement), 2009, S237-S242.
- Campbell, J. D., Sansom, M. S., Ashcroft, F. M.** Potassium channel regulation. EMBO reports, 2003, **4(11)**: 1038-1042.
- Chen, H. S., Qu, F., He, X., Liao, D., Kang, S. M., & Lu, S. J.** The anti-nociceptive effect and the possible mechanism of acupoint stimulation caused by chemical irritants in the bee venom pain model. Brain research, 2010, **1355**, 61-69.
- Christopher M.H., Kim M.D.** Apitherapy-bee venom therapy. In: Biotherapy-History, Principles and Practice. Springer Netherlands, 2013. p. 77-112.
- Çelik S., Bal R.** Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi. Uludağ Univ. J. Fac.Vet. Med. 2002; **21** 43-48.
- Defronzo, R. A.** Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care, 2011, **34(4)**, 789-794.
- Derebaşı, E., Cankabal, K.E.** Arı Zehirinin Kimyasal Yapısı Ve Tıbbi Çalışmalarda Kullanımı. Arıcılık Araştırma Dergisi Aralık 2009; s. 32 - 34, Arıcılık Araştırma Enstitüsü / ORDU.
- Dreyer, F.** Peptide toxins and potassium channels. In Special Issue on Ionic Channels II. Springer Berlin Heidelberg. 1990; pp. 93-136.
- Engel, M. S.** The taxonomy of recent and fossil honey bees (Hymenoptera: Apidae; Apis). Journal of Hymenoptera Research. 1999; **8.2**: 165-196.
- Fujimoto, W. Y., Metz, S. A.** Phasic Effects of Glucose, Phospholipase A2, and Lysophospholipids on Insulin Secretion*. Endocrinology. 1987; **120(5)**, 1750-1757.
- Gauldie, J., Hanson, J. M., Rumjanek, F. D., Shipolini, R. A., Vernon, C. A.** The peptide components of bee venom. European Journal of Biochemistry. 1976; **61(2)**: 369-376.
- Göke, B., Siegel, E. G., Stöckmann, F., Lankisch, P. G., & Creutzfeldt, W.** Effect of a specific serine protease inhibitor on the rat pancreas. Digestion. 1985; **31(2-3)**, 128-135.
- Grissmer, S., Nguyen, A. N., Aiyar, J., Hanson, D. C., Mather, R. J., Gutman, G.A., Karmilowicz M. J., Auperin D. D., Chandy K. G.** Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K⁺ channels, types Kv1. 1, 1.2, 1.3, 1.5, and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. Molecular Pharmacology. 1994; **45(6)**, 1227-1234.
- Gupta, R. K., Reybroeck, W., Van Veen, J. W., Gupta, A.** Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security. Vol. 1: Technological Aspects of Beekeeping. 2014; XVIII, 665 p. 98 illus., 8 illus. in color.
- Harvey, A. L.** Recent studies on dendrotoxins and potassium ion channels. General Pharmacology: The Vascular System. 1997; **28(1)**, 7-12.
- Ihse, I., Arnesjö, B., Lundquist, I.** Glucose-induced insulin secretion and pattern of exocrine pancreatic enzymes in the rat following oral and parenteral trypsin inhibitor administration. Scandinavian journal of gastroenterology. 1974; **9(8)**, 719-724.
- Jeong, J. K., Moon, M. H., Bae, B. C., Lee, Y. J., Seo, J. W., Park, S. Y.** Bee venom phospholipase A2 prevents prion peptide induced-cell death in neuronal cells. International journal of molecular medicine. 2011; **28(5)**, 867.
- Jin, W., Lu, Z.** A novel high-affinity inhibitor for inward-rectifier K⁺ channels. Biochemistry. 1998; **37(38)**: 13291-13299.
- Jo, M., Park, M. H., Kollipara, P. S., An, B. J., Song, H. S., Han, S. B. Kim J. H., Song M. J., Hong J. T.** Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. Toxicology and applied pharmacology. 2012;

- 258(1), 72-81.
- Karagül H., Altıntaş A., Fidancı Ur., Sel T.** Klinik Biyokimya, Medisan Yayın Serisi. 2000; **45**, 109-124.
- Kim, J. Y., Cho, S. H., Kim, Y. W., Jang, E. C., Park, S. Y., Kim, E. J., Lee, S. K.** Effects of BCG, lymphotoxin and bee venom on insulinitis and development of IDDM in non-obese diabetic mice. Journal of Korean medical science. 1999; **14(6)**, 648-652.
- Koburova, K. L., Michailova, S. G., Shkenderov, S. V.** Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin--bee venom polypeptide. Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica. 1984; **11(2)**, 50-55.
- Kondo, T., Ikenaka, K., Fujimoto, I., Aimoto, S., Kato, H., Ito, K. I., Taguchi T., Morita T., Kasai M., Mikoshiba K.** K⁺ channel involvement in induction of synaptic enhancement by mast cell degranulating (MCD) peptide. Neuroscience research. 1992; **13(3)**, 207-216.
- Krell, R.** Value-Added Products from Beekeeping-Chapter 7 Venom. Fao Agricultural Services Bulletin. 1996; No. 124.
- Kwon, Y. B., Ham, T. W., Kim, H. W., Roh, D. H., Yoon, S. Y., Han, H. J., Yang I. S., Kim K. W., Beitz A. J., Lee J. H.** Water soluble fraction (< 10 kDa) from bee venom reduces visceral pain behavior through spinal α 2 adrenergic activity in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2005; **80(1)**, 181-187.
- Lipps, B. V., Khan, A. A.** The presence of pharmacological substances myoglobin and histamine in venoms. Journal of Venomous Animals and Toxins. 2001; **7(1)**, 45- 55.
- Lowy, P. H., Sarmiento, L., Mitchell, H. K.** Polypeptides minimize and melittin from bee venom: Effects on Drosophila. Archives of biochemistry and biophysics. 1971; **145(1)**, 338-343.
- Lowy, P. H., Sarmiento, L., Mitchell, H. K., Fund, M.** Effects of Minimize on Mitochondria. Caltech Biology Annual Report. 1972; 145, 34.
- Mailloux, L.** UpToDate Dialysis in diabetic nephropathy. UpToDate. 2007; Retrieved on, 12-07.
- Malaisse, W., Malaisse-Lagae, F., Wright, P. H., Ashmore, J.** Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro. Endocrinology. 1967; **80.5**: 975-978.
- Metz S.A.** Islet phosphatidylcholine metabolism: evaluation by a transbilayer loading technique. Clin Res. 1987; **35:194A**.
- Metz, S. A.** Ether-linked lysophospholipids initiate insulin secretion: lysophospholipids may mediate effects of phospholipase A2 activation on hormone release. Diabetes. 1986a; **35(7)**, 808-817.
- Metz, S. A.** p-Hydroxymercuribenzoic acid inhibits arachidonic acid esterification into two distinct pools and stimulates insulin release in intact rat islets. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1986c; **238(3)**, 809-818.
- Metz, S. A.** Putative roles for lysophospholipids as mediators and lipoxygenase-mediated metabolites of arachidonic acid as potentiators of stimulus-secretion coupling: dual mechanisms of p-hydroxymercuribenzoic acid- induced insulin release. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1986b; **238(3)**, 819- 832.
- Morgan, N., Montague W.** Stimulation of insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans by melittin. Bioscience reports. 1984; **4**: 665- 671.
- Mourelle, D., Brigatte, P., Bringanti, L. D. B., De Souza, B. M., Arcuri, H. A., Gomes, P. C., Baptista-Saidemberg N.B., Ruggiero Neto J., Palma M.S.** Hyperalgesic and edematogenic effects of Secapin-2, a peptide isolated from Africanized honeybee (Apis mellifera) venom. Peptides, 2014; 59, **42-52**. 26.
- Mousavi, S. M., Imani, S., Haghighi, S., Mousavi, S. E., Karimi, A.** Effect of Iranian honey bee (Apis mellifera) venom on blood glucose and insulin in diabetic rats. Journal of arthropod-borne diseases. 2012; **6.2**: 136.
- Müller, M. K., Goebell, H., Alfen, R., Ehlers, J., Jäger, M., & Plümpe, H.** Effects of camostat, a synthetic protease inhibitor, on endocrine and exocrine pancreas of the rat. The Journal of nutrition, 1988; **118(5)**,

- 645-650.
- Nam, S., Ko, E., Park, S., Ko, S., Jun, C., Shin, M. K., Hong, M. C., Bae, H.** Bee venom modulates murine Th1/Th2 lineage development. *Int Immunopharmacol.* 2005; **5(9)**, 1406-1414..
- Neale, A. V., Klumpp, T. G.** (). The Action of Histamine on the Pancreas. *Journal of Clinical Investigation.* 1930; **9(2)**, 197.
- Özbek, H.** Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Zehiri Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi/Journal of the Faculty of Agriculture. 1990; **21.2**.
- Pongs, O.** Molecular biology of voltage-dependent potassium channels. *Physiological Reviews.* 1992; **72(4)**.
- Porte Jr, D.** A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *Journal of Clinical Investigation.* 1967b; **46(1)**, 86.
- Porte Jr, D.** Beta adrenergic stimulation of insulin release in man. *Diabetes.* 1967a; **16(3)**, 150-155.
- Price, J. H., Hillman, K. S., Toral, M. E., Newell, S.** The public's perceptions and misperceptions of arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983; **26(8)**:1023-1028.
- Ratcliffe, N. A., Mello, C. B., Garcia, E. S., Butt, T. M., Azambuja, P.** Insect natural products and processes: new treatments for human disease. *Insect biochemistry and molecular biology.* 2011; **41(10)**, 747-769.
- Romey, G., Hugues, M., Schmid-Antomarchi, H., Lazdunski, M.** Apamin: a specific toxin to study a class of Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Journal de physiologie.* 1983; **79(4)**, 259-264.
- Ruttner, F.** Biogeography and Taxonomy of Honeybees Springer-Verlag.1988; pp 57-65.
- Scranton, R., Cincotta, A.** Bromocriptine-unique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2010; **11(2)**, 269-279.
- Shier, W. T.** Activation of high levels of endogenous phospholipase A2 in cultured cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1979; **76(1)**, 195-199.
- Shkenderov, S., Koburova, K.** Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon.* 1982; **20(1)**, 317-321.
- Six, D. A., Dennis E. A.** The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: classification and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2000; **1488(1)**, 1-19.
- Snodgrass, R. E.** *Anatomy of the Honey Bee*, Ithaca, New York, Comstock pub. Ass. 1956; pp 154.
- Son, D. J., Lee, J. W., Lee, Y. H., Song, H. S., Lee, C. K., Hong, J. T.** Therapeutic application of anti- arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & therapeutics.* 2007; **115.2**: 246-270.
- Stephan, D., Winkler, M., Kühner, P., Russ, U., Quast, U.** Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular KATP channels. *Diabetologia.* 2006; **49(9)**: 2039-2048.
- Stühmer, M., Ruppersberg, J., Schröter, K., Sakmann, B., Stocker, M., Giese, K., Perschke, A., Baumann, A., Pongs, O.** Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *EMBO J.* 1989; **8(11)**: 3235-3244.
- Tamarina, N. A., Wang, Y., Mariotto, L., Kuznetsov, A., Bond, C., Adelman, J., & Philipson, L. H.** Small-conductance calcium-activated K⁺ channels are expressed in pancreatic islets and regulate glucose responses. *Diabetes.* 2003; **52(8)**: 2000-2006.
- Terc, P.** About a Remarkable Connection of Bee Venom with Rheumatism. *Wien. Med. Presse.* 1888; **35**.
- Terwilliger, T. C., Eisenberg, D.** The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *Journal of Biological Chemistry.* 1982; **257(11)**, 6016-6022.
- Türker, M., Süzmeçelik, E. E.** Türkiye ve Dünyada Rakamlarla Diyabet. *Diyabet ve Obezite.* 2010; **62**.
- Ulusoy, E.** Bal ve Apiterapi. *U. Arı Drg.* 2012; **12(3)**: 89-97.
- Valentin, E., Ghomashchi, F., Gelb, M. H., Lazdunski, M., Lambeau, G.**

- A2 Novel human secreted phospholipase with homology to the group III bee venom enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; **275(11)**, 7492-7496.
- Varanda, E. A., Tavares, D. C.** Radioprotection: Mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins*. 1998; **4(1)**, 5-21.
- Vick, J. A., Shipman, W. H., Brooks Jr, R.** Beta adrenergic and anti-arrhythmic effects of cardiopep, a newly isolated substance from whole bee venom. *Toxicon*. 1974; **12(2)**, 139-142.
- Wulff, H., Castle, N. A., Pardo, L. A.** Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009; **8(12)**, 982-1001.
- Yan, L., Figueroa, D. J., Austin, C. P., Liu, Y., Bugianesi, R. M., Slaughter, R. S., Kaczorowski G. J., Kohler, M. G.** Expression of voltage-gated potassium channels in human and rhesus pancreatic islets. *Diabetes*. 2004; **53(3)**, 597-607.
- Ziai, M., Russek, S., Wang, H. C., Beer, B., Blume, A. J.** Mast Cell Degranulating Peptide: A Multifunctional Neurotoxin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1990; **42(7)**, 457-461.