

Bazı Ormangülü Ballarının Fenolik İçerik Kompozisyonu

Hüseyin Şahin¹, Zehra Can², Sevgi Kolaylı³

¹Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, 28600, Espiye, Giresun, Türkiye

²Giresun Üniversitesi, Şebinkarahisar Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, 28400, Şebinkarahisar, Giresun, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 61080, Trabzon, Türkiye

huseyin.sahin@giresun.edu.tr

ÖZET

Ormangülü balı, ülkemiz coğrafyasında özellikle Karadeniz Bölgesi kıyı kesimlerinde yayılım gösteren Rhododendron bitki türlerinin kaynaklık ettiği ballardır. Halk arasında deli bal olarak da bilinen bu bal, içeriğinde grayanotoksinler (GTX) denilen oldukça aktif toksinleri barındırır ve tüketimi birçok toksikolojik semptomu sebep olabilir. Toksik etki en çok hipotansiyon ve bradikardi semptomlarıyla kendini göstermektedir. Ancak bu balların içeriğinde sekonder metabolitlerin önemli ajanları olan fenolik bileşenlerin de bulunduğu bilinmektedir. Fenolik bileşenler özellikle antioksidan ve antimikrobiyal gibi etkilerden sorumlu biyolojik moleküllerdir. Mevcut bu çalışma, Karadeniz Bölgesi'nin bazı illerinden temin edilen ormangülü ballarındaki fenolik bileşenleri teşhis etmek amacıyla tasarlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda RP-HPLC-DAD ile 17 fenolik bileşenin kalitatif ve kantitatif analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucuna göre tüm bal örneklerinde p-OH benzoik asit bileşenine (2,351-18,992 µg/g numune) rastlanmış olup kullanılan standartlar nispetinde major bileşen olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ormangülü Balı; RP-HPLC-DAD; Fenolik Bileşen; p-OH Benzoik Asit

Composition of Phenolic Compounds of Some Rhododendron Honeys

ABSTRACT

Rhododendron honey produced from the Rhododendron flowers, especially is range in the coastal areas of the Black Sea Region. It is known as a mad honey in public and local people. It contains highly active toxins, which are called grayanotoxins (GTXs), and they can cause a wide spectrum of toxication symptoms. The toxic effect is most evident by the symptoms of hypotension and bradycardia. However, it is known that these honeys contain phenolic compounds, which are important agents of secondary metabolites. Phenolic compounds are especially biologically responsible compounds such as antioxidants and antimicrobials. In this present study, it was designed to identify phenolic compounds in the rhododendron honeys provided from the different cities of Black Sea Region. For this purpose, qualitative and quantitative analysis of 17 phenolic compounds was performed by RP-HPLC-DAD. According to the current analysis result, in all honey samples, the p-OH benzoic acid (2,351-18,992 µg (Phenolic Component)/g sample) was determined and evaluated as the major component according to the existing standards.

Keywords: Rhododendron Honey; RP-HPLC-DAD; Phenolic Compounds; p-OH Benzoic Acid

1. Giriş

Ormangülü balı, yüksek oranda grayanotoksin içeren Sapindaceae familyası ve Ericaceae familyasının *Rhododendron ponticum* ve *Rhododendron luteum* türlerinin nektarının bal arıları tarafından toplanması, dehidre edilip, olgunlaşması sonucu oluşturulan doğal bir üründür (Sahin, 2014). Bu bal, amber renginde ve berrak görünümlü olup kendine has tadı kokusu olan ve kolay kristallenmeyen bir besindir. Bu bal ülkemizde, halk arasında deli bal, tutar bal veya acı bal olarak bilinir (Pamir, 1969; Kurtoğlu 1992). Yapılan bilimsel çalışmalarda ormangülü balının nem, kül, şeker, mineral madde yönünden diğer ballardan farklı olmadığı bildirilmektedir (Silici vd., 2010). Ayrıca bu balın yüksek fenolik madde içeriğine sahip olduğu ve bundan dolayı yüksek antioksidan, antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu da bildirilmektedir (Can vd., 2015; Silici vd., 2010). Dolayısıyla bu bal her ne kadar toksik etkiye sahip ajanlar barındırır da öte yandan azımsanmayacak derecede biyoaktif özelliğe de sahip olduğu vurgulanmaktadır (Silici vd., 2010). Biyoaktivite doğal ürünlerin etkinlik derecesini daha da artırmakta ve özellikle tamamlayıcı tıp araştırmalarına yön vermektedir. Apiterapi, tamamlayıcı tıp tedavilerinin bir kolu olmakla birlikte arı ürünleri ile yapılan tedavi yöntemlerine verilen genel bir isim olarak karşımıza çıkmaktadır. Başta bal olmak üzere arı ürünleri geçmişten günümüze değin halk arasında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel bu kullanım tarzı bilim dünyasının ilgisi çekmiş, arı ürünleri ve de özellikle bal, bilimsel araştırmalar için önemli bir parametre olmuştur. Gerçekleştirilen prelinik ve klinik çalışmalar özellikle çalışmaya konu olan bu balın çok çeşitli etkilerini ortaya koymuştur. Örneğin, ormangülü balının erkek sıçanlarda belirgin bir şekilde testosteron seviyesini artırdığını, düşük doz (1 g/kg/bw) ormangülü ballarının, sıçanların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz akut etki oluşturmadığını, ormangülü balının vücutta bazı metabolik rahatsızlıkları meydana getiren bazı enzimlerin (üreaz, ksantin oksidaz, hyaluronidaz) inhibisyonunu

gerçekleştirdiğini literatür çalışmaları desteklemektedir (Tatli vd., 2016; Silici vd., 2016; Sahin, 2016).

2. Yapılan Çalışmalar

2.1. Bal Numuneleri

Mevcut çalışmayı gerçekleştirmek adına Karadeniz Bölgesi'nden 6 farklı ilden numune toplanmıştır. Toplanan numunelerde mellisopalinolojik testler yapılmış ve böylece numuneler monofloral *Rhododendron* (ormangülü) balı olarak etkilenmiştir (Louveaux vd., 1978). Çalışılan tüm balların polen sayım sonucuna göre bala kaynak oluşturan ormangülü bitki polenin oranları %45 veya üzerinde olduğu görüldü. Çalışma kodlarında Ormangülü tanımlayıcı kelimesinden (OG) türetilmiş ve numaralandırma rastgele verilmiştir. Buna göre numuneler; OG₁, Bartın; OG₂, Trabzon; OG₃, Giresun; OG₄, Kastamonu; OG₅, Artvin; OG₆, Rize etiketiyle etiketlenerek ilgili illerden temin edilmiştir.

2.2. Cihaz ve Kimyasallar

RP-HPLC-DAD (diot taramalı detektör ile donanımlı ters faz-yüksek performanslı sıvı kromatografisi) analizleri Thermo Scientific Dionex Ultimate™ 3000 sistem (Thermo Scientific, Bremen, Germany) ile yapıldı.

Gallik asit, protokatekuik asit, p-OH benzoik asit, kateşin, klorojenik asit, vanilik asit, kaffeik asit, şiringik asit, epikateşin, p-kumarik asit, ferulik asit, rutin, o-kumarik asit, myrisetin, fisetin, kuersetin, apigenin, ve iç standart ("Internal Standard"-IS)) -propilparaben Sigma-Aldrich Chemie (Munich, Germany) firmasından temin edilmiştir.

2.3. Numune Ekstraksiyonu

Fenolik bileşen analizi için balların metanolik ekstraktları hazırlandı, mevcut olası katı partiküllerden, safsızlıklardan kurtulma ve ileri homojenlik sağlama adına

çözeltiler mavi bant süzgeç kâğıdı yardımıyla süzüldü. Ekstrakt çözücüsü 60oC'deki döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve kalıntı 10 mL saf suda çözüldü. Tamamıyla suda çözünen bu kalıntılar, SPE kartuştan vakum altında geçirilerek fenolikçe zenginleştirilme işlemine gidildi. Bu bağlamda kartuşlar öncelikle ikişer tekrarlı olmak üzere 3 mL'lik metanolla şartlandırıldı ardından yine ikişer tekrarlı 3 mL saf suyla yıkandı. Fenolik bileşence zengin olan SPE kartuşları üç tekrarlı olmak üzere 3 mL metanolla elüe edildi. Elüsyon işlemi sonunda elde edilen ekstraktlar evaporatör balonları alındı ve çözücülerini 60 oC'deki döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Son aşamada 2 mL metanolla çözülen ekstraktlarda RP-HPLC-DAD ile fenolik bileşen analizleri yapıldı.

2.4. RP-HPLC-DAD İle Fenolik Bileşen Analizi

Kromatografik ayırım, Thermo Scientific™ Hypersil™ ODS C18 HPLC (250 mm × 4.6 mm x 5 µm) analitik kolon (Thermo Scientific, USA), 30°C sıcaklık şartıyla, hacimce suda %2 asetik asit içeren (A) ve yine hacimce suda %70 asetonitril içeren (B) mobil fazının değişken yüzdelilerinin 1,2 mL/dk akış hızıyla gerçekleştirildi. Tüm analiz boyunca mobil fazın değişken yüzdeleri başlangıç durumundaki %95'lik A ile başlayıp 30 dakikada aynı rezervuarın %20'lik orana inişi ile tamamlandı (Sahin, 2014).

Benzoik asit türevlerinden; gallik asit, protokatekuik asit, p-OH benzoik asit, vanilik asit, şiringik asit, flavanollardan; kateşin, epikateşin ve hidroksinamik asit üyesi olan o-kumarik asit 280 nm'de, sinamik asit türevlerinden; klorojenik asit, kaffeik asit, p-kumarik asit, ferulik asit ve flavanollardan; rutin, myrisetin, fisetin, kuersetin, apigenin 315 nm'de analiz edildi. Ayrıca 280 nm'de normal kalibrasyon metodu öncülüğünde propil paraben iç standart (IS) olarak kullanıldı. Çalışılan her bir

standartın konsantrasyonuna karşı, oluşan pik alanları iç standardın pik alanına bölünüp hesaplanan oran üzerinden kalibrasyon eğrileri elde edildi.

3. Sonuç

Bal, bal arısı (*Apis mellifera* L.) tarafından üretilen, geçmiş çağlardan günümüze değin sıklıkla kullanılan son derece etkin bir besin kaynağıdır. Bu besin kaynağı, tamamlayıcı tıp tedavilerine de esin kaynağı olmuştur. Gastrit, ülser, yaralar, yanık, yatak yaraları, diyabet ve iştahsızlık gibi birçok hastalığın tedavisinde ön plana çıkmaktadır (Jeddar vd., 1985; Kandil vd., 1987; Allen vd., 1991; Al-Waili, 2004; Larson-Meyer vd., 2010). Bu yararlı besin maddesinin kimyasal içeriği bitki florası, iklim, yükselti, çevresel faktör gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Sahin, 2016). Değişim gösteren içeriğindeki biyoaktif maddeler, mevcut doğal ürüne çeşitli alanlarda üstünlük sağlamıştır. Antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikarsinojenik, antiviral bu metabolik üstünlüklerin sadece birkaçı olarak literatürde yerini almıştır (Ruiz-Ruiz vd., 2017; Rani vd., 2017; Ahmed ve Othman, 2013; Pasupuleti vd., 2017)

Bahsi geçen metabolik üstünlüklerin sorumlu ajanları olarak bilinen en geniş sınıf fenolik bileşenler sınıfıdır. Fenolik bileşenleri basit manada iki alt grupta derlemek mümkündür. Bunlar; fenolik asitler ve flavonidlerdir (Can vd., 2015). Metabolik faaliyette çok önemli yer tutan bu bileşikler, normal hücre metabolizmaları tarafından üretilen reaktif oksijen ve nitrojen türleri (ROS ve RNS) kaynaklı serbest radikallere karşı savaşmaktadır (Miniati, 2007). Çoğunlukla doğal ürün ve mikroorganizma kaynaklı bu yararlı bileşenlerin ekstraksiyonu ve izolasyonu mümkündür (Sahin, 2014). Çok çeşitli analitik tekniklerle bu bileşenleri toplam ya da teker teker analiz etmek gelişen teknoloji ile son derece kolaydır. Bu analiz çeşidinden en bilineni yüksek

performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemidir. Çok düşük hacimli ve yüksek basınçlı hareketli faz ile analite uygun alıkonma sürelerini farklılaştıran sabit faz (genellikle C8,18 gibi silika dolgu maddelerinin çeşitli fonksiyonel gruplara sahip kolonlar) numunenin

seperasyonu yönteminin temel esasını oluşturmaktadır. Seperasyon sonucundaki elde edilen spesifik bileşenler detektörlere gelerek çeşitli dalga boylarında absorbanans şiddeti göstermektedir.

Çizelge 1. RP-HPLC-DAD ile bal örneklemeleri fenolik bileşen sonuçları

Standartlar	Numune Kodları					
	µg (Fenolik Bileşen)/ g numune					
	OG ₁	OG ₂	OG ₃	OG ₄	OG ₅	OG ₆
1 Gallik Asit	0,032	0,123	0,007	0,071	0,102	0,233
2 Protokatekuik Asit	T.E. ^a	1,500	4,201	T.E. ^a	1,841	0,242
3 <i>p</i> -OH Benzoik Asit	9,062	11,731	18,992	10,751	12,690	2,351
4 Kateşin	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
5 Klorojenik Asit	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
6 Vanilik Asit	0,304	T.E. ^a	1,230	1,411	2,641	T.E. ^a
7 Kaffeik Asit	4,341	5,971	3,904	4,190	1,874	0,304
8 Şiringik Asit	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
9 Epikateşin	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
10 <i>p</i> -kumarik Asit	3,991	5,482	3,903	4,843	6,422	3,081
11 Ferulik Asit	0,895	2,614	0,272	0,454	2,413	0,880
12 Rutin	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
13 <i>o</i> -kumarik Asit	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
14 Myrisetin	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
15 Fisetin	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a	T.E. ^a
16 Kuersetin	T.E. ^a	3,482	T.E. ^a	3,253	4,294	3,510
17 Apigenin	T.E. ^a	0,613	T.E. ^a	T.E. ^a	0,443	T.E. ^a

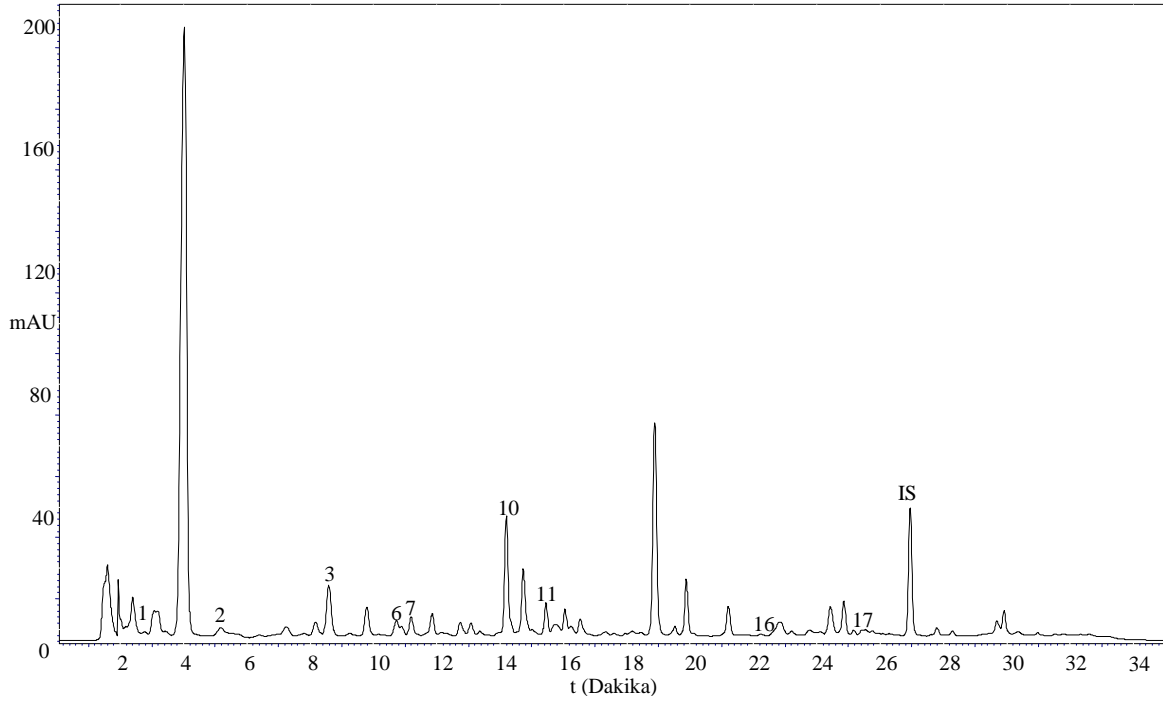
a: Tespit edilemedi

İlgili çalışmada 17 fenolik bileşenle gerçekleştirilen bal örneklemelerinin analizlerinde genel manasıyla farklı oranlarda 9 adet fenolik bileşene rastlanıldı. Geriye kalan 8 fenolik bileşen ise ya tayin sınırının altında olması ya da herhangi bir dedeksiyon sinyali alınamamasından ötürü gözlemlenemedi (Çizelge 1). Örneklem grubunda ortak gözlemlenen ve major bileşen olarak tanımlanan *p*-OH benzoik asit 2,351-18,992 µg/g numune değer aralığı ile tayin edildi.

Manuja vd. (2013)'nin derlemesinde *p*-OH benzoik asidin metabolik birçok üstünlüğü ön plana çıkartılmıştır. Bu derleme çalışması, Oksana vd. (2012)'nin çalışmasıyla desteklenmiş nihayetinde bu fenolik maddenin Gram(+) ve Gram(-) bakterilerine karşı yani antibakteriyel özelliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda bu bileşenin antifungal, antialgal, antimutagenik, antisikling ve östrojenik aktiviteye sahip olduğu da bildirilmiştir (Oksana vd., 2012; Manuja vd.,

2013). Bu kıymetli bileşiğin, serebral iskemi ve reperfüzyon sırasında hidroksil radikal oluşumunu incelemek için sıkıştırıcı ajan olarak ve ayrıca ilaçlar,

kozmetik ürünler, ilaçlar, yiyecek ve içeceklerde koruyucu olarak kullanıldığı bilgisi de literatüre kazandırılmıştır (Oksana vd., 2012; Manuja vd., 2013).



Şekil 1. OG₅ nolu balı örnekleminin RP-HPLC-DAD analizi. 1, Gallik Asit; 2, Protokokatekuik asit; 3, p-OH Benziok Asit; 6, Vanilik Asit; 7, Kafeik Asit; 10, p-Kumarik Asit; 11, Ferulik Asit; 16, Kuersetin; 17, Apigenin; IS, İç Standart

Mevcut çalışmamızda, p-OH benzoik asidin yanında gallik asit 0,032-0,233 µg/g numune; kafeik asit 0,304-5,971 µg/g numune; p-kumarik asit 3,081-6,422 µg/g numune ve ferulik asit 0,272-2,614 µg/g numune aralığında tayin edildi. Bileşen zenginliği açısından numuneler irdelendiğinde; OG₅ etiket koduyla isimlendirilen bal numunesi içeriğinde barındırdığı 9 fenolik bileşen öne çıktığı görüldü (Şekil 1). Aynı zamanda OG₅ nolu bal, tespit edilen fenolik bileşenlerin toplam madde miktarı (32,720 µg/g numune) açısından öncü olduğu sonucuna varıldı (Çizelge 1).

Silici vd. (2014) Rhododendron ballarında fenolik bileşen analiz yapmış ve kumarik asitleri major

bileşenler olarak tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada gallik asidin ve ferulik asidin tüm numunelerde ortak gözlemlenen fenolik bileşen olarak belirtmiştir. Mevcut çalışmada major bileşen olan p-OH benzoik ve p-kumarik asitlerin yanı sıra gallik asit, kafeik asit ve ferulik asit ortak fenolik bileşen olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışılan ve analiz edilen bu ballar her ne kadar andromedotoksinlerin üyeleri olan grayanotoksinlerden izoformlarından dolayı toksik etkiyi barındırır da içeriğinde bulunan yararlı biyokomponentler sayesinde de oldukça kıymetli ürünlerdir. Elbette letal dozun üzerindeki tüketimler zehirlenme semptomları gösterse de mevcut bu balın

farklı özellikler barındığı gerçeğini gizleyemez. İlerleyen çalışmalarda balların içeriğinde bulunan farklı izoformlu grayanotoksinlerin izolasyonla farmakolojik etkilerini ön plana çıkarılmalı böylece bu balları tamamlayıcı tıbbın merkezine alınması yoluna gidilmelidir. Zira Rasgele ve Kekecoglu (2014) ve Sahin vd. (2015) bu balı tıbbi menşeli bal olarak tanımlamıştır.

4. Teşekkür

Mevcut çalışma, başyazarın yürüttüğü (H. Şahin) ve 2014 senesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsüne sunduğu Orman Güllü Balı ve Bitkisindeki Grayanotoksin-III (GTX-III) İzofromunun LC-MS/MS İle Analizi başlıklı teziyle desteklenmiştir.

5. Literatür

Ahmed, S., Othman, N. H., 2013. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 829070. Doi.org/10.1155/2013/829070

Allen K. L., Molan P. C., Reid G. M., 1991. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 43, 817–822.

Al-Waili N. S., 2004. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. Journal of Medicinal Food, 7,100-107. Doi: 10.1089/109662004322984789

Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H., Akyuz Turumtay E., Silici S., Kolayli S., 2015. An investigation of Turkish honeys: Their pyhysico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. Food Chemistry, 180, 133-41. Doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.024

Jeddar A., Kharsany A., Ramsaroop U. G., Bhamjee A., Haffejee I. E., Moosa A., 1985. The antibacterial action of honey: an in vitro study. South African Medical Journal, 67, 257-258.

Kandil, A., El-Banby, M., Abdel-Wahed, G. K., Abdel-Gawwad, M., Fayez, M., 1987. Curative properties of true floral and false non-floral honeys on induced gastric ulcers. Journal of Drug Research, 17, 103-106.

Kurtoğlu, S., 1992. Zehirlenmeler, Teşhis ve Tedavi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları, 30, 569-570.

Larson-Meyer, D. E., Willis, K. S., Willis, L. M., Austin, K. J., Hart, A. M., Breton, A. B., Alexander, B. M., 2010. Effect of honey versus sucrose on appetite, appetite-regulating hormones, and postmeal thermogenesis. Journal of the American College of Nutrition, 29, 5, 482-493.

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

Manuja, R., Sachdeva, S., Jain, A., Chaudhary, J., 2013. A comprehensive review on biological activities of p-hydroxy benzoic acid and its derivatives. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 20, 109-115.

Miniati E., 2007. Assessment of phenolic compounds in biological samples. Phenolics in Biological Samples, 43, 4, 362-368.

Oksana, S., Marian, B., Mahendra, R., Hong Bo, S., 2012. Plant phenolic compounds for food, pharmaceutical and cosmetics production. Journal of Medicinal Plants Research, 6, 2526-2539.

Pamir, F., 1969. Klinik Toksikoloji. Ankara: Ankara Yarı Açık Cezaevi Matbaası, 457-458.

Pasupuleti, V. R., Sammugam, L., Ramesh, N., Gan, S. H., 2017. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1259510. Doi:10.1155/2017/1259510

Rani, G. N., Budumuru, R., Bandaru, N. R., 2017. Antimicrobial Activity of Honey with Special Reference to Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8), DC05–DC08. Doi: 10.7860/JCDR/2017/30085.10347

Rasgele, P., Kekecoglu, M. 2014. Physico-chemical properties of rhododendron honey produced in Turkey. *Herba Polonica*, 59(3), 88-97. Doi:10.2478/hepo-2013-0019

Ruiz-Ruiz, J. C., Matus-Basto, A. J., Acereto-Escoffié, P., Segura-Campos M. R., 2017. Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey, *Journal Food and Agricultural Immunology*, 28(6), 1424-1437. Doi: 10.1080/09540105.2017.1347148

Sahin, H., 2014. Analysis of Grayanotoxin-III (GTX-III) Isoform in rhododendron honeys and its plants by LC-MS/MS, PhD. Thesis, Karadeniz Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Chemistry Graduate Program, Trabzon, Turkey.

Sahin, H., 2016. Honey as an apitherapeutic product: its inhibitory effect on urease and xanthine oxidase, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31:3, 490-494, Doi: 10.3109/14756366.2015.1039532

Sahin, H., Akyuz Turumtay, E., Yildiz, O., Kolayli, S., 2015. Grayanotoxin-III detection and antioxidant activity of mad honey. *International Journal of Food Properties*, 18(12), 2665-2674. Doi: 10.1080/10942912.2014.999866.

Silici, S., Doğan, Z., Sahin, H., Atayoglu, T., Yakan, B., 2016. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 3300. Doi: 10.1007/s11356-015-5534-z

Silici, S., Sagdic, O., Ekici, L., 2010. Total phenolic content, antiradical, antioxidant, and antimicrobial activities of

rhododendron honeys. *Food Chemistry*, 121(1), 238–243. Doi: 10.1016/j.foodchem.2009.11.078

Silici, S., Sarioglu, K., Dogan, M., Karaman, K., 2014. HPLC-DAD Analysis to identify the phenolic profile of rhododendron honeys collected from different regions in Turkey. *International Journal of Food Properties*, 17(5), 1126–1135. Doi: 10.1080/10942912.2012.698441

Tatli, O., Karaca, Y., Turkmen, S., Gulgen, G. S., Sahin, A., Eryigit, U., Fazli, O., Karaguzel, E., Mentese, A., Orem, A., Cansu, A., Turedi, S., Gunduz, A., 2016. The effect of mad honey on testosterone levels of male rats. *Bratislavske Lekarske Listy*, 117(11):677-680. Doi: 10.4149/BLL_2016_130.