

Arı Ürünlerinin Kullanımı ve Apiterapi Uygulamalarına Bağlı İstenmeyen Etkileri: Sistematik Derleme

Adverse Effects and Example Cases Due to the Use of Bee Products and Apitherapy Applications: Systematic Review

¹ Meral KEKEÇOĞLU^{a,b}, ² Asiye Elvan BELLİCİ^c, ³ İlker YILDIRIM^c, ⁴ Ali KINALIKAYA^c,
⁵ Tuğçe ÇAPRAZLI^d, ⁶ Bilge YÜKSEL^e

^aDüzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

^bDüzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi, Düzce, Türkiye

^cDüzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doğal Bitkisel ve Kozmetik Ürünler Programı, Düzce, Türkiye

^dDüzce Üniversitesi Düzce Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Arıcılık Programı, Düzce, Türkiye

^eDüzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji ABD, Düzce, Türkiye

ÖZET Tüm kültürlerde, modern tıbbın ulaşamadığı ve yetersiz kaldığı durumlarda, toksik olmayan, kolay erişilebilir, güvenilir olduğu düşünülen ve kültürel olarak "alternatif/tamamlayıcı/doğal tedavi" olarak tanımlanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden biri de arı ürünleriyle yapılan doğal bir tedavi yöntemi olan apiterapidir. Bal, propolis, arı poleni, balmumu, arı sütü, bal arısı zehri eski çağlardan beri tıpta kullanılan doğal ürünlerdir. Günümüzde ise apilarnil (erkek arı larvası) ve arı ekmeği de sağlığı koruma ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze yapılan araştırmalar, doğal arı ürünlerinin hastalıkları önleyici olarak ya da birçok hastalığın tedavisi için kullanılabileceğini göstermektedir. Arı ürünlerinin doğal ürün olması ve söz konusu ürünlerin her türlü hastalığa iyi geliyor algısı toplumun bütün kesimleri tarafından sorgulanmadan kullanılmasına sebebiyet vermektedir. Ancak doz ayarlanması ve standardizasyonu yapılmamış olan ürünlerin doğal ürün dahi olsa çeşitli yan etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir. Sağlığı koruma veya tedavi amacıyla kullanılacak arı ürünlerinin üretiminden son tüketiciye ulaştığı ana kadar olan her bir aşamanın izlenilebilir olması gerekmektedir. Ayrıca tüm doğal ürünlerde olduğu gibi arı ürünleri de işin ehli tıp doktorlarının önerdiği şekliyle ve doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Bu derlemede haricen ve dâhilen arı ürünleri kullanımı veya apiterapi uygulamaları sonrası ortaya çıkan yan etkileri içeren olgu sunumları derlenerek başta arı ürünleri olmak üzere doğal ürünlerin doktor kontrolü olmadan kullanılmaması gerektiğine vurgu yapılmıştır.

ABSTRACT In all cultures, traditional and complementary medicine methods, which are considered to be non-toxic, easily accessible, reliable and culturally defined as "alternative/complementary/natural treatment", are used when modern medicine cannot reach the patients and is insufficient. One of these methods is apitherapy which is a natural treatment method made with bee products. Honey, propolis, bee pollen, beeswax, royal jelly, bee venom are natural products used in medicine since ancient times. Nowadays, apilarnil (drone larva) and bee bread are also used for health protection and treatment. Researchs from the past to the present shows that natural bee products can be used as a preventative for diseases or for the treatment of many diseases. The fact that bee products are natural products and the perception that these products are good for all kinds of diseases causes them to be used by all segments of the society without any question. However, it should not be overlooked that products without dose adjustment and standardization may have various side effects, even if they are natural products. Every stage from the production of bee products to be used for health protection or treatment to the moment they reach the end consumer must be traceable. In addition, as with all natural products, bee products should be used as recommended by competent medical doctors and under the control of a doctor. In this review, case reports containing the side effects of external and internal use of bee products or apitherapy applications were compiled and it was emphasized that natural products, especially bee products, should not be used without a doctor's control.

Anahtar Kelimeler: Arı ürünleri; apiterapi;
geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları;
istenmeyen etki

Keywords: Bee products; apitherapy;
the practice of traditional and complementary medicine;
adverse effect

Correspondence: Meral KEKEÇOĞLU

Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

E-mail: meralkekecoglu@duzce.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 20 Jan 2023

Received in revised form: 23 May 2023

Accepted: 05 Jun 2023

Available online: 09 Jun 2023

2630-6425 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Apiterapi, son yıllarda ülkemizde yasal olarak geleneksel ve tamamlayıcı tıp merkezlerinde uygulanması yapılan tedavi yöntemlerinden biridir. Apiterapi, kelimenin tam anlamıyla iyileştirme ya da iyi eden anlamına gelen Yunanca *therapy* kelimesinden ve arı anlamına gelen *apia* kelimelerinden türetilmiştir. Apiterapi uygulamalarının tarihi çok eski olmasına rağmen ülkemizde “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” çerçevesinde 2014 yılında resmî olarak uygulamaya geçmiştir.¹ Bu tebliğe göre apiterapi; arı ve arı ürünlerinin bazı hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı uygulama yöntemi olarak kullanılması biçimidir. Daha geniş bir tanımlamayla; insan sağlığını korumak ve desteklemek, hastalıkları önlemek ve tedavi etmek amacıyla bal, polen, propolis, arı sütü, erkek arı larvası, arı ekmeği ve bal arısı zehri gibi arı ürünlerinin kullanılmasıdır. Son zamanlarda ise kovan havası (apiair) ve arı sesi gibi arılı koloni ile yapılan uygulamalar da apiterapi kapsamında değerlendirilmektedir.^{1,2}

Antik çağlardan beri bal, propolis, polen, arı sütü ve bal arısı zehri gibi arıcılık ürünleri, güçlü iyileştirici özellikleri ve yüksek biyoaktif içeriği nedeniyle halk arasında geleneksel olarak en yaygın kullanılan doğal ürünler arasında yer almıştır.³ Bilimsel araştırmalar, arı ürünlerinin antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antitümör ve antiviral özellikler gibi sağlığa faydalı çok sayıda etkisine değinmektedir. Fakat her doğal ürün için geçerli olduğu gibi arı ürünlerinin de faydalı etkilerinin yanında hafif cilt tahrişlerinden ölüme kadar giden yan etkilerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Apiterapinin birçok faydası rapor edilmiş ve yayınlanmış olmasına rağmen etkinliğine ve güvenliğine dair kanıtlar sınırlıdır.⁴

Apiterapi uygulamasında kullanılan ürünlerin standardizasyonu, her mevsim aynı nitelik ve kalitede ürüne ulaşabilme, arı ürünlerinin saklama koşulları gibi birçok faktör apiterapiyle ilgili klinik çalışmaların yapılabilmesini zorlaştıran temel etkenlerdendir.⁵ Bu amaçla kullanılacak arı ürünleri oral yolla uygulanacaksa kimyasal analizleri yapılarak Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliğine uygun olup olmadığı tespit edilmelidir. Arı ürünlerinin niteliği kadar apiterapi uygulamasını yapacak olan tıp hekiminin almış olduğu eğitim de oldukça önemlidir. İlgili alanda 70

saati teorik, 70 saati pratik olarak planlanan eğitime katılarak başarılı olan, ayrıca en az 10 vaka görerek raporlayan Tıp Hekimlerine “Apiterapi Eğitim ve Uygulama Sertifikası” verilmektedir.¹

Sağlık Bakanlığı tarafından; arı ve arı ürünlerine karşı alerji, dekompanse kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, solunum yetersizliği, sistemik/lokal enfeksiyonlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, beta bloker kullanımı, tedavi uyumunu etkileyen şiddetli psikiyatrik rahatsızlıklar, gebelik, emzirme gibi durumlarda ve 1 yaş altı çocuklarda arı ürünleri kullanımı yasaklanmıştır.¹

Apiterapi uygulamalarında en çok kullanılan arı ürünü olan bal arısı zehri için canlı bal arısı, bal arısı zehri içeren ampuller ve merhemler kullanılmaktadır. Bal arısı zehri ile apiterapi uygulanmadan önce, uygulama yapılacak kişilere konu ile ilgili aydınlatıcı bilgiler verilmeli, sonrasında tüm arı ürünlerine karşı alerji testi yapılması gerekmektedir. Apiterapi uygulama merkezlerinde mutlaka acil durumlarda hastaya müdahale edebilecek yetkili personel olmalı; gelişebilecek olası anafilaksi tablolarına karşı yaşam destek ünitesi bulunan, yoğun bakım servisi hizmeti verebilen veya bu tür donanımı olan hastanelere kısa sürede ulaşımı sağlayabilecek ambulans hizmetine sahip olan sağlık kuruluşları olmalıdır.^{1,4}

Apiterapi uygulamalarının ehil olmayan kişiler tarafından yapılması, medikal ürün niteliği taşımayan ürünlerin kullanılması, doz çalışmaları olmayan ürünlerin kontrolsüz kullanılması veya uygulama yapılan kişiye özgü epigenetik sorunlar arı ürünleri ile tedavinin olumsuz sonuçlanmasına neden olabilir.

Arı ürünlerinin gerek besin olarak gerekse apiterapi amaçlı kullanımı oldukça önemlidir. Ancak kullanıcılarda arı ürünlerinin tüketimi sonrasında bazı alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmekte, işin uzmanı olmayan kişiler tarafından hatalı apiterapi uygulamaları yapılabilmekte veya hastalarda apiterapi uygulamaları sonrasında bazı istenmeyen etkiler elisebilmektedir. Bu derleme arı ürünlerinin kullanımında ve apiterapi uygulamalarında karşılaşılan istenmeyen etkilerin ortaya koyulmasını amaçlamakta, başta arı ürünleri olmak üzere tüm doğal ürünlerin doktor kontrolü olmadan kullanılmaması gerektiğini vurgulamaktadır.

APİTERAPİ AMACIYLA VEYA GIDA OLARAK ARI ÜRÜNLERİNİN KULLANIMI DURUMUNDA ORTAYA ÇIKABİLECEK SAĞLIK SORUNLARI

BAL

Bal arısı ürünlerinin en bilineni ve en sık kullanılanı baldır. Balların bitkisel orijinlerine göre hastalıkları iyileştirici özelliği değişkenlik göstermektedir. Çam, kestane ve çiçek balının göğüs kanseri üzerindeki etkisini belirlemek üzere yapılan bir çalışmada çam balının daha etkili olduğu ortaya konmuştur.⁶ Eski çağlardan beri yara ve yanık tedavisinde tercih edilen bal kovandan alındıktan sonra işlem (filtrasyon, ısıtma işlemi ve pastörizasyon) görmediği takdirde yani medikal bal olarak kullanıldığında diyabete bağlı cilt yaraları ve birinci derece yanık tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir.⁷ Tedavi amacıyla medikal olmayan ballar tüketildiğinde beklenen etkinin görülmediği bildirilmektedir. Bauer ve ark. tarafından verilen 23 hastaya ilişkin olgu sunumunda bal veya bal içeren ürünlerin alınmasından sonra, ağız mukozasında kaşıntıdan şiddetli sistemik semptomlara ve anafilaktik şoka kadar değişen semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Tablo 1).⁸

Diğer taraftan orman gülü (*Rhododendron*) balı ya da deli bal olarak da bilinen balın bilinçli kullanılmadığı takdirde anafilaktik şoka kadar giden olumsuz sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. Türkiye’de satışı resmî olarak yasak olmasına rağmen halk tarafından hipertansiyon, mide rahatsızlıkları, cinsel işlev bozuklukları ve astım gibi hastalıkların tedavisi amacı ile yaygın bir biçimde tüketilmektedir. Deli bala hem tedavi edici özelliği hem de toksik özelliği

veren bitkide bulunan grayanotoksindir [grayanotoxin (GTX)]. Bu toksin *Rhododendron* bitkisinin nektar, sap ve gövdesinde bulunmaktadır.⁹ Nektar akım döneminde bölgede bulunan arılar *Rhododendron* bitkisinin nektarından bal üretmekte ve bu balın içerisinde de sezona ve bölgeye göre değişen oranlarda GTX bulunmaktadır. Her balın GTX oranı farklı olduğundan literatürde bildirildiği gibi geleneksel olarak bir çay kaşığı tüketebilirsiniz ibaresi maalesef her zaman iyi sonuçlar vermemektedir.⁹ *Rhododendron* balı (deli bal) tüketimine bağlı zehirlenme sırasında esas olarak hipotansiyon ve derin bradikardi vakaları gibi kardiyovasküler bulgular ön plandadır.¹⁰ Gastrointestinal ve santral sinir sistemi bulgularında ise ağız ve burunda kaşıntı, gözlerde ve ciltte kızarıklık, baş ağrısı, vertigo, bulantı, kusma, tükürük salgısı, kramp benzeri mide ağrısı, idrar ve dışkı kaçırma, gastroenterit, hâlsizlik, bulanık görme veya geçici körlüktür. Tüm bu semptomları son olarak deliryum ve koma durumu takip edebilir.¹¹

Bal kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek diğer bir olumsuz durum ise “botulizm”dir. Uygun ve hijyenik olmayan üretim koşullarında üretilen ballarda, dünyanın bildiği en güçlü zehirlerinden biri olan botulinum toksinini üreten *Clostridium botulinum* bulunabilir. Özellikle pediatrik popülasyonda bal kullanım kısıtlıkları botulizm ve alerjik reaksiyonlardır. Botulizm bir yaşından küçük (%95’i altı aydan küçük) bebeklerde bal kullanımının en tehlikeli yan etkisi olarak görülür. Nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte *C. botulinum* sporlarının sindirildikten sonra sindirim sisteminde toksin üretmeleri sonucunda ortaya çıkan enfeksiyon ve zehirlenme oluşturmaktadır. Toprakta ve bitkilerden bala

TABLO 1: Bala alerjisi olan hastalarda görülen semptomlar (Grup 1, n=23) ve bal arısı zehrine alerjisi olan hastalar (Grup 2, n=10).⁸

Gruplar	Lokal reaksiyon	Görülme frekansı	Sistemik reaksiyon	Frekansı
Bala alerjisi olan hastalar (Grup 1)	Ağızda kaşıntı	%52	Bronşiyal astım	%30
Bal arısı zehrine alerjisi olan hastalar (Grup 2)	Gastrointestinal semptomlar	%17	Genel ürtiker	%9
	Kontakt ürtiker/dermal alerji	%9	Anafilaksi	%17
	Ürtiker/dermal alerji	%70	Kaşıntı	%10
			Bronşiyal astım	%20
			Genel ürtiker	%30
			Anafilaksi	%30

karışmış olan mikroorganizmaların zararlı etkileri balın antibakteriyel özelliği sayesinde engellenmektedir. Bakteri sporları balın içerisindeyken canlılığını sürdürebilmekte ancak toksin oluşturamamaktadır. Bebeklerde sindirim sisteminde kısmen koruyucu bakteriyel örtünün bulunmamasına kısmen de *C. botulinum* sporlarını baskılayan safra asit seviyelerinin az olmasına bağlı bakteri sporu bağırsakta toksin oluşturabilmektedir. On iki aydan sonra bebekler toksin kaldırarak kadar olgun sindirim sistemine sahip olurlar. Bu sebeple 1 yaş altındaki bebeklerde bal tüketimi önerilmemektedir.¹²

POLEN

Apiterapi amaçlı kullanılacak arı ürünlerinin elde edildiği bitki kaynaklarına göre kalite kriterleri belirlenmesi ve bölgesel orijinine göre coğrafik işaret alınması önemlidir. Özellikle polenlerin fizikokimyasal ve biyoaktif özellikleri bitkisel orijinine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Alerji riski olan hastalar için melissopalinojenik analizler ile polenleri bitkisel orijinlerine göre tanımlayarak sınıflandırmak büyük önem arz etmektedir.² Polende hijyenik açıdan mikrobiyolojik güvenlik ana kalite kriteridir. Polenin mikrobiyolojik kalitesini, özellikle de patojenik mantarların yokluğunu kontrol etmek önemlidir. Biyolojik yararlılığı sayesinde özellikle çocuk, yaşlı ve hasta beslenmesinde kullanılan arı polenin mikrobiyolojik kalitesinin kontrolü patojen mikroorganizma ve mantar olup olmadığının tespiti açısından önemlidir. Mikrobiyolojik açıdan polen kalitesinin araştırıldığı bir çalışmada koliform bakteriler (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*) ve çeşitli küflerin (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Alternaria*, *Mucor*, *Trichothecium*, *Cladosporium*, *Monascus*, *Geotrichum*) varlığı rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* cinsine ait küf türlerinin uygun koşullarda mikotoksin oluşturduğu ve insan sağlığı için tehlikeli olabileceği belirtilmiştir.¹³

Balda olduğu gibi polen kullanan hastalarda da kurdeşen, kaşıntı, sersemleme hissi, zor nefes alma, yüzün, dudakların, dilin veya boğazın şişmesi gibi bazı alerjik belirtiler görülebilmektedir. Vermersch

ve ark. tarafından bildirilen bir olgu sunumunda: 37 yaşında bir erkek hastanın 3 gün süren yüz, üst gövde ve omuzlarda eritematopapüler ve sabit plaklar şeklindeki cilt lezyonları ile başvurduğu bildirilmiştir. 9,8 g/L’de nötrofil lökositozu ve 1,4 g/L’de eozinofili dışında standart kan testleri normal bulunmuştur. Yüz plağının deri biyopsisi ile yağ bezinde eozinofilden zengin infiltrat ile ilişkili sebosit nekrozu ile birlikte folikülosentrik lezyonlar olduğu belirlenmiştir. Hastanın semptomlarının başlamasından 3 hafta önce arı poleni granülleri tüketmeye başladığı bildirilmiştir.¹⁴

ARI SÜTÜ

Arı sütünde en sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. Arı sütü içeriğindeki “major royal jelly proteinleri (MRJP-1 ve MRJP-2)” temel alerjenler olarak tanımlanmakta ve arı sütünün oral yolla alınmasının ardından, alerjik reaksiyonlar, kontakt dermatit, astım, anafilaktik şok, intestinal kanama hafif gastrointestinal problemler, atopiler ve hatta ölüm dâhil olmak üzere ciddi rahatsızlıklara kadar çeşitli yan etkiler görülebilmektedir.¹⁵

Yonei ve ark.nın yapmış olduğu olgu sunumunda, 53 yaşında karın ağrısı ve kanlı ishal şikâyeti ile hastaneye başvuran kadın hasta; semptomların başlamasından önce 25 gün boyunca 10 mL arı sütü ve 7 gün boyunca balık yağı kapsülleri almış, karın ağrısı ve kanlı ishal şikâyetleri ile kliniğe başvurmuştur. Yapılan kolonoskopide, 20 cm uzunluğundaki sigmoid kolon boyunca mukozanın hemorajik ve ödemli olduğu ortaya çıkmıştır. İlaça bağlı lenfosit stimülasyon testi, kontrol ile karşılaştırıldığında arı sütü için pozitif olan hasta, konservatif tedavinin başlamasından birkaç gün sonra belirti ve semptomların kaybolması üzerine taburcu olmuştur.¹⁶

Paola ve ark., arı sütü almından 10 dk sonra ortaya çıkan oral alerji sendromu atağı nedeniyle kliniğe yönlendirilen 7 yaşında bir çocuk vakasını sunmuşlardır. Arı sütü, büyümeyi desteklemek için doktor tarafından reçete edilmiştir. Annesi, arı sütünü kullandıktan 10 dk sonra dudak, dil ödemi ve damak kaşıntısı gibi oral alerji ve tipik orofaringeal semptomlarının başladığını bildirmiştir. Semptomlar oral antihistaminikler ile tedavi edilmiş ve tamamen ortadan kalkmıştır.¹⁷

Bullock ve ark.nın sunmuş oldukları vakada, 11 yaşında kız hasta arada meydana gelen astım ataklarından dolayı salbutamol ve beklometazon dipropionat inhalerleri ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Olaydan bir önceki hafta boyunca, çocuk akut bademcik iltihabı için antibiyotik almıştır. Antibiyotiklerin kesilmesinden sonraki gün, kendisine 10 mL'lik bir ampul "çift güçlü" arı sütü (500 mg) verilmiştir. Uygulamadan sonraki 20 dk içinde şiddetli bir ishal nöbeti geçiren hasta, ardından akut bronkospazm ve acilen hastaneye sevki gerektirecek kadar solunum sıkıntısı yaşamıştır. Resüsitasyonda geç kalındığı için kusmuk aspirasyonu ile komplike olmuş ve daha sonra ilaca cevap veremeyince ölmüştür. Kızın annesi sorgulandığında, kızının daha önce en az 2 kez arı sütüne maruz kaldığı tespit edilmiştir. İkinci maruziyetten sonra, bir hırıltı geliştiği bildirilmiştir.¹⁸

Leung ve ark. tarafından arı sütü alerjisi nedeniyle belirli zamanlarda kliniğe başvuran 7 hastanın

olgu sunumu verilmiştir. Hastaların arı sütlerini alım şekilleri, reaksiyonların ne zaman başladığı, daha önce kullanıp kullanmadığı, nasıl bir astım tipine sebep olduğu ve benzeri bilgiler Tablo 2'de verilmiştir. Arı sütü alerjileri deri prick testi ile belirlenmiştir (Tablo 2).¹⁹

Katayama ve ark., bal ve arı sütü karışımı içeren içeceği içtikten sonra anafilaksi gelişen 26 yaşında bir Japon kadını vaka sunumu olarak bildirmişlerdir. Kadının öncesinde bronşiyal astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, atopik dermatit ve besin alerjisi öyküsü olduğu belirtilmiştir. Deri prick testleri bal içeren ham arı sütü içeceği ve bal içeren diğer 2 içecek ile yapılmıştır. Sadece ham arı sütü içeceği pozitif reaksiyon göstermiştir. Bir yıl önce farklı bir arı sütü takviyesi aldığı anda herhangi bir semptomu olmadığı öğrenilmiştir.²⁰

Arı sütü takviyeleri ile birlikte alınan diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler de olası etkilere neden ola-

TABLO 2: Deri testine göre arı sütüne alerjisi olan hastalar ve özellikleri.¹⁹

Hasta no	Hastanın yaşı	Cinsiyeti	Arı sütünü ilk kez mi kullanıyor	Arı sütünün ilk kez kullanıyorsa ilk kullanımdan itibaren geçen süre	Arı sütü tipi	Arı sütünün kullanımından reaksiyonun başlamasına kadar geçen süre (dk)	Reaksiyon tipi	Gerekli uygulama	Skin prick testi
1	26	Kadın	Hayır	2 gün	Kapsül	90	Akut astım atakları	Bronkodilatör, intravenöz steroid	Pozitif 10x10 mm
2	19	Kadın	Evet	-	Sıvı flakon	20	Astım, akut bronkospazm rinit	İnhalasyon, epinefrin, antihistaminik	Pozitif 6x6 mm
3	23	Erkek	Evet	-	Kapsül	60	Solunum güçlüğü	Kendiliğinden iyileşme	Pozitif 9x4 mm
4	33	Kadın	Hayır	İki yıl önce bir kez arı sütü almış	Bir çay kaşığı taze arı sütü	20	Akut astım, anjiyo dermatit	İntramusküler epinefrin, steroidler	Pozitif 8x8 mm
5	66	Erkek	Hayır	Bilinmiyor	Sıvı flakon	30	Astım, anafilaksi ve solunum arresti	İntramusküler epinefrin, bronkodilatör, sistemik steroidler	Pozitif 6x4 mm
6	30	Kadın	Hayır	İki gün önce	Kapsül	20	Akut astım	Bronkodilatör	Pozitif 10x7 mm
7	43	Kadın	Evet	-	Sıvı ampul	5	Dispne, hırıltılı solunum, anjiyo derma, hipotansiyon	Bronkodilatör, antihistaminik	Pozitif 15x5 mm

bilir. Lee ve Fermo'nun arı sütü kapsülleri ile desteklenmiş uzun süreli varfarin tedavisi gören 87 yaşında bir erkek hastanın hematüri nedeniyle hastaneye başvurduğunu ve semptomları için en olası açıklamanın varfarin ve arı sütü arasındaki olası bir etkileşim olduğunu sunmuşlardır.²¹

Özellikle polen, bal, bal arısı zehri gibi arı ürünlerine karşı alerjisi olanların arı sütü kullanmamaları gerekmektedir. Bronşiyal astım hastalarında, nöbet sırasında arı sütü almış olan hastalarda herhangi bir ölüm bildirilmemesine rağmen bu durumda arı sütü alınmaması önerilmektedir. Arı sütü deriye saf ya da farklı merhemlerle sürülerek uygulanacaksa kişide deri döküntüleri ve egzamalara neden olabilir.^{15,16,22}

PROPOLİS

Propolis, yararlı etkileri nedeniyle eski çağlardan beri geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Propolisin antioksidan, antikanser olduğuna dair çok sayıda bilimsel araştırma sonucu bulunmaktadır. Ancak bu faydalarının yanı sıra propolis içeren ilaç, pastil veya diş macunlarının kullanımı sonucu perioral veya intraoral problemler oluşabilmektedir.²³ Propolis içeren pastillerin kullanımı sonucu ülserasyonlu akut oral mukozit oluştuğuna dair bir vaka rapor edilmiştir.²³ Akut farenjit için topikal propolis kullanımından sonra laringeal ödem ve anafilaktik şok oluşmuştur.²⁴ Ayrıca propolisin neden olduğu akut böbrek yetersizliği vakası tespit edilmiştir.²⁵

Propolisten kaynaklanan alerjik kontakt dermatit, propoliste tanımlanan ilk alerjen olan LB-1'in bileşenleri olan 3-metil-2-butenil kafeat ve feniletıl kafeat gibi alerjenlerin varlığından kaynaklanmaktadır. Feniletıl kafeat, propolise duyarlı hastalarda güçlü reaksiyonlara yol açarken, propoliste daha az sıklıkta bulunan 2 alerjen olan benzil salisilat ve benzil sinamat, çok zayıftan orta dereceye kadar reaksiyonlara neden olmaktadır.²⁶

Cho ve ark. yüzde, boyunda, kollarda, karında ve uyluklarda şiddetli kaşıntılı, çoklu, eritemli papüller, yamalar ve ödemlerle başvuran 36 yaşında bir kadın hastayı sunmuşlardır. Deri döküntüsü oluşmadan önce hasta bir arıcıdan temin ettiği damla formundaki propolisi birkaç hafta boyunca doğal tonik olarak içtiğini belirtmiştir. Deri muayenesinde yüzde, boyunda, karında ve uyluklarda şişmiş eritemli pa-

püller ve yamalar ve bilateral ön kollarda sızma ve kabuklanma ile belirgin eritemli şişlik saptanmıştır. Hastadaki bulgular kontakt dermatit ile uyumlu olup deri lezyonları, topikal steroidlerin uygulanmasından ve steroidlerin ve antihistaminiklerin oral yoldan verilmesinden 4 hafta sonra düzelmiştir. Deri döküntülerinin tamamen iyileşmesini takip eden 4 haftalık bir arınma periyodundan sonra, propolis (olduğu gibi ve ayrıca petrolatumda %10 propolis olarak) ve standart Kore serisi kullanılarak bir yama testi yapılmıştır. Hasta, 48 ve 96 saatlik okumalarda propolise ve petrolatumdaki %10 propolise karşı aşırı pozitif bir yama testi reaksiyonu göstermiştir (Şekil 1).²⁷

Callejo ve ark., arıcı olan babasına yardım eden muhtemelen arı ürünlerine dokunma ve kovadaki havayı solumak suretiyle anafilaktik şok geçiren 10 yaşında erkek çocuğun vakasını sunmuşlardır. Çocuk 2 yıl önce, bir bal arısı sokmasından 5 dk sonra, ürtiker, anjiyoödem, şiddetli hipotansiyon ve yoğun bakım ünitesine yatırılmasını gerektiren dışkı-ıdrar kaçırma ile ani sistemik reaksiyon geçirmiştir. Bunu takip eden birkaç yıl içinde de yine arıcılıkta babasına yardım ederken anafilaksi atakları geçirmiş, arı kovanları ile uğraşmadığı zamanlarda atak geçirmemiştir.²⁸

Silvani ve ark.nın sunduğu vakada 22 yaşından beri sedef hastalığı olan 32 yaşında erkek hasta, kollarında egzama şikâyeti ile kliniğe sevk edilmiştir. Hastanın 1 yıl boyunca siklosporin A (3 mg/kg/gün), kalsipotriol ve kortikosteroid kullandığı bilgisi kaydedilmiştir. GIRDCA standart serisi (Hermal-Trolab) ile yama testi yapılmıştır. 2 ve 3 gün sonra, propolis %10 pet'e ve kolofoniye %20 pet'e pozitif reaksiyon



ŞEKİL 1: Propolisin neden olduğu deri lezyonu.²⁷

göstermiştir. Öyküsünde propolis çiğnedikten sonra labial ödem atağı geçirdiği ve eşinin propolis içeren el kremini kollarına sürdüğünde kaşıntı oluşturduğu tespit edilmiştir.²⁹

Başka bir vakada 28 yaşında, 12 yaşından beri yaygın sedef hastalığı olan erkek hasta, boynundaki eritemli veziküler lezyonlar nedeniyle hastaneye başvurmuştur. GIRDCA standart serisi ile yama testine tabi tutulmuştur. İki ve 3 gün sonra, propolis %10 pet'e karşı pozitif bir reaksiyon göstermiştir. Öykü, sedef hastalığı için propolis kremi sürdüğünü ortaya çıkartmıştır.²⁹

Propolisin kimyasal bileşimi bölgelere ve bitkisel orijine göre önemli düzeyde farklılık gösterir. Buna bağlı olarak farklı bölgelerden toplanan propolis örneklerinin terapötik etkileri de değişir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, propolis temas alerjisinin propolisin kökenine göre değişip değişmediği araştırılmıştır. Batı İsveç'te dermatiti olan 722 ardışık hastada Çin, Litvanya, Kuzey Amerika ve İsveç'ten propolis kullanılarak yapılan yama testinde pozitif yama testi reaksiyonlarının sıklığı %2,4-3,6 arasında değişmiştir. Farklı kökenlerden 4 propolis örneğine karşı temas alerjisi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bazı farklılıklar görülmüştür. En yüksek frekans Çin'den gelen örneğe ve en düşük frekans İsveç'ten gelen örneğe ait bulunmuştur. Çalışma grubundaki 722 hastanın 45'inde propolis tiplerinden herhangi birine karşı pozitif yama testi reaksiyonları görülmüştür (%6,2). En fazla tepki (%3,6) Çin kaynaklı propolise ve en az tepki (%2,2) batı İsveç kaynaklı propolise olmuştur. Kadınlar ve erkekler arasında pozitif yama testi sonuçlarında küçük ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıklar belirlenmiştir.³⁰

Apiterapi amacıyla kullanılacak ürünlerde standardizasyon çok önemlidir. Standardizasyon sağlanmadığında her uygulamada farklı bir sonuç ortaya çıkması veya tedavinin olumsuzlukla sonuçlanması veya beklenmeyen yan etkilerin oluşması kaçınılmaz olacaktır. Arı ürünlerinin içeriği mevsim, coğrafik ve botanik orijin, arı ırkları, kovan içi mikroklimatik faktörler ve depolanma koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değiştiğinden standardizasyon işleminde güçlük çekilmektedir.³¹ Kekeçoğlu ve ark. 3 farklı arı ırkı ve 2 arı ekotipinden elde edilen propo-

lis ekstraksiyonlarının kimyasal olarak birbirlerinden farklı olduğunu, aynı zamanda mevsime göre de propolis içeriğinin değiştiğini ortaya koymuşlardır. Arı ırkının yanı sıra arı ürünlerinin kimyasal içeriği ve biyoaktivitesi toplandığı lokasyondaki bitki florasına ve toplandığı mevsime göre çok büyük değişiklik göstermektedir.³² Farklı bitkisel orijinli (kestane ve ormangülü, geven ve kekik) bal ve propolis örnekleri karşılaştırıldığında kestane balının ve propolisin en yüksek fenolik içeriğe, süperoksit radikal temizleme aktivitesine, indirgeme gücüne ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur.^{33,34} Aynı bölgede dahi olsa bal arısı ırklarının farklı floral kaynaklara yönelmesi doğal olarak propolis içeriklerinin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerini de etkilemektedir.³² Standardize edilmemiş ürünlerden her uygulamada aynı sonuç alınamayacaktır. Yapılan çalışmalara bakıldığında mevsim, coğrafi koşullar, hastalıklarla mücadele yöntemleri, arılıkların konulduğu alanlar ve arı ırkı gibi birçok faktörün arı ürünün içeriğini değiştirdiğini görmekteyiz.^{2,32,35}

BAL ARISI ZEHİRİ

Bal arısı zehri, arıların kendilerini korumak için kullandıkları kimyasal bir savunma maddesidir. Bal arısı zehri, arının karın boşluğunda bulunan zehir bezinden salgılanır. Oldukça etkili ve karmaşık bir karışım olan bu toksin içeriğinde melittin (zehir içeriğinin en büyük bileşeni), apamin, adolapin, mast hücreleri degranüle edici peptid, enzimler (fosfolipaz A2 ve hiyaluronidaz) ve çeşitli farmasötik özelliklere sahip olan histamin, dopamin ve norepinefrin gibi bileşenleri içermektedir.³⁶ Bal arısı zehri; geleneksel tıpta romatoid artrit, multiple skleroz gibi kronik rahatsızlıklarının yanı sıra tümör ve cilt hastalıkları da dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır.^{37,38} Bal arısı zehrinin kanserin önlenmesinde etkili olan hücre ölüm mekanizmalarını (apoptozu ve nekroz) tetiklediği tespit edilmiştir.³⁹ Bal arısı zehrinin in vitro ve in vivo ortamda gerçekleştirilmiş olan araştırmalarda kanser hücrelerinin çoğalmasını ve tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya konmuştur. Bal arısı zehrinin kendisi nosiseptif ve nörotoksik olarak etki ederken, güncel çalışmalarla beraber bal arısı zehrinin antimitojenik, antiinflamatuar ve antinosiseptif ve antikanser etkileri ortaya konmuştur.⁴⁰

Bal arısı zehri tedavisi [bee venom therapy (BVT)]; canlı arı ile sokturma, bal arısı zehri akupunkturu [bee venom acupuncture (BVA)] veya enjeksiyonlar ve harici olarak uygulanan bal arısı zehri merhemleri gibi çeşitli uygulamaları kapsamaktadır. BVT'nin geleneksel bir yöntemi olan canlı arı ile sokturma yöntemi, doğrudan insan derisine uygulanır.⁴¹ Bir arıdan ortalama 0,5-1,0 µl zehir elde edilmektedir. Bal arısı zehrinin bileşenleri arının yaşına, alınma şekline ve saatine göre değişebilmektedir.⁴² Bu nedenle doğrudan sokturma yönteminde hastaya tam olarak ne kadar bal arısı zehri enjekte edildiğini kestirmek mümkün değildir. BVA, lomber disk hastalığı, diz osteoartriti, romatoid artrit, kapsülit ve lateral epikondilit gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi birçok hastalığı başarılı bir şekilde tedavi etmek için kullanılmıştır. BVA periferik nöropatiler, felç ve Parkinson hastalığı da dâhil olmak üzere bazı nörolojik durumları hafifletebilir.⁴³ BVA ve bal arısı zehri enjeksiyonları arasındaki fark, BVA'nın akupunktur noktalarına uygulanmasıdır. Apiterapinin bir türü olan ve "arı akupunkturu-apipunktur" adı verilen uygulamada forseps gibi bir aletle tutularak sıkıştırılan arı iğnesi hastalığın görüldüğü alanda ciltteki akupunktur noktalarına uygulanır. Bu uygulamada arı iğnesi akupunktur iğnesi gibi kullanılır.^{4,43} Bal arısı zehrinin akupunktur iğnesiyle veya doğrudan arıya sokturarak her iki yöntemle uygulandığı bir çalışmada 20 erişkin hastaya akupunktur iğnesi kullanılarak bal arısı zehri ile uygulama yapılmıştır. Yapılan uygulamada doğrudan arı ile sokturma işlemine göre daha az şişme, kaşıntı ve ağrı gözlemlenmiştir.⁴⁴

Bal arısı zehri, tıbbi faydalarının yanı sıra zarar da verebileceğinden tıbbi bir tedavi olarak dikkatle değerlendirilmelidir.⁴¹ Klinik vakalar genel olarak canlı arı sokturma tekniği ile uygulama yapılan ve geleneksel tedavi yöntemlerinin sıkça kullanıldığı bölgelerde gerçekleşmektedir.⁴⁵ Bu durum canlı arı ile tedavi yönteminde alınan kişisel alerjik yanıtların yanı sıra zehrin içeriğinde bulunan aktif bileşen dozunun net olarak ayarlanamamasından kaynaklanabilir. Bunun önüne geçebilmek için hijyenik şartlarda kuru bal arısı zehri üretimi yapılmalı ve analizi yapılan zehirlerde doz belirlemesi yapılarak enjektabl uygulama yapılması daha garanti bir uygulama tekniği olarak görülmektedir.

Bal arısı zehri terapisi klasik olarak total bal arısı zehri kullanımının yanı sıra içeriğindeki ana maddelerden biri olan melittinin bal arısı zehrinden ayrıştırılması ile elde edilen tatlı bal arısı zehri [sweet bee venom (SBV)] olarak da tedavi sürecinde kullanılmaktadır. SBV terapide yalnızca zehirden ayrıştırılmış melittin kullanılmaktadır.⁴ Zehrin içeriğinde bulunan tüm maddelerin total etkisinin yanında ayrıştırılmış SBV'nin etkinliği daha farklı olabilmektedir. SBV terapi uygulamalarında akut anafilaktik şok sonucu hasta kayıpları yaşanmıştır.⁴⁶

Bal arısı zehrinden kaynaklanan yan etkiler üzerine yapılan 20 randomize kontrollü çalışmada bal arısı zehrine maruz kalan 397 hastada 184 yan etki rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra bal arısı zehri ile tedavi uygulamalarında kaybedilen hastalara dair birçok olgu sunumu da bulunmaktadır.^{4,43,47-50}

Vazquez-Revuelta ve Madrigal-Burgaleta, 2 yıl boyunca 4 haftada bir bal arısı zehri ile tedavi seanslarına düzenli olarak katılan 55 yaşında bir kadın hastayı sunmuşlardır. Hasta kas kontraktürlerini ve stresi iyileştirmek için apiterapi almaya karar vermiştir. Hastanın hikâyesinde herhangi bir hastalık (örneğin astım, kalp hastalığı), diğer risk faktörleri, daha önce himenoptera ile herhangi bir reaksiyon veya atopi ile ilgili hiçbir klinik kayıt olmadığı bildirilmiştir. Bir apiterapi seansı sırasında, canlı bir arı sokmasından hemen sonra hırıltı, nefes darlığı ve ani bilinç kaybı gelişmiştir. Ambulans geldiğinde hastanın sistolik kan basıncı 42 mm Hg olarak belirlenmiştir. Kısmi komaya girmesi sebebi ile hastaneye nakil sırasında ambulansla entübe edilmiştir. Hastanede yapılan giriş tetkiklerinde inme tespit edilen hasta birkaç hafta sonra çoklu organ yetersizliğinden ölmüştür.⁴

Remes-Troche ve ark. tarafından sunulan vakada 34 yaşında erkek hasta önceki yıl egzersizle artan bel ağrısı sebebiyle kliniğe başvurmuştur. L4-5 vertebalar arasında protrüzyon tespit edilmesi üzerine nonsteroid ağrı kesici ilaçlar kullanmıştır. Daha sonra ağrı atakları için apiterapi öneren akupunktur uzmanı ile iletişime geçmiş, ilk seansta *Apis mellifera scutellata* cinsi arı ile boyun, dirsek, diz ve lomber omurgadan 50 kez sokturulmuştur. İğneler her zaman hastanın vücudunda 24 saat kalmış ve sonra çıkarılmıştır. İkinci seansta tekrar 50 arıyla sokturulmuştur.

Üçüncü seans sırasında, aynı bölgelere, kalçalara ve uyluklara 60 kez arıyla sokturulmuştur. Dördüncü ve son seans, tüm omurga boyunca 70 arı iğnesi ile uygulama yapılmıştır. Sekiz saat sonra hastada aniden yaygın karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş, uyku hâli, tutarsız konuşma ve sol palpebral retraksiyon gelişmiş, en yakın hastaneye kaldırılan hastada hipotansiyon (kan basıncı 90/50 mm Hg), taşikardi ve belirgin nefes alma güçlüğü gibi belirtiler göstermiştir. Hastanın vücudunda bulunan 70 iğne ameliyatla alınmıştır. Konuşma, görme bozuklukları ve reflekslerinde artış tespit edilen hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde talamik bölge ve mezensefalonda T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hemoraji ve vaskülit ile uyumlu gadolinyum kontrastlı artmış bilateral sinayeller görülmüştür. Yetmiş iki saat sonra klinik düzelme görülmüş ve hasta 1 hafta sonra taburcu edilmiştir. Olaydan 3 ay sonra nörolojik değişikliklerin çoğu ortadan kalkmış olsa da üçüncü kraniyal sinirin sağ tarafında parezi ve dördüncü kraniyal sinirin aynı taraflı felci ile kalmıştır.⁵¹

Nair ve ark., Hindistan'ın Uttarakhand kentinde yarı ormanlık bir kırsal bölgede oyun oynarken sayısız (izleyenler tarafından yaklaşık 50 olarak tanımlanan) bal arısı tarafından sokulan 7 yaşında bir erkek çocuğu vaka sunumu olarak bildirmişlerdir. Ağırlıklı olarak kafa derisi, yüz, boyun, üst ekstremitelerden sokulan hastanın sokulan bölgelerinde ağrı, şişlik ve kızarıklık görülmüştür. Etkilenen bölgelerdeki semptomlar için antihistaminik ve kortizon tedavisi verilmiş ve hastaneye yatırılmıştır. Bir gün sonra taburcu edilen hastada 3-4 gün kırmızı idrar gözlenmiştir. Yedi gün sonra, ebeveynler çocuğu son 24 saattir anürik (idrar yapamama) olduğu için hastaneye getirmişlerdir. Hastaneye yapılan başvuruda çocuk hafif sinirli ve huzursuz olarak gözlenmiştir. Yüzünde solgunluk, hafif şişkinlik, ödem ve tüm vücudunda yarı iyileşmiş eritemli iğne izleri tespit edilmiştir. Çocuğun kandaki böbrek fonksiyon testleri, idrarda böbrekle ilgili test sonuçlarında yükselme ve ultrasonda böbrekte patolojik bulgular görülmüştür. Hasta yoğun bakım ünitesine nakledilmiş sıvı kısıtlaması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Art arda 3 gün ve gün aşırı 2 kez hemodiyaliz uygulanmıştır. Yaklaşık 7 gün sonra idrar çıkışı düzelmeye başlamıştır. Yoğun destek tedavisi ve hemodiyaliz sonrası

akut durumu düzelen hastanın yaklaşık 1 ay sonra böbrek fonksiyonları da düzelmiştir.⁵²

Vazquez-Revuelta ve Madrigal-Burgaleta, yakın bir tarihte canlı arı akupunkturuna anafilaktik yanıt veren ölen İspanyol bir kadını rapor etmişlerdir. Herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, kas kontraktürleri ve stres rahatsızlığı sebebiyle apiterapi ile tedavi görmek isteyen 55 yaşındaki kadın hasta anafilaktik şoka girerek tedavi gördüğü hastanede birkaç hafta içinde çoklu organ yetersizliği sebebiyle ölmüştür. Kadın hastada apiterapinin bir seansı sırasında canlı arı iğnesi uygulaması sonrası hırıltı gelişmiş, nefes darlığı ve hemen sonrasında ani bilinç kaybı meydana gelmiştir.⁴

Bir başka çalışmada 56 yaşında arı sokması sonrası anafilaktik şoka giren bir kadın üzerine araştırma yapılmıştır. 10 mg/mL'de bal arısı zehri kullanılarak yapılan deri prik testinde (alerji testi) güçlü bir reaksiyon meydana gelmiş ve serum analizinde arıya özgü immünglobulin E (IgE) (2,1 kU/L) tespit edilmiştir. Hastaya Ultrarush protokolüne göre bal arısı zehrinin deri altı immünoterapisi [subcutaneous immunotherapy (SCIT)] olarak uygulanması önerilmiştir. İlk SCIT'den sonra herhangi bir yan etki veya reaksiyon meydana gelmediği için tedaviye 100 mg'lık "booster" enjeksiyonla devam edilmiştir. Sonrasında hastada simetrik eklem ağrısı, her iki ayağın metatarsofalangeal eklemleri ve dizlerin şişmesi ile gelişen ilk şikâyetler ortaya çıkmıştır. Sağlık personelleri tarafından betametazon, dimetinden ve ibuprofen ile tedavi başlanmış, semptomların azalmasıyla SCIT'ye devam etme kararı alınmıştır. Hasta, uygulamanın 2. gününde enjeksiyondan sonra eklem ağrısı ve şişmenin arttığını bildirmiş ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan araştırmada metatarsofalangeal eklemleri etkileyen yumuşak doku ve bazı tendonlarda yaygın inflamasyon görüldüğü anlaşılmıştır. Kan testleri sonucu romatoid faktör 33 kU/L seviyesinde yükselme, romatoid aritinin belirtisi olan anti-CCP değerinde belirgin bir artış görülmüştür. Bal arısı zehrine özgü IgE 5,9 kU/L'ye, IgG4 1,32 mgA/L'ye yükselmiştir. Hastaya romatoid artrit teşhisi konularak SCIT sonlandırılmıştır. Uygulanan metotreksat ve prednizolon tedavisi ile klinik iyileşme ve C-reaktif protein seviyelerinin normalleştiği görülmüştür (Tablo 3).⁵³

TABLO 3: Bal arısı zehri uygulaması öncesi ve uygulama sırasında bal arısı zehri-spesifik antikor ve romatoid artrit ile ilişkili parametreler.⁵³

Parametreler	Bal arısı zehri uygulaması öncesi	Bal arısı zehri uygulaması esnası
Bal arısı zehrine özgü IgE (kU/L)	2,1	5,9
Bal arısı zehrine özgü IgG2 (mgA/L)	0,1	1,32
C-reaktif protein (mg/dL)	0,55	1,34
Romatoid faktör (kU/L)	Tespit edilemedi	33
Waaler Rose deneyi	-	1,16
Anti-CCP antikor (U/mL)	80	>1.600

Ig: İmmünglobulin.

Jung ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, ilk arı akupunkturu seansında yan etki göstermeyen fakat 2. seansında semptomları gelişerek uygulamadan 1,5 saat sonra hipovolemik şoktan ölen 65 yaşında bir kadın hasta rapor edilmiştir. Hasta üzerinde yapılan çalışmada yaygın damar içi pıhtılaşma tespit edilmiştir.⁴⁷

Lee ve ark., multiple BVA tedavisini aldıktan 10 gün sonra ilerleyici kuadripleji (her iki kol ve bacağı tutan felç şekli) gelişen 68 yaşında bir kadın hastanın olgu sunumunu yapmışlardır. Elektrofizyolojik bulgular kas zayıflığı, yüz, kol, bacak ve vücudun diğer pek çok bölgesinde karıncalanma, uyuşma, refleks ve his kayıpları oluştuğunu bildirmişlerdir.⁴⁹

Park ve ark., yayınladıkları vaka sunumunda BVA'nın neden olduğu sağ ulnar sinirde ciddi bir sinir yaralanmasını tanımlamışlardır. Elli iki yaşında sağ elini kullanan bir erkek hasta, bir Geleneksel Kore Tıbbi kliniğinde sağ dirseğinin ve ön kolunun mediyal tarafından arı zehri akupunkturu tedavisi almıştır. Apipunkturdan hemen sonra hasta sağ dirsekte ağrı ve şişlik yaşamış, sağ serçe parmakta güçsüzlük ve sağ elin ulnar dermatomunda duyuşal değişiklikler gelişmiştir. Apipunkturdan 2 hafta sonra yapılan elektrodiagnostik çalışmalarda ulnar sinir hasarı olduğu görülmüştür. Hastaya 4 aylık steroid pulse ve rehabilitasyon tedavisi uygulanmış olmasına rağmen durumunun tamamen düzelmediği kaydedilmiştir.⁵⁰

Abdulsalam ve ark., 61 yaşındaki kadın hastada BVA sonrasında gelişen, basit morarmadan açık kanamaya kadar değişebilen görünümde olan,

kan dolaşımındaki trombosit sayısında belirgin bir azalmanın olduğu hematolojik bir hastalık olan ekimozlu trombositopeni vakasını incelemişlerdir. Araştırmalar sonucunda bal arısı zehri bileşenleri ve toksisitenin trombositopeni ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Şekil 2).⁵⁴

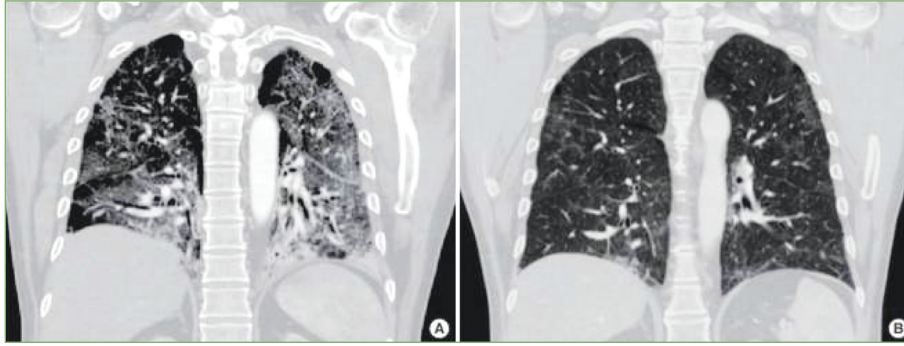
Chae ve ark. BVA sonrası gelişen akut akciğer hasarı nedeniyle yüksek akımlı oksijen tedavisine ihtiyaç duyan 52 yaşında bir erkek hastayı bildirmişlerdir. Hastaya diz ağrısı şikâyetinin tedavisi için canlı arı ile sokturma tedavisi uygulanmış, tedavinin hemen sonrasında oral antihistaminik alımını takip eden 3 saat içinde yaygın ürtiker şikâyeti gelişmiştir. On gün sonra nefes darlığı ve baş dönmesi nedeniyle acil servise başvurmuş arı sokması akupunkturunun neden olduğu akut akciğer hasarı teşhisi konmuştur (Şekil 3).⁴⁸

Cho ve ark. ise apipunktur tedavisi sonrası hem uygulama alanlarında hem vücudun diğer bölgelelerinde bulanık akıntılı deri altı nodülleri oluşan 3 vakayı incelemişlerdir. Akıntılardan yapılan ekimler ve sonrasında yapılan tanımlamalar sonucu enfeksiyona *Mycobacterium chelonae* türünün neden olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4).⁵⁵

Bir başka vaka 34 yaşında bel fitiği şikâyeti için bal arısı zehri apiterapisi alan erkek hasta ile ilgilidir. Hastaya *Apis mellifera scutellata* (Afrika arısı) türü arıların zehri emdirilmiş iğnelerin 24 saat vücutta tutulması yöntemi uygulanmıştır. İlk 3 seansta herhangi bir sorunla karşılaşılmamış fakat 4. seanstan 8 saat sonra hastada aniden yaygın karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş, uyku hâli, tutarsız konuşma, göz



ŞEKİL 2: Bal arısı zehri akupunkturu sonrası gelişen ekimozlu trombositopeni vakası.⁵⁴



ŞEKİL 3: (A) İlk göğüs radyografisinden 5 gün sonra elde edilen koronal yeniden formatlanmış bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Her iki alt akciğer alanında intralobüler interstisyel kalınlaşma ve dilate bronşları içeren konsolidasyon ile diffüz buzlu cam opasiteleri gözlenmektedir. Periferik kistik değişiklik de görülmektedir. Plevral efüzyon yoktur. **(B)** Üç hafta sonra, her iki akciğer alanındaki bilateral yaygın buzlu cam ve kaba retiküler opasitelerin düzelmiş görünümü.⁴⁸



ŞEKİL 4: Apipunktur tedavisi sonrası uygulama alanlarında görülen bulanık akıntılı deri altı nodülleri.⁵⁵

bebeklerinde küçülme, hipotansiyon, taşikardi ve nefes almada zorluk gelişmiştir. Hasta entübe edilmiş, vücuttaki iğneler cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra hemodinamik stabilite sağlanarak hasta ekstübe edilmiştir.⁵¹

Diğer bir olgu sunumunda 65 yaşındaki kadın hastada, apiterapi akupunkturun 2. seansı sırasında yaygın damar içi pıhtılaşma yaşayarak, işlemden yarım saat sonra aniden semptomlar geliştiği ve 1 gün sonra hipovolemik şoktan öldüğü bildirilmiştir.⁴³

Vazquez-Revuelta ve Madrigal-Burgaleta canlı arı akupunkturuna anafilaktik yanıtı olan İspanyol bir kadını rapor etmişlerdir. Herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, kas kontraktürleri ve stres rahatsızlığı sebebiyle apiterapi ile tedavi görmek isteyen 55 yaşındaki kadın hasta anafilaktik şoka girerek tedavi gördüğü hastanede bir süre sonra çoklu organ yetersizliği sebebiyle ölmüştür.⁴

Kore PC Üniversitesi Tıp Merkezi Ağrı Kliniğinde 2003 ve 2009 yılları arasında tedavisi zor olan

bazı hastalıklara sahip 6.132 otoimmün hastasına apitoksin uygulaması yapmışlardır. Kaydedilen yan/olumsuz etkiler; enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ağrı, kaşıntı ve şişme, düşük dereceli ateş, baş ağrısı ve diyare olmuştur.⁵⁶

Yaşları 23-45 arasında değişen 15 deneğin her biri çalışma boyunca 0,05 mL'lik bir başlangıç test dozunun yanı sıra 12 doz apitoksin almıştır. İntradermal uygulanan enjeksiyonlar 0,1 mL ile başlamış, 2. enjeksiyon 0,2 mL olarak uygulanmış, 3. enjeksiyon 0,25 mL olarak ve son enjeksiyon ise 0,3-0,7 mL arasındaki dozlarda uygulanmıştır. Bu enjeksiyonlar 4-6 haftalık bir süre boyunca haftada 2-3 kez uygulanmıştır. Fiziki muayenenin yanı sıra kan ve idrar tahlilleri de yapılmıştır. Kaydedilen minör yan etkiler; 15 katılımcının 11'inde lokalize kaşıntı, 5 denekte ödem, 2 denekte iğne bölgesinde ağrı ve 1 denekte enjeksiyon bölgesinde kabarcık oluşumu olmuştur. Sonuç olarak, ciddi olumsuz etki veya komplikasyon bildirilmemiştir.⁵⁷

Diğer raporlanan yan etkiler arasında aritmi, inme, nefrotik sendrom, akciğer ödemi, karaciğer yetersizliği, hepatit ve rahim kasılmaları yer almaktadır.⁵⁸⁻⁶⁴ Dermatolojik yan etkiler arasında ise lokal anafilaktik deri reaksiyonları, apse, piyoderma, lipotrofi ve yabancı cisim granülomu yer almaktadır.⁶⁵ Kronik folikülit ve dev dermatofibrom diğer dermatolojik yan etkilerdendir.^{66,67}

DIĞER ARI ÜRÜNLERİ

Diğer arı ürünlerinin kullanımı sonrası veya uygulanması sırasında karşılaşılan bazı olgular makale hâline getirilmediği için bilinmemektedir. Son günlerde popüler olan “apiair” uygulaması da bunlardan biridir. Bu uygulama her ne kadar masum bir uygulama gibi gözükse de kovan içerisinde mikoplazma oluşumuna bağlı olarak apiair uygulaması esnasında hastanın kaybedildiğine ilişkin sözlü bildirimler bulunmaktadır.

ÜRÜN KAYNAKLI İSTENMEYEN ETKİLER

Bazı olumsuz durumlar ise uygulama nedeniyle değil kullanılan ürün kaynaklı olabilir. Her ne kadar doğru uygulamalar yapılmış olsa da kullanılan ürünün henüz üretim aşamasında pestisit kaynaklı organoklorinler, organofosfatlar, karbamatlar ve kloramfenikol gibi çevresel kontaminantlar ve ağır metaller ile karşı karşıya kalması sağlıksız ham madde üretimine neden olmaktadır.⁶⁸ Arı hastalık ve zararlılarına karşı kimyasal mücadelede kullanılan amitraz, flumetrim ve kaumafos içerikli ilaçların uygun olmayan dozlarda kullanımı ürünlerde kalıntı yapmaktadır.⁶⁹ Sentetik akarisitler çoğunlukla yağda çözünür ve balmumunda kalıcıdır. Sentetik akarisitler ne kadar fazla uygulanırsa balmumunda da o kadar fazla birikme olur.⁷⁰ Balmumunda ve balda biriken bu ilaç kalıntıları insan sağlığını olumsuz etkiler ve apiterapi için kullanılması uygun değildir.⁷¹ Doğada, bitkiler tarafından emilen ve depolanan zehirli maddeler ile tarımsal ilaçlar bal arılarını ve ürünlerini zehirler.^{35,72,73} Arılar buldukları lokasyonda propolis kaynağı sıkıntısı yaşadıklarında arılık çevresinde bulunan asfalt, boya ve mineral yağları kaynak olarak kullanabilmeleri gösterilebilir. Bu durum da propolisin ek gıda ve apiterapi ajanı olarak kullanımında ciddi tehlike yaratmaktadır.^{2,35} Bazı arıcılar tavukçuluk ve büyükbaş hayvan sektöründe kullanılan tetra-

siklin ve sülfadimidin grubu ilaçları arı hastalıklarına karşı kullanılmaktadır. Bu nedenle ballarda standartların üstünde sülfadimid ve tetrasiklin olmamalıdır (>200 ppb). Her türlü yağda çözünen toksin emilebilir ve uzun süre sonra bile gıda olarak tüketildiğinde veya kozmetikte kullanıldığında ortaya çıkarak zararlı etkisini gösterir. Hâlbuki arı ürünleri antibiyotiklere direnç nedeniyle ilaçların yerine tercih edilmektedir. Dolayısıyla bu ürünlerin doğal, antibiyotik kalıntısı içermeyen kalite standartları bilinen ürünler olması gerekmektedir. Organik arıcılıkta olduğu gibi apiterapi arıcılığı da ayrı bir başlık olarak ele alınmalı hem Sağlık Bakanlığı hem de Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından belirlenen kriterler çerçevesinde denetlemeler yürürlüğe sokulmalı ve bu denetlemelerden geçen ürünler tıbbi amaçla kullanılmalıdır.⁷⁴ Tıbbi kullanıma uygun şekilde üretilen bal arısı ürünleri alanındaki uzman hekimler tarafından uygulanmalıdır.

SONUÇ

Son yıllarda değeri çok daha iyi anlaşılmaya başlanan arı ürünleri her ne kadar doğal ürünler olsa da kullanım sırasında veya sonrasında oldukça ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir. Apiterapide kullanılan ürünler ve başlıca bal arısı zehri üzerinde büyük ölçekli klinik deneylerin yapılması ve BVT'nin geçerliliğini artırmak için yan etkilerin belirtildiği bir raporlama sisteminin (Vijilans Sistemi) geliştirilmesi gerekmektedir. Halk arasında son dönemde popülerliği artarak kullanımı yaygınlaşan arı ürünlerinin, üzerine çalışılmış bilinen etkileri için halkın bilinçli kullanımının ve farkındalığının artırılması hedeflenmelidir. Bu farkındalık ve bilinç, arı ürünleri üzerine çalışmakta olan tıp doktorlarının kontrolünde, onların önerdiği uygulama şekli ve uygun doz ile oluşacak; apiterapi ciddi bir tedavi yöntemi olarak literatürde yerini alacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir

firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Resmî Gazete (27.10.2014, Sayı: 29158) sayılı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği; 2014. (December 28, 2022). Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Kekeçoğlu M, Çaprazlı T, Bir S. Apiterapiye uygun arıcılık. Atayoğlu AT, editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.251-5.
- Crane E. Bees and Beekeeping: Science, Practice and World Resources. 1st ed. Oxford, UK: Heinemann Newnes; 1990. p.614.
- Vazquez-Revuelta P, Madrigal-Burgaleta R. Death due to live bee acupuncture apitherapy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018;28(1):45-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Atayoğlu AT. Apiterapiye genel bakış [An overview on apitherapy]. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3:61-6. [\[Crossref\]](#)
- Seyhan MF, Yılmaz E, Timirci-Kahraman Ö, Saygılı N, Kısakesen Hİ, Eronat AP, et al. Anatolian honey is not only sweet but can also protect from breast cancer: elixir for women from artemis to present. IUBMB Life. 2017;69(9):677-88. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bobiş O, Dezmirean DS, Moise AR. Honey and diabetes: the importance of natural simple sugars in diet for preventing and treating different type of diabetes. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:4757893. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Bauer L, Kohlich A, Hirschwehr R, Siemann U, Ebner H, Scheiner O, et al. Food allergy to honey: pollen or bee products? Characterization of allergenic proteins in honey by means of immunoblotting. J Allergy Clin Immunol. 1996;97(1 Pt 1):65-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Silici S, Doğan Z, Sahin H, Atayoğlu T, Yakan B. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2016;23(4):3300-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pişkin Ö, Kurt N, Hancı V. Deli bal zehirlenmesinin neden olduğu nodal ritimli bir olgu [Nodalrhythm caused mad honey poisoning (acase report) Mad honey poisoning]. Haydarpaşa Numune Tıp Derg. 2012;52(3):162-6. [\[Link\]](#)
- Başgöl A. Deli bal zehirlenmesi [Mad honey intoxication]. Yoğun Bakım Dergisi. 2003;3(1):33-6. [\[Link\]](#)
- Abdulla CO, Ayubi A, Zulfiquer F, Santhanam G, Ahmed MA, Deeb J. Infant botulism following honey ingestion. BMJ Case Rep. 2012;2012:bcr11201115153. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Altunatmaz S, Sandıkçı S, Aksu F. Arı polenin mikrobiyolojik kalitesinin belirlenmesi [Determination of the microbiological quality of bee pollen]. Erciyes Üniv Vet Fak. 2016;13(3):182-7. [\[Link\]](#)
- Vermersch C, Kerdraon R, Armingaud P, Bois J, Bens G, Finon A. Éruption induite à tropisme sébacé après consommation de pollen d'abeille [Sebotropic drug eruption after ingestion of bee pollen]. Ann Dermatol Venereol. 2020;147(2):135-9. French. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rosmilah M, Shahnaz M, Patel G, Lock J, Rahman D, Masita A, et al. Characterization of major allergens of royal jelly Apis mellifera. Trop Biomed. 2008;25(3):243-51. [\[PubMed\]](#)
- Yonei Y, Shibagaki K, Tsukada N, Nagasu N, Inagaki Y, Miyamoto K, et al. Case report: haemorrhagic colitis associated with royal jelly intake. J Gastroenterol Hepatol. 1997;12(7):495-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Paola F, Pantalea DD, Gianfranco C, Antonio F, Angelo V, Eustachio N, et al. Oral allergy syndrome in a child provoked by royal jelly. Case Reports in Medicine. 2014. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Bullock RJ, Rohan A, Straatmans JA. Fatal royal jelly-induced asthma. Med J Aust. 1994;160(1):44. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Leung R, Thien FC, Baldo B, Czarny D. Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: clinical characteristics and immunologic correlations. J Allergy Clin Immunol. 1995;96(6 Pt 1):1004-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Katayama M, Aoki M, Kawana S. Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. J Dermatol. 2008;35(4):222-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lee NJ, Fermo JD. Warfarin and royal jelly interaction. Pharmacotherapy. 2006;26(4):583-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Takahashi M, Matsuo I, Ohkido M. Contact dermatitis due to honeybee royal jelly. Contact Dermatitis. 1983;9(6):452-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hay KD, Greig DE. Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990;70(5):584-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hsu CY, Chiang WC, Weng TI, Chen WJ, Yuan A. Laryngeal edema and anaphalactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. Am J Emerg Med. 2004;22(5):432-3. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li YJ, Lin JL, Yang CW, Yu CC. Acute renal failure induced by a Brazilian variety of propolis. Am J Kidney Dis. 2005;46(6):e125-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Walgrave SE, Warshaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. Dermatitis. 2005;16(4):209-15. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Cho E, Lee JD, Cho SH. Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. Ann Dermatol. 2011;23(1):85-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. Allergy. 2001;56(6):579. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Silvani S, Spettoli E, Stacul F, Tosti A. Contact dermatitis in psoriasis due to propolis. Contact Derm. 1997;37(1):48-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nyman G, Oldberg Wagner S, Prystupa-Chalkidis K, Ryberg K, Hagvall L. Contact allergy in western sweden to propolis of four different origins. Acta Derm Venereol. 2020;100(16):adv00256. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

31. Popova MP, Bankova VS, Bogdanov S, Tsvetkova I, Naydenski C, Marazzan GL, et al. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*. 2007;38(3):306-11. [[Crossref](#)]
32. Kekeçoğlu M, Keskin M, Birinci C, Birinci E, Kolaylı S. Effects of honey bee race and season on propolis composition. *Journal of Agricultural Sciences*. 2021;27(3):292-7. [[Crossref](#)]
33. Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu Ş, Ulusoy E, Baltacı C, Candan F. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food Chem*. 2007;100(2):526-34. [[Crossref](#)]
34. Kekecoglu M, Sonmez E, Kambur Acar M, Karaoglu SA. Pollen analysis, chemical composition and antibacterial activity of anatolian chestnut propolis collected from Yigilca region. *Biol Bull*. 2021b;48(6):721-8. [[Crossref](#)]
35. Kekeçoğlu M. Arıcılık ve çevre [Beekeeping and environment]. *Türkiye Klinikleri J Anim Nutr & Nutr Dis-Special Topics*. 2016;2(1):42-9. [[Link](#)]
36. Raghuraman H, Chattopadhyay A. Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Biosci Rep*. 2007;27(4-5):189-223. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Chen SY, Zhou P, Qin Y. [Treatment of rheumatoid arthritis by bee-venom acupuncture]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2018;43(4):251-4. Chinese. [[PubMed](#)]
38. Şenel E, Kuyucu M, Süslü I. Honey and bee venom in dermatology: a novel possible alternative or complimentary therapy for psoriasis vulgaris. *Anc Sci Life*. 2014;33(3):192-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB, et al. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-κB. *Prostate*. 2011;71(8):801-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins (Basel)*. 2015;7(4):1126-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Jang S, Kim KH. Clinical effectiveness and adverse events of bee venom therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):558. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Çaprazlı T, Kekeçoğlu M. Bal arısı zehrinin kompozisyonunu ve üretim miktarını etkileyen faktörler [Factors affecting the composition and production amount of honey bee venom]. *U Bee J*. 2021;21:132-45. [[Crossref](#)]
43. Cherniack EP, Govorushko S. To bee or not to bee: the potential efficacy and safety of bee venom acupuncture in humans. *Toxicon*. 2018;154:74-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Ahn YJ, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Kim MR, Shin YS, et al. Safety of essential bee venom pharmacopuncture as assessed in a randomized controlled double-blind trial. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:774-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Lim SM, Lee SH. Effectiveness of bee venom acupuncture in alleviating post-stroke shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med*. 2015;13(4):241-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Jo N, Roh J. Systemic immediate hypersensitive reactions after treatment with sweet bee venom: a case report. *J Pharmacopuncture*. 2015;18(4):59-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Jung JW, Jeon EJ, Kim JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. A fatal case of intravascular coagulation after bee sting acupuncture. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):107-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Chae WY, Kim SH, Lee YH, Lee BH, Lee JH, Woo JJ. Acute lung injury after bee sting acupuncture. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2015;3(2):151-4. [[Crossref](#)]
49. Lee HJ, Park IS, Lee JI, Kim JS. Guillain-Barré syndrome following bee venom acupuncture. *Intern Med*. 2015;54(8):975-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Park JS, Park YG, Jang CH, Cho YN, Park JH. Severe ulnar nerve injury after bee venom acupuncture at a traditional Korean medicine clinic: a case report. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(3):483-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Rojas-Serrano J, Senties-Madrid H, Vega-Boada F, García-Ramos G. Thalamic and mesencephalic hemorrhages after multiple honeybee stings: a life-threatening apitherapy complication. *Eur Neurol*. 2003;49(3):188-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Nair BT, Sanjeev RK, Saurabh K. Acute kidney injury following multiple bee stings. *Ann Afr Med*. 2016;15(1):41-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1438-9; author reply 1439-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Abdulsalam MA, Ebrahim BE, Abdulsalam AJ. Immune thrombocytopenia after bee venom therapy: a case report. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Cho SY, Peck KR, Kim J, Ha YE, Kang CI, Chung DR, et al. Mycobacterium chelonae infections associated with bee venom acupuncture. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):e110-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Kim CMH. Apitherapy-bee venom therapy. In: Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim C, Mumcuoglu K, eds. *Biotherapy-History, Principles and Practice: A Practical Guide to the Diagnosis and Treatment of Disease using Living Organisms*. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2013. p.77-122.
57. Kim CMH. Apitherapy-bee venom therapy. In: *Biotherapy-History, Principles and Practice: A Practical Guide to the Diagnosis and Treatment of Disease using Living Organisms*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013. p.77-112. [[Crossref](#)]
58. Cheng YMRX. Arrhythmia by bee sting acupuncture. *J Clin Acupunct Moxibustion*. 2004;20:54. (Cited: July 05, 2023). Available from: [[Link](#)]
59. Huh SYYB, Kim JK, Kim KS. Cerebral infarction after honey bee venom acupuncture. *J Kor Ger Soc*. 2008;12(1):50-2. [[Link](#)]
60. Kim JO, Shin BC, Kim HL, Chung JH. Minimal change nephrotic syndrome after apitoxin therapy: a case report. *Kor J Nephrol*. 2007;26(6):736-9. [[Link](#)]
61. Karapata AP, Shumakov AG. [A case of toxic pulmonary edema after the administration of bee venom in chronic nephritis]. *Klin Med (Mosk)*. 1961;39:142-4. [[PubMed](#)]
62. Zhong S, Zhou Z, Zhao YR, Luo Q, Ren H. [A case of subacute liver failure resulted from bee venom]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005;13(11):827, 831. Chinese. [[PubMed](#)]
63. Pijak M, Csibova V. Hepatitis B reactivation complicated with nephrotic syndrome in association with venom immunotherapy-Need for preemptive treatment? *Hepatol Int*. 2011;5:104. (Cited: July 05, 2023) (Available from: [[Link](#)]
64. Karakurt F, Kargili A, Bozkurt B, Kasapoglu B, Ikizek M. Uterine contractions: an unusual side effect of venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):431-2. [[PubMed](#)]
65. Park SM, Kim WJ, Mun JH, Kim HS, Ko HC, Kim BS, et al. Adverse events associated with acupuncture: a clinicopathologic review. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):757-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Lee NR, Lee SY, Lee WS. Granulomatous inflammation with chronic folliculitis as a complication of bee sting acupuncture. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 ;79(4):554. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

67. Rhee DY, Lee HW, Chung WK, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Giant dermatofibroma with granular cell changes: side-effect of bee-venom acupuncture? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):e18-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Kolankaya D, Erkmen B, Sorkun K, Kocak O. Pesticide residues in honeybees and some honeybee products in Turkey. *Pesticides.* 2002;17(1-2):73-84. [[Crossref](#)]
69. Elbehery H, Abd El-Wahab TE, Dimetry NZ. Management of the greater wax moth galleria mellonella with neem azal-t/s, in the laboratory and under semi-field conditions. *J Apic Sci.* 2016;60(2):69-76. [[Crossref](#)]
70. Bogdanov S, Kilchenmann V, Imdorf A. Acaricide residues in some bee products. *J Apic Res.* 1998;37(2):57-67. [[Crossref](#)]
71. Hepburn HR, Pirk CWW, Duangphakde O. *Honeybee Nests.* 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 2016.
72. Varol E, Yücel B. The effects of environmental problems on honey bees in view of sustainable life. *Mellifera.* 2019;19(2):23-32. [[Link](#)]
73. Barganska Z, Lebioda M, Namieśnik J. Honey bees and their products: bioindicators of environmental contamination. *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2016;46(3):235-48. [[Crossref](#)]
74. Atayoğlu AT, Atayoğlu AG. *Dünyada ve Türkiye'de apiterapi.* Akçiçek E, Yücel B, editörler. *Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi).* 1. Baskı. İzmir: Sidas; 2015. p.24-8.