



International Journal of Food, Agriculture and Animal Sciences (IJFAA)

e-ISSN : 2791-8807



Traditional Use, Therapeutic Properties and Antioxidant Activity of Honey

Pınar COŞKUN^{1*}

Article Info

Received: 14.03.2022
Accepted: 12.09.2022

Article Type: Review

Keywords:

Honey, apitherapy, antioxidant, therapeutic, phenolic compounds

Abstract

Honey is a naturally sweet substance produced by honey bees (*Apis mellifera*) from the nectar of flowers, the secretions of plants or the secretions of sucking insects on plants. This sweet substance has a different chemical composition according to the plant flora from which it is obtained, and contains sugars, small amounts of protein, enzymes, amino acids, minerals, trace elements, vitamins, aroma compounds, various flavonoids and phenolic compounds. Due to these properties, honey has been used as a food since ancient times, as well as burns, cataracts, ulcers, diabetes, wound healing, etc. It has been used as a medicine by folk physicians for ailments. It has been used as a medicine by folk physicians for ailments. These use cases have been scientifically supported by subsequent studies. It was concluded that honey is effective as a therapeutic agent and it has been widely used in alternative medicine. In this study, the chemical composition of honey, its antioxidant properties and important therapeutic properties against some diseases were tried to be emphasized.

Citation: Coşkun, P. 2022. Traditional Use, Therapeutic Properties and and Antioxidant Activity, of Honey. International Journal of Food, Agriculture and Animal Sciences, 2(2): 42-55.

Balın Geleneksel Kullanımı, Terapötik Özellikleri ve Antioksidan Aktivitesi

Makale Bilgileri

Geliş Tarihi: 14.03.2022
Kabul Tarihi: 12.09.2022

Makale türü: Derleme

Anahtar kelimeler

Bal, apiterapi, antioksidan, terapötik, fenolik bileşikler

Öz

Bal, bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından çiçek nektarlarından bitkilerin salgılarından veya bitkiler üzerindeki emici böceklerin salgılarından üretilen doğal tatlı bir maddedir. Bu tatlı madde elde edildiği bitki florasına göre farklı kimyasal bileşime sahip olup içeriğinde şekerler, az miktarda protein, enzimler, amino asitler, mineraller, eser elementler, vitaminler, aroma bileşikler, çeşitli flavonoidler ve fenolik bileşikler barındırmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle antik çağlardan bu yana bal, gıda maddesi olarak kullanılmasının yanı sıra yanıklar, kataraktlar, ülserler, diyabet, yara iyileşmesi vb. rahatsızlıklar için halk hekimleri tarafından ilaç olarak kullanılmıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalarla bu kullanım durumları bilimsel olarak da desteklenmiştir. Balın terapötik bir ajan olarak etkili olduğu sonucuna varılmış ve alternatif tıpta yaygın bir şekilde kullanım alanı bulmuştur. Bu çalışmada balın kimyasal bileşimi, antioksidan özellikleri ve bazı hastalıklara karşı önemli terapötik özellikleri vurgulanmaya çalışılmıştır.

Atf: Coşkun, P. 2022. Balın Geleneksel Kullanımı, Terapötik Özellikleri ve Antioksidan Aktivitesi. Uluslararası Gıda, Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi, 2(2): 42-55.

Giriş

Bal bitkilerin nektarlarının, salgılarının ya da canlı kısımlarının üzerinde beslenen bazı böceklerin salgılarının bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından toplanarak bünyesindeki mevcut özel maddelerle karıştırılıp, dehidre edilip, olgunlaşması için peteğe bırakılan doğal tatlı bir maddedir. Arılar, önce bir kusma ve buharlaşma

¹ * Corresponding author, <https://orcid.org/0000-0002-9170-5799>, Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Arı ve Arı Ürünleri Anabilim Dalı, Türkiye, pinarcoskun55@gmail.com

süreciyle çiçek nektarını bala dönüştürür, ardından onu berrak, altın kehribar rengiyle arı kovanı içindeki balmumu peteklerinde birincil besin kaynağı olarak depolar. Balın tadı, nektarın toplandığı çiçeğin türüne göre değişmektedir (Arawwawala & Hewageegana, 2018). Daha sonra bal, insan tüketimi için kovanlardan toplanabilir. Bal insanlık tarihi boyunca besin maddesi olarak kullanılmıştır. Tarihsel kanıtlara göre, 10.000 yıl öncesine dayanan yabani bal hasadına dair kanıtlar vardır (Arawwawala & Hewageegana, 2018). MÖ 2400' de, Mısır'da arıcılık faaliyetlerinin yaygınlaştığı ve balın doğal bir besin kaynağı olarak kullanıldığı ve aynı zamanda çeşitli gıda preparatlarında bileşen olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Allsop & Miller, 1996; Adebisi et al., 2004). Ayrıca yüzyıllardır birçok hastalığı tedavi etmek için geleneksel ilaçların kullanıldığı bilinmektedir. Bilinen en eski yöntemlerden biri de mikrobiyal enfeksiyon tedavilerinde bal kullanımınıdır.

Bal, tedavi edici etkileri nedeniyle çok eski zamanlardan bu yana geleneksel olarak kullanılan doğal bir üründür (Chowdhury, 1999). İçeriğinde yaklaşık 200 madde bulunduğu bildirilmiştir (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2013). Balın bileşimi, arının beslendiği bitkilere bağlı olarak değişir. Balın içeriği temelde fruktoz ve glikozdan oluşur ancak aynı zamanda frukto-oligosakkaritler (Chow, 2002) ve birçok amino asit, vitamin, mineral ve enzim içerir (Beyaz, 1979). Bununla birlikte, baldaki ana antioksidanlar; quercetin, hesperetin ve chrysin gibi fenoller ve melanoidinler olarak adlandırılan Maillard ürünleridir (Krell, 1996; Hadjimohammadi & Nazari 2010; Khalil et al., 2010). Fenol quercetin, hücrel transkripsiyon faktörlerine doğrudan bağlanır ve güçlü bir şekilde inhibe eder. Transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu, serbest radikallerine hücrel etkisini önleyen fosforilasyon ve aktivasyon sürecini aşar. Ayrıca insan osteosarkom hücrelerinin apoptozisini (programlanmış hücre ölümü) indükler ve insan fibrosarkom hücrelerinde protein ekspresyon seviyelerini azaltır (Bendich, 2010).

Eski Mısırlılar, Çinliler, Asurlular, Romalılar ve Yunanlıların bağırsak yaraları ve rahtsızlıklarının tedavisinde bal kullandığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Al-Jabri, 2005). Bilimsel desteğin az olması nedeniyle modern tıpta kullanımı sınırlıdır (Ali et al., 1991). Fakat, git gide artarak yapılan bilimsel çalışmalarla desteklenmesi sonucu balın karaciğer, kardiyovasküler ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabileceği gözlemlenmiştir (Ezz El-Arab et al., 2006).

Özellikle yaklaşık son 40 yılda bal, çeşitli araştırma grupları tarafından laboratuvar ve klinik araştırmalara tabi tutulmuştur. Bu yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen en önemli bulgulardan biri, sayısız çalışmada da bahsedilen balın antibakteriyel aktivitesidir (Al-Waili & Haq, 2004; Emsen, 2007). Doğal bal, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* (Jeffrey & Echazarreta, 1996; Alvarez-Suarez et al., 2010), *Helicobacter pylori* (Chowdhury, 1999), vb. dahil olmak üzere birçok organizmaya karşı bakterisidal aktivite sergiler. Bu aktivite sayesinde bal birçok hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici özelliğe sahiptir.

Yapılan bir çalışmada inflamatuvar bir kolit rahatsızlığında balın, prednizolon tedavisi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Bilsel et al., 2002). Araştırmalar ayrıca balın anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olabileceğini ve bir yara içinde bağışıklık tepkilerini uyarabileceğini göstermiştir (Tonks et al., 2003; Medhi et al., 2008). Al-Waili & Boni (2003) balın yenmesinden sonra insanlarda balın anti-inflamatuvar etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Balın, dikkat çekici bir şekilde, bazı *in vitro* çalışmalarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu önlediği ve böylece yararlı kardiyovasküler koruma sergilediği kanıtlanmıştır (Ahmad et al., 2009; Hegazi & Abd El-Hady, 2009). Balın ayrıca deneysel bir mesane kanseri örneğinde antineoplastik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Sewllam et al., 2003). Bu derlemede balın biyokimyasal bileşimi ile antoksidan özellikleri açıklanmaya çalışılmış, ayrıca gıda maddesi olarak kullanımının yanı sıra iyileştirici özelliklerinden dolayı geleneksel kullanımı ve terapötik potansiyeli vurgulanmaya çalışılmıştır.

Balın kimyasal bileşimi

Bal arıları, çiçeklerin özsuvarı ya da böceklerin bitkiler üzerine bıraktıkları salgılarından oluşan nektar adı verilen sıvıları toplayıp kendi bünyesindeki mevcut maddelerle birleştirip balı elde ederler. Toplanan nektar, bal arısının bal midesi adı verilen ve sindirim sisteminin bir parçası olan kısımda farklı enzimlerle birleştirilerek daha sonra suyu uçurularak bala dönüştürülür. Balın rengi, kokusu, lezzeti gibi fiziksel özellikleri ile kimyasal içeriği elde edildiği nektara göre farklılıklar göstermektedir (Etzold & Lichtenberg-Kraag, 2008).

Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (2020)'ne göre elde edildiği kaynağa göre ballar; bitkilerin nektarlarından elde edilen çiçek balları ve bitki canlı kısımlarındaki salgılardan ya da bitkiler üzerinde yaşayan böceklerin (Hemiptera) salgılarından elde edilen salgı balları olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo1).

Tablo 1. Balın bileşimi (Bogdanov et al., 2008)

	Çiçek balı		Salgı Balı	
	Ortalama (%)	min-max (%)	Ortalama (%)	min-max (%)
Su	17.2	15- 20	16.3	15- 20
Monosakkaritler				
Fruktoz	38.2	30- 45	31.8	28- 40
Glukoz	31.3	24- 40	26.1	19- 32
Disakkaritler				
Sukroz	0.7	0.1- 4.8	0.5	0.1- 4.7
Diğerleri	5.0	2- 8	4.0	1- 6
Trisakkaritler				
Melezitoz	<0.1		4.0	0.2- 22.0
Erloz	0.8	0.5- 6	1.0	0.1- 6
Diğerleri	0.5	0.5- 1	3.0	0.1- 6
Tanımlanamayan Oligosakkaritler	3.1		10.1	
Mineraller	0.2	0.1- 0.5	0.9	0.6- 2.0
Aminoasitler	0.3	0.2- 0.4	0.6	0.4- 0.7
Asitler	0.5	0.2- 0.8	1.1	0.8- 1.5
pH değeri	3.9	3.5- 4.5	5.2	4.5- 6.5

Balın temel bileşenleri yaklaşık %80 değişik şekerler (%35 glukoz, %40 fruktoz, %5 sukroz) ve %17' si su olmak üzere, bunların yanı sıra bal %3'lük kısmında da başta enzimler olmak üzere amino asitler, vitaminler, mineraller, polifenoller ve biyolojik aktivitesine büyük ölçüde katkıda bulunan flavonoid bileşikler dahil olmak üzere yaklaşık 200 madde içerir (Eteraf-Oskouei, 2013). Balda bu maddelerin yanı sıra, kalsiyum, fosfor, magnezyum, demir, aliminyum, bakır, nikel, potasyum, kobalt ve silisyum gibi değerli mineraller vardır. Balın ayırt edici özellikleri ve kalite parametreleri, elde edildiği nektar ve bal arısı enzimleri gibi çeşitli bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bala kendine has özelliklerini, renk, koku, lezzetini ve biyolojik özellik kazandıran bu bileşenlerin çoğunun ısıya dayanıksız olduğu bildirilmiştir (Gheldof et al., 2002; Güleç, 2007; Tosi et al., 2008; Kahraman et al., 2010; Khalil et al., 2010).

Balın Antioksidan Aktivitesi

Günümüzde serbest radikallerin birçok organizma türünde moleküler dönüşümler ile gen mutasyonlarına neden olduğu ve oksidatif stresin birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir (Storz & Imlay, 1999). Bu sebeple birçok farklı alandan bilim insanları, serbest radikallerin hücreler üzerindeki etkilerini önlemek veya azaltmak için aktif bileşenler sağlayabilen doğal kaynaklarla daha fazla ilgilenmeye başlamışlardır (Ulubelen et al., 1995; Yan et al., 2002; Küçük et al., 2007).

Serbest radikaller hücre metabolizmasının rutin çalışması sonucunda doğal olarak ortamda oluşan, ortamda çok fazla miktarda biriktiklerinde ise hücrenin yaşamını tehlikeye atan ürünlerdir. Bir molekülün veya atomun özellikle en dıştaki elektron yörüngelerinde bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektron olması yapısının dengesiz hale gelmesine ve bu şekilde yüksek ihtimalle reaktif bir özellik kazanmasına neden olur. Serbest radikale dönüşen molekül veya atom yeniden kararlı hale geçebilmek için elektronunu hızlıca vermeye çalışır. Bunun sonucunda serbest radikaller birçok hücresel yapıda bir zincir reaksiyon meydana getirerek yapıların bozulmasına ve hücrelerin yaşamını tehlikeye sokacak hasarlara neden olmaya başlar (Berger, 2005; Valko et al., 2006).

Antioksidanlar, hücreleri serbest radikallerin neden olduğu hasarlardan koruyan bileşiklerdir; bunlar, hücrelere ulaşmadan önce reaktif oksijen türlerini (ROS) yakalar, stabilize eder veya deaktive eder (Chib et al., 2020). Normal koşullarda bu serbest radikallerin fosforilasyon ve hücre sinyalizasyonu gibi önemli işlevleri vardır. Serbest radikallerin biyomoleküllere zarar veren zincir reaksiyonları güçlendirdiğinde veya prooksidan ve antioksidan maddeler arasındaki denge bozulduğunda, bu doğal olay oksidatif stres olarak bilinir (Nugent, 2019). Oksidatif stres, kanser ve yaşlanmanın yanı sıra dejeneratif kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan hücre hasarlarına sebep olur. Bu olumsuz etkileri azaltmak için, endojen savunma sistemi glutatyon,

vitaminler, koenzim Q gibi antioksidan enzimler veya enzimatik olmayan bileşikler üretir. Fakat bu olumsuz etkileri daha etkili bir şekilde hafifletmek için vücut dışından da yardım alınmasına ihtiyaç vardır. Bu anlamda diyetteki antioksidan bileşikler, harici yardımcıları olarak kabul edilir. Çünkü bunlar gıdalar yardımıyla dışardan alınır ve çoğu meyve, sebze, bitki gibi kaynaklarda bulunur (Palma & Seiquer, 2020).

Eksojen antioksidanların çoğu meyve ve sebzelerde bulunur. Bu besinler ile antioksidan içeren bitkisel kaynaklarla beslenen hayvanların ürünleri bunları içerir (Becerril-Sánchez et al., 2021). Bu gıdalardan en sık alınan antioksidanlar C ve E vitaminleri, bazı eser elementler (selenyum, çinko, manganez ve bakır), β -karoten ve fenolik bileşiklerdir (Coronado et al., 2015).

Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi, vücuda sağladıkları hidrojen atomları, elektronlar veya metalik katyonlar ile serbest radikalleri ortadan kaldırma kapasiteleri ile ilişkilendirilir. Serbest radikallerle fenolik bileşenlerin bu etkileşim kapasitesi, özellikle hidroksil gruplarının sayısı, konumları ve aromatik halkalardaki bağlanma yetenekleri nedeniyle fenolik bileşiklerin yapıları ile alakalıdır (Minatel et al., 2017). Bunun yanı sıra antioksidan aktivite bu bileşiklerin organik asitlere ve şekerlere bağlanmasına dayanır (Gutiérrez-Grijalva et al., 2016). Antioksidan kapasitesi fenolik bileşiklerin, sindirilebilme, emilebilme ve metabolize edilebilen besinlerin sayısı ve diğer maddelerle etkileşimine göre in vivo olarak azalabilir (Coronado et al., 2015).

Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve ROS'u bloke eden veya endojen savunma sistemini uyan peroksiredoksinler vb. maddeler, antioksidan enzimlerin salgılanmasını uyarabildiğinden, bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunmasını ve geri kazanılmasını teşvik etmek için bir alternatif olabilir (Ferreira et al., 2020).

Balın içeriğindeki glikoz oksidaz, katalaz, askorbik asit, flavonoidler, fenolik asitler, karotenoid türevleri, organik asitler, Maillard reaksiyon ürünleri, amino asitler, proteinlerden kaynaklanan önemli antioksidan aktivite içerdiği bulunmuştur (White, 1975; Krpan et al., 2009; Hadjmohammadi & Nazari, 2010). Bununla birlikte, Bu bileşiklerin çoğu, sinerjik antioksidan etki sağlamak için birlikte çalışırlar (Alvarez-Suarez et al., 2010). Bu nedenle, doğal bir antioksidan olan balın, lipid oksidasyonunu geciktirmek için gıda muhafazasında sodyum tripolifosfat gibi bazı koruyuculara alternatif olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür (Türkmen et al., 2006). Botanik kökeni balın antioksidan aktivitesi üzerinde çok büyük etkiye sahipken, işleme ve depolama küçük bir etkiye sahiptir (Al-Mamary et al., 2002; Beretta et al., 2005). Bunun yanı sıra antioksidan aktivite ile balın rengi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Birçok araştırmacı, koyu renkli balın daha yüksek toplam fenolik içeriğe ve dolayısıyla daha yüksek bir antioksidan kapasiteye sahip olduğunu bildirmiştir (Frankel et al., 1998; Beretta et al., 2005). Ayrıca içeriğindeki bu maddelerden dolayı bal yüzyıllardır geleneksel tıpta önemli bir yere sahiptir (Zumla & Lulat, 1989).

Balın Antimikrobiyal Özelliği

Balın mikrobiyal enfeksiyonlar için geleneksel bir çare olarak kullanımı çok eski zamanlara dayanmaktadır. Balın hem patojenik hem de patojenik olmayan mikroorganizmalara (bakteri, maya ve mantar gibi) karşı hatta birçok antibiyotiğe direnç geliştirmiş olan mikroorganizmalara karşı bile etkili bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Balın antimikrobiyal etkisi, kullanılan konsantrasyona bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal olabilir (Nweze et al., 2016; Israili, 2014). Bununla birlikte balın antimikrobiyal özelliği, yüksek ozmolarite (düşük su etkisi), düşük pH (asitlik), hidrojen peroksit bileşenleri (H_2O_2) ve peroksit olmayan maddeler gibi belirli değişkenlerin varlığına bağlanmıştır (Alvarez-Suarez et al., 2014; Almasaudi et al., 2017). Başka bir ifadeyle bal aşırı doymuş şeker çözeltisidir; yüksek afinite nedeniyle mikroorganizmaların (bakteri ve maya) gelişmesi engellenir ve mikroorganizma gelişmesi için elzem madde olan serbest formdaki su çok azdır ya da hiç yoktur. Sonuç olarak mikroplar susuz kalır ve sonunda ölür (Israili, 2014). Patojenik mikropların çoğu genellikle 4.0 ile 4.5 arasındaki pH'larda gelişebilirler. Doğal olarak, pH'sı 3,2 ile 4,5 olan balın asitliği mikrobiyal büyümeyi engeller (Fahim et al., 2014). Ayrıca balın özellikle seyreltilmiş formunda antimikrobiyal özelliğinin temelinde glikozun glikoz-oksidad enzimi oksidasyonunun bir ürünü olan hidrojen peroksinin aktivitesinden kaynaklandığı da bildirilmiştir. Hidrojen peroksinin ayrışması, mikroplara zarar verir ve onları öldüren son derece reaktif serbest radikaller üretir. Genel olarak balın bu özelliği, ısıtılarak veya katalaz aktivitesiyle kolaylıkla sonlandırılabilir (Molan & Rhodes, 2015). Balın antibakteriyel aktivitesi, peroksit etkisi ile yada da daha çok hidrojen peroksit kaynaklı olmayan maddelerin varlığından kaynaklı olabilir. Hidrojen peroksitten kaynaklanmayan antibakteriyel etkinin flavonoidler, fenolik asitler, amino asitler, proteinler ve diğer maddelerden (askorbik asit, lipidler, doğal asitler, karotenoid benzeri maddeler) kaynaklandığı açıklanmıştır. Antibakteriyel etkisi peroksitten kaynaklanmayan bazı örnekler; Avustralya (jelly bush-*Leptospermum polygalifolium*) ve Yeni Zelanda (manuka balı- *Leptospermum scoparium*) ballarıdır. Diğer ballardan farklı olarak, katalaz enzimi varlığında bile mikropları engelleme gücünü korurlar (Carter et al., 2016; Oryan et al., 2016).

Balın antimikrobiyal özelliği kazanmasını sağlayan bir diğer bileşen de , içeriğindeki oligosakkaritlerdir. Bu maddeler frukto oligosakkaritlere çok benzer prebiyotik özelliklere sahiptirler. Yapılan çalışmalarda oligosakkaritlerin, insanlarda sağlıklı bağırsak mikroflorasını korumakla görevli olan bifidobakteriler ve laktobasil gibi bazı yararlı bakterilerin popülasyonunda artışa neden olduğu belirtilmiştir (Cornara et al., 2017; Burlando & Cornara, 2013). Bazı araştırmalarda balın, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ve streptokoklara karşı çok etkili olduğu belirtilmiştir (Carter et al., 2016). Ayrıca *S. aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Salmonella Typhimurium* dahil olmak üzere çok sayıda insan patojenine karşı etkili olduğu kanıtlanmış manuka (*L. scoparium*) balı hakkında çalışmalar vardır (Almasaudi et al., 2017).

Balın Anti-inflamatuar Etkisi

Balın iltihap önleyici etkisi daha çok son 35 yıldır dikkat çekmeye başlamıştır. İltihaplanma bölgesinde üretilen serbest radikallerin azalması antibakteriyel veya doğrudan anti-inflamatuar etki ile bağlantılıdır. Yapılan bir çalışmada 70 g balın yutulmasına yanıt olarak kan tromboksanı ve PGF2 α 'nın azaldığı bildirilmiştir (Al-Waili & Boni, 2003). Balın iltihap önleyici etkisi iltihaplı bağırsak hastalığında da gözlenmiştir (Bilsel et al., 2002). Bal ayrıca insan periferik kan B ve T lenfositlerini ve nötrofillerini teşvik ederek bağışıklık sistemini iyileştirme konusunda dikkate değer bir yeteneğe sahiptir (Abuharfeil et al., 1999). Bunun yanı sıra, bal tüketildiğinde monositik hücre kültüründe tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1 β ve interlökin-6'nın uyarıldığı bulunmuştur (Tonks et al., 2003). Ayrıca bal takviyesinin, sıçanlarda timusa bağımlı veya bağımsız uyarılmış antijene karşı antikor üretimini artırdığı bildirilmiştir (Al-Waili & Haq 2004).

Balın inflamatuvar etkisi, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, azaltılmış sayıda beyaz kan hücresi ile gözlemlenmiştir (Molan, 1998). Bal inflamasyonun azalmasının bir sonucu olarak, ödem ve eksüdasyonu azaltır, iyileşmeyi destekler, yara boyutunu küçültür ve doku yenilenmesini uyarır (Al-Waili & Boni, 2003). Daha sonra iltihaplanma süreci sonucu oluşan prostaglandin'deki azalma ile birlikte ağrıyı azaltır (Simon et al., 2009). Proteaz üretimi, bir yarada iyileşme sürecinin uzamasına veya ortadan kalkmasına neden olabilir. Balın içeriğindeki antiinflamatuvar maddeler sayesinde bakteri yükünün azaltılması bu süreci hızlandırır ve iyileşmeyi destekler (Simon et al., 2009).

Balın iltihap önleyici etkisi, iltihap gelişimini engelleyen farklı flavonoidlerle ilişkilendirilmiştir. Bu anlamda önemli flavonoidlerden biri, siklooksijenaz (COX) ve lipo-oksijenaz aktivitesini inhibe edebilen, siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu azaltabilen ve poligalakturonazın etkisini sınırlayabilen galangindir (Viuda-Martos et al., 2008). Kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) bir bileşiği de, hücre zarından araşidonik asit üretimini engelleyerek siklooksijenaz-1'in (COX-1) baskılanmasına neden olarak anti-inflamatuar etki göstermiş ve COX-2'yi inhibe etmiştir (Mirzoeva & Calder, 1996). Ayrıca balda bulunan diğer bir flavonoid olan Chrysin'in, COX-2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) proinflamatuvar aktivitelerini baskılayarak anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (Woo et al., 2005).

Doğal bir bağışıklık güçlendirici olarak bal

Balın doğrudan antibakteriyel etkiye sahip olmasının yanı sıra, bağışıklık sistemi uyarımı ile vücuda zararlı ajanları engelleyerek enfeksiyondan korunulabileceği belirlenmiştir. Balın bağışıklık güçlendirici doğal bir madde olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların birçoğu hücrenin, balın içeriğindeki maddelerle B60 lenfositlerinin, nötrofillerin ve T lenfositlerinin sayısının artması için uyarılabileceğini bildirmiştir (Molan & Rhodes, 2015).

Israili et al. (2014) araştırmalarında, hücre kültürlerinde monositlerin, enfeksiyona karşı immün reaksiyonun çeşitli yönlerini aktive edebilen hücre "habercileri" olan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa sitokinlerini serbest bırakmak için uyarılabileceğini ortaya koymuştur. Carter et al. (2016) incelemesinde Toll benzeri reseptör aracılığıyla makrofajlarda TNF- α üretiminin bir manuka bal bileşeni (5.8 kDa) tarafından uyarılabildiği sonucuna varmıştır. Ayrıca makrofajlarla ilgili bir rapora göre, bal, bakterileri yok etme faaliyetlerinin baskın yönü olan hidrojen peroksit üretimiyle sonuçlanan "solunum başlaması" için gerekli olan başlıca glikoz kaynağıdır. Ayrıca, makrofajlarda enerji üretimi için temel mekanizma olan glikoliz için temel substrattır. Makrofajların etkisine, bakterilerin yok edilmesine yardımcı olan balın düşük pH'sı da yardımcı olur, bu nedenle fagositik vakuoldeki asitlik, öldürülen bakterilerin sindirilmesine yardımcı olan şeydir (Majtan, 2014; Mesaik et al., 2015). Yapılan bir çalışma, 21 gün boyunca günlük 80 g doğal bal alımının, AIDS hastalarında prostaglandin seviyelerinin normal deneklere kıyasla yükseldiğini gösterdiğini ortaya koymuştur (Al-Waili et al., 2006; Yusuf et al., 2018). Aynı zamanda balın prebiyotik bir etkiye sahip olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Bal, zararlı endobakterilerin hayatta kalmasını ve aktivitesini engelleyerek sağlıklı bağırsak mikroflorasının büyümesi ve gelişmesini destekler (Ali & Kunugi, 2019);

2020). Bu çalışmalardan yola çıkılarak, günlük bal tüketiminin kişinin bağışıklık sistemini iyileştirdiği görüşü yaygınlaşmaktadır.

Balın geleneksel kullanımı

İnsanlık tarihinde, balın önemli bir karbonhidrat kaynağı ve yaygın olarak bulunan tek tatlandırıcı olduğu bilinmektedir. Besin olarak tüketilmesinin yanı sıra Taş Devri resimlerinden de anlaşılacağı gibi, hastalıkların bal ile tedavisinin 8000 yılı aşkın bir süredir devam ettiği bilinmektedir. Balın ilaç olarak kullanımı, Sümer kil tabletleri (MÖ 6200), Veda (Hindu kutsal metni) 5000 yıl, Kutsal İncil, Kuran ve Hipokrat (MÖ 357–460) ve Mısır papirüsü (MÖ 1900–1250) gibi birçok tarihi belgede anlatılmıştır. Kur'an-ı Kerim, Nahl sûresinin 68 ve 69. ayetlerinde balın potansiyel tedavi edici değerini 'Rab bal arılarını ağaçlarda, tepelerde ve insanların meskenlerinde kovanlarını üretmeleri için uyandırdı; bedenlerinin içinden değişik renkte bir sıvı gelir, burada insanlık için şifa vardır, gerçekten de bu, düşünen bireyler için iyi bir işarettir' ifadesi ile açıkça göstermiştir. Ayrıca Müslümanların Peygamberi olan Hz. Muhammed (SAV) balın ishal tedavisi için kullanılmasını tavsiye etmiştir (Molan, 1999). İranlı büyük bilim adamı ve hekim olan İbn-i Sina, bundan yaklaşık 1000 yıl önce, tüberküloz tedavisinde en iyi çarelerden biri olarak balı önermiştir (Asadi-Pooya et al., 2003). Bazı eski uygarlıklarda bal:

Hint sisteminde Ayurveda'da bal

Ayurveda birleşik bir kelimedir. 'Hayat' veya 'yaşam ilkesi' anlamına gelen *âyus* ve 'bilgi sistemi' anlamına gelen *veda* kelimesidir. Dolayısıyla 'Ayurveda' kabaca 'yaşam bilgisi' olarak tercüme edilir (Telles et al., 2007). Kadim *vedik* uygarlık, balı doğanın insanlığa en dikkate değer armağanlarından biri olarak görüyordu. Geleneksel olarak Ayurveda metinlerine göre bal, sindirimi zayıf olanlar için bir nimettir. Ayrıca tahriş edici öksürük tedavisinde bal kullanımının oldukça faydalı olduğu vurgulanmıştır. Bal, Ayurveda uzmanları tarafından diş ve diş etlerinin sağlığının koruyucusu olarak kabul edilir (Anonymous, 1994). Hipnotik etkisi olduğu için yüzyıllardır uykusuzluk tedavisinde kullanılmıştır. Bunlara ek olarak, geleneksel Ayurvedik uzmanlar, cilt bozuklukları (yaralar ve yanıklar gibi), kalp ağrısı ve çarpıntı, akciğerlerdeki tüm dengesizlikler ve anemi için bal önermektedir. Balın çeşitli göz rahatsızlıkları için Ayurveda kullanımının uzun bir geçmişi vardır. Gözlere günlük olarak uygulandığında, görme yeteneğini geliştirir. Ayrıca balın kataraktın önlenmesinde faydalı olduğu düşünülmektedir (Anonymous, 1994).

Eski Mısır'da bal

Bal, Mısır'da ilaç olarak kullanılan 900 karışımın beşyüzünde bulunan en popüler bileşendi (Al-Jabri, 2005). Smith papirüsünde (MÖ 2600 ile 2200 yılları arasında yazılan bir Mısır metni) keşfedilen standart bir yara merhemi reçetesi, hiyeroglif sembollerinden çevrilmiş olarak mrht (yağ), byt (bal) ve ftt (tiftik/lif) karışımını tarif etmiştir (Zumla & Lulat, 1989). Besin olarak tüketilmesinin yanı sıra hemen hemen tüm Mısır ilaçları, şarap ve sütle birlikte bal içermektedir. Eski Mısırlıların tanrılarına armağan olarak bal sundukları bildirilmiştir (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2013). Mısırlıların ölüleri mumyalamak için bal kullandığı bilinmektedir (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2013). Ayrıca bal enfekte yaraların iyileşmesine yardımcı olan antibakteriyel özellikleri için de kullanılmıştır. Bal, lokal uygulanan bir merhem olarak da kullanılmıştır (Ransome, 1937).

Antik Yunanistan'da bal

Oenomel, bal ve fermente edilmemiş üzüm suyundan oluşan eski bir Yunan içeceğidir. Bazen gut ve bazı sinir bozuklukları için halk ilacı olarak kullanıldığı bilinmektedir (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2013). Yunan bilim adamı Hipokrat, basit bir diyet önermiş, ağrı için oksimel (sirke ve bal), susuzluk için hidromel (su ve bal) ve akut ateş için bal, su ve çeşitli tıbbi maddelerin karışımı olarak verilen balı tercih etmiştir (Zumla & Lulat, 1989). Ayrıca Yunanlılar balı kellik, doğum kontrolü, yara iyileşmesi, müshil etkisi, öksürük ve boğaz ağrısı, göz hastalıkları, lokal antimikrobiyal madde olarak, yara izlerinin önlenmesi ve tedavisi için kullanmışlardır (Bansal et al., 2005).

Balın terapötik potansiyeli

Balın, antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan aktiviteleri, bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi ve doku yenilenmesindeki uyarıcı rolü nedeniyle yara iyileşmesinde kullanılması gibi özellikleri terapötik özelliklere sahip olmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Balın terapötik potansiyeli, biyoaktif bileşiklerin varlığı, çeşitliliği ve miktarı ile ilişkilidir. Bu da flora tipine, üretimin coğrafi konumuna, iklim koşullarına, mevsimsel faktörlere, toprak bileşimine ve üretim sürecine bağlıdır (Alves et al., 2013; Attanzio et al., 2016). Baldaki biyoaktif bileşiklerin

büyük çoğunluğu fenolik asitler, flavonoidler, prosiyanidinler ve antosiyaninler, C vitamini (askorbik asit), E vitamini, karotenoidler, enzimler (örneğin katalaz, peroksidaz), Maillard reaksiyonu ürünleri ve eser elementler gibi fenolik yapılara sahip moleküllerden oluşur (Džugan et al., 2018; Pauliuc et al., 2020). Farklı bal çeşitlerindeki fenolik bileşiklerin temel bileşimi nispeten benzerdir ve genel olarak kafeik, elajik, ferulik ve p-kumarik asitler gibi fenolik asitleri; apigenin, chrysin, galangin, hesperetin, kaempferol, pinocembrin ve quersetin dahil flavonoidler ve tokoferoller, askorbik asit, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi antioksidanları içerirler (Rao et al., 2016).

Balın terapötik özelliklerinin çoğu, yüksek şeker konsantrasyonu ve sonuçta ortaya çıkan ozmotik etki, düşük pH, asitlik ve seyreltme üzerine glikoz oksidaz ile glikozun glukonik aside oksidatif dönüşümünden kaynaklanan hidrojen peroksitten kaynaklanmaktadır (Krell, 1996; Osato et al., 1999; Gethin et al., 2008). Araştırmalar, hidrojen peroksitin balın tıbbi değeri için çok büyük fayda sağladığını göstermektedir.

Balın en büyük tıbbi potansiyelinden biri de, yaralara ve cilt enfeksiyonlarına lokal olarak uygulanabilmesidir (Carter et al., 2010). Yaralara, yanıklara ve ülserlere uygulanan bal, enfeksiyonları temizleyerek ve sterilizasyon sağlayarak, doku gelişmesini ve rejenerasyonunu destekleyerek, enfekte bölgenin dehidrasyonunu önleyerek iyileşmeyi teşvik eder (Hassanein et al., 2010; Subrahmanyam, 1991).

İshale çare olarak bal kullanımı

Bağırsak yolu enfeksiyonunun tüm dünyada meydana geldiğini ve her yaşta insanı etkilediğini söylemek mümkündür. Akut gastroenterite yol açan gastrointestinal sistemin yoğun enflamasyonundan çeşitli mikroplar (bakteriler, parazitler ve virüsler) sorumlu olabilir. Doğal balın, enteropatojenik *E. coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türleri gibi çok sayıda enteropatojenik mikroplara karşı bakterisidal etkiye sahip olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Mohapatra et al., 2011; Aggad & Guemour, 2014). Bir in vitro çalışma, mukozal epitel hücrelerinin *Salmonella* türleri tarafından bağlanması bal tarafından engellendiğini göstermiştir. Bağlanma, gastrointestinal sistem bakteriyel enfeksiyonun oluşumunda ilk adım olarak bilinmektedir (Alnaqdy et al., 2005). Yapılan çalışmalarda bazı bal çeşitlerinin antibakteriyel aktivitesi ve *Salmonella Typhimurium* ve *E. coli O157: H7* nin neden olduğu enfeksiyonlara karşı terapötik faydalarının olduğu belirlenmiştir (Israili, 2014; Julianti et al., 2017).

Samarghandian et al. (2017), çalışmalarında, anemik hastaların yarısından fazlasında (% 66) günde üç kez uygulandığında 30 mL bal ve hafif bir diyetin etkili bir tedavi olduğu gözlemlendiğini ve % 17'sine rahatlama sağlandığını kanıtlamışlardır. Bal yüksek şeker içeriğine sahip olması nedeniyle, bağırsaktan su ve sodyum emilimini arttırmak için kullanılabilir. Bal ayrıca bağırsak mukozası hasar gördüğünde onarımına yardımcı olur, antiinflatuar bir ajan işlevi görür ve yeni dokuların gelişmesini teşvik eder (Nasuti et al., 2006; Abdurhman et al., 2010).

Gastrit, mide ve duodenal ülserler için ilaç olarak bal kullanımı

Balın peptik ülser, gastrit ve gastroenterit gibi gastrointestinal bozuklukları önleme ve tedavi etme etkilerine sahip olduğu bildirilmektedir. Bal, peptik ülser ve gastrit, *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu ajanın güçlü bir inhibitörüdür (Alam et al., 2014). Bal doğaldır, kan şekeri seviyelerini yükseltmez ve bal-su karışımı kolit için iyi bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir (Kim et al., 2017). Balın gastrointestinal sistemin sağlığı için önemli olan bakteriyel mikroflora popülasyonunun artırılması yoluyla prebiyotik etkileri vardır. Ustunol'a göre, bal tüketimi, bifidobakteriler adı verilen normal floranın popülasyonunu artırır, burada bileşimlerinin fruktooligosakkaritlerin (FOS) etkisine benzeyen prebiyotik bir etki yarattığı bulunmuştur (Nzeako & Al-Namaani, 2006). Mide ülserlerinin diyet takviyesi ile balla başarılı bir şekilde tedavisi yapılan çalışmalarla belgelenmiştir. Ayrıca, etanolün oral uygulamasından önce, balın ağızdan veya deri altından kullanılması, mide hasarına karşı korunmanın yanı sıra etanolün neden olduğu pH' daki değişiklikleri tersine çevirir (Nasuti et al., 2006; Samarghandian et al., 2017).

Dermatit için bir ilaç olarak bal

Atopik dermatit (AD) olarak da bilinen egzama, cildin dış tabakasının yaygın bir kronik atopik iltihabıdır. İltihaplanma, kabarcıklar, kızarıklık vb. gibi rahatsız edici çeşitli cilt sorunları ile karakterize bir cilt hastalığıdır. Tekrarlayan dermatit çoğunlukla çocuklarda görülür ve yetişkinlerde de bir sorun olabilir. Dermatit hastalarında (% 70-90) ve normal popülasyonda (% 5) en önemli sorunlardan biri *S. aureus*'un deri kolonizasyonudur. Bu bakteri, dermatit yaralarının süperenfeksiyonlarına neden olan başlıca ajanıdır. Hastalığın tedavisindeki zorluklar nedeniyle, birçok hasta tarafından doğal ilaçlar tercih edilmektedir ve yapılan çalışmalar sonucunda lezyonlar (yaralar) üzerinde lokal olarak bal kullanımının semptomlarda genel iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (Thomsen,

2014). Köpek dermatiti olan hastalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* üzerine yapılan bir araştırma, balın in vitro olarak test bakterilerine karşı bakterisidal etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Rindt et al., 2007). Farklı çiçek çeşitlerinden elde edilen doğal bal, içeriğindeki su miktarına bağlı olarak değişken nem içeriğine sahiptir (% 6 ile 14 arasında değişir) ve bakteri ve virüslerin çoğalmasına müsaade etmeden iltihaplı cilde ihtiyaç duyulan nemi sağlar (Burlando & Cornara, 2013; Mohammed et al., 2018). Bununla birlikte, balın en etkili uygulama süresini, sıklığını ve türünü bulmak için daha fazla kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antidiyabetik ajan olarak bal kullanımı

Diabetes mellitus, düşük yaşam kalitesi, kardiyovasküler rahatsızlıklar, artan mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi bir sağlık sorunudur. İnsanlarda, en yaygın diyabet türleri tip 1 ve tip 2 diyabetir (Nweze et al., 2020). Tip 1, insülin bağımlılık sistemi tarafından yok edildiğinde meydana gelirken, en yaygın olan ve genetik olarak geçen Tip 2 diyabet birkaç faktörden kaynaklı oluşabilir. Diyabetin nedeni tam olarak saptanamamasına rağmen, temelinde çevresel, sosyal ve genetik bileşenler gibi çeşitli faktörlerin komplike etkileşimi yer almaktadır (ADA, 2004). Şu anda mevcut antidiyabetik ilaçlara alternatif olarak, bazı hastalar besin takviyeleri, bitkisel preparatlar ve bal gibi doğal arıcılık ürünlerinin kullanımına başvurmaktadırlar (Alam et al., 2014).

Bal ağırlıklı olarak monosakkaritlerden (fruktoz ve glikoz), sudan ve diğer bileşenlerden (200'den fazla) oluşur. Bir süredir bazı insanlar şeker hastalarının düşük glisemik indeksi nedeniyle bal tüketebileceği fikrine sahiptir. Bu düşünce, "Bal diyabetik beslenmede şekerin yerini alabilir mi? Baldaki şeker, diabetes mellitusun önlenmesi ve tedavisinde gerekli midir?" gibi bir dizi soruya yol açmıştır. Bu sorulara cevap bulmak adına dünyadaki birçok araştırmacı, uzun süredir farklı kaynaklardan elde edilen balların karakterizasyonu ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi üzerinde çalışmalar yapmaktadır (Nweze et al., 2020). Klinik çalışmalar ile hayvan ve insan deneyleri dahil olmak üzere, farklı çalışmalar balın etkinliğini ve şeker hastalarında kullanımını kabul etmiştir (Erejuwa et al., 2012).

Doğal bir balda, fruktoz içeriği % 21 ile 43 arasında ve fruktoz/glikoz oranı 0.4-1.6 arasında değişir. Doğal olarak oluşması ve en tatlı olmasına rağmen fruktozun glisemik indeksi 19 iken glikoz ve sükrozun (rafine şeker) glisemik indeksi sırasıyla 100 ve 60'tır. Balın hipoglisemik etkisinin mekanizması hala bilinmemekle birlikte, çeşitli çalışmalar bunun böyle olduğunu kanıtlamıştır (Erejuwa et al., 2011).

Diyabetik deneklerde bal dekstroz ile karşılaştırıldığında, balın plazma glikoz seviyelerinde önemli ölçüde daha düşük bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca normal ve hiperlipidemik deneklerde kan lipidleri, homosistein seviyeleri ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde azalmaya neden olduğu da bildirilmiştir (Bansal et al., 2005; Al-Waili, 2004). Daha önceki çalışmalarda da balın insülin salgısını uyardığı, kan şekerini düşürdüğü, hemogloblin konsantrasyonunu yükselttiği ve lipid profilini iyileştirdiği bildirilmiştir (Al-Waili & Haq, 2004). Bu çalışmalardan yola çıkılarak balın diabetes mellituslu hastaların tedavisinde çok etkili olabileceği düşünülmektedir.

Balın antikanser ve antitümör aktivitesi

Genetik mutasyonu indüklemeye potansiyeli, kanserojenite ile bağlantılı olan mutajenite olarak adlandırılır. Trp-p-1 (3-amino-1, 4-dimetil-5h-piridol [4,3-b] indol) gibi heterosiklik aminler, özellikle gıdaları kızartma ve kavurma işlemleri sırasında oluşur ve bu maddeler kanserojen maddelerdir. Dünya çapında yapılan birçok çalışma, balın doku kültürlerinde, hayvan deneylerinde ve diğer klinik çalışmalarda antikanser potansiyeli olduğunu göstermiştir (Tsiapara et al., 2009; Fauzi et al., 2011). Balın antikanser aktivitesinden sorumlu başlıca aktif bileşenlerinin polifenoller olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda balın polifenollerinin, kanserojen maddelerin inaktivasyonu, inhibisyonu, hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz ve farklılaşmanın durdurulması, anjiyogenezin azaltılması, antioksidasyonu veya bu faktörlerin kombinasyonu yoluyla tümör başlaması ve ilerlemesi dahil kanserin farklı aşamalarının kimyasal olarak önlediği bildirilmiştir (Fresco et al., 2006).

Programlanmış hücre ölümü ve hücresel proliferasyon (kontROLSÜZ) kanser hücrelerinin temel özellikleridir. Fauzi et al. (2011), mitokondriyal membran depolarizasyonu yoluyla balın çeşitli kanser hücresi türlerinde apoptozu (programlanmış hücre ölümü) indükleyebildiğini bildirmiştir.

İnsanlarda ve hayvanlarda yaşamı boyunca, epitel hücre bölünmesi vardır ve bu hücre döngüsünde G1/S faz geçişi hücre büyümesini düzenler. Bu düzenlemenin bozulması sonucunda tümör/kansere yol açar. Balın, hücre döngüsünü düzenlemede çok umut verici bir maddede olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, aloe vera çözültüsü ile desteklenmiş balın, istenmeyen hücre döngüsünü durdurarak sıçanlarda tümör hücresi çoğalmasını (nükleer protein-Ki67-LI) önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Tomasin & Cintra Gomes-Marcondes,

2011). Balın bileşenlerinin (flavonoidler ve fenolikler gibi) G0/G1 faz hücre döngüsündeki koruyucu aktivitesi, kolon (Jaganathan, 2009), melanom (Pichichero et al., 2010) ve glioma kanser (Lee et al., 2003) hücre dizilerinde rapor edilmiştir. Balın bu potansiyelinin doza ve zamana bağlı olduğu doğrulanmıştır (Pichichero et al., 2010).

Çok işlevli sinyal proteini, tümör nekroz faktörü, tümör hücresinin oluşturulması, büyütülmesi ve ilerlemesi dahil olmak üzere çeşitli hücresele olaylarda hayati öneme sahip yararlı ve zararlı etkilere sahiptir. Farelerde yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde, balın antitümör etkisinin, farklı mesane kanseri hücre dizilerinin (T24, RT4, 253 J ve MBT-2) büyümesini inhibe etmede ve mesane kanserli farelerde (MBT-2) oral veya intralezyonal (geçişsiz) olarak uygulandığında iyi bir sonuç elde edildiği bildirilmiştir. Šimúth et al. (2004) 'na göre bal proteinleri (apalbumin-1 ve apalbumin-2), sitokinler interlökin - 1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α 'yı serbest bırakmak için makrofajları uyarır. Yapılan bir çalışmada Manuka ve mera balı gibi çok düşük yoğunluktaki (% 1 w/v) farklı balların, hücrede TNF- α ve interlökin- (IL-) 1 β ve IL-6'nın salınmasını başlattığı bildirilmiştir (Tonks et al., 2003; Tonks et al., 2001). Tüm bunların yanı sıra, balın tek başına veya yardımcı olarak kanser tedavisinde kullanımını doğrulamak için daha fazla kontrollü klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmalara ek olarak, balın yanıklar ve yara iyileşmesiyle dermatoloji ve cilt bakımında kullanıldığı, kardiyovasküler koruyucu ve karaciğer korucuyucu etki de gösterdiği bildirilmiştir (Khan et al., 2017). Ayrıca, dünyanın birçok yerinde halk hekimliği, doğal balı, COVID-19'un önemli bir semptomu olan üst solunum yolu enfeksiyonunun neden olduğu akut öksürük için ilk tedavi seçeneği olarak görmektedir (Tantawy, 2020). Balın bileşimindeki metilglioksal, farklı patojenlerin mikrobiyal metabolitleri ile etkileşime girerek, mukozal bariyer olan burun mukozasının bütünlüğünü koruyan T hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Burun mukozası SARS-CoV-2'nin insan vücuduna anahtar erişimidir (Tang et al., 2020; Ali & Hendawy, 2021). Bunlara ek olarak bal, örneğin varicella zoster virüsüne ve herpes simplex virüsüne (HSV-1) karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan görevi görür (Semprini et al., 2019; Hashemipour et al., 2014). Bu bilgilerin ışığında, *in vitro* ve klinik deneyler balın HSV-1 tedavisi için asiklovirin etkili bir alternatifi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Sonuç

Bal çağlar boyunca, geleneksel olarak insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Son zamanlarda da yapılan çalışmalarla daha da desteklenmesi, uygun maliyetli olması ve yan etkileri olmayan terapötik bir ajan olması ile dikkatleri üzerine çekmektedir. Bal ile ilgili çeşitli makaleler yayınlanmış, bu makalelerin büyük çoğunluğu balın biyokimyasal içeriği, besin maddesi olarak ve hastalık tedavisinde kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Balın hastalıkların terapötik etkisi, balın içerdiği biyoaktif bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Balın tedavi edici ve faydalı özellikleri çeşitli organizmalara karşı antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter aktiviteleri, anti-enflamatuar etkisi ve önemli miktarda fenolik içeriği nedeniyle immünomodülatör aktiviteleri, serbest radikalleri süpürme kabiliyeti ile ifade edilen antioksidan kapasitesi ve bağıışıklığı artırma yeteneği nedeniyle kabul görmüştür. Bu özelliklerinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda ishal, gastrit, mide ve duodenal ülser, dermatit, şeker hastalıkları, kanser ve tümör, astım, göz hastalıkları, tüberküloz, boğaz hastalıkları, hepatit, yorgunluk, tıkanma, yaralar, cilt iltihabı ve ülserleri ile Covid-19 gibi birçok hastalığın tedavisinde denenmiştir. Yara iyileşmesi üzerindeki etkisi nedeniyle, özellikle diyabetik hastalarda tıbbi olarak kabul edilmiştir. Bala bu özellikleri verdiği bilinen faktörlerin çoğu, asitliği, yüksek şeker, hidrojen peroksit ve diğer peroksit olmayan bileşenlerinden (fenolikler, peptitler, organik asitler, enzimler ve Maillard reaksiyon ürünleri vb.) kaynaklanmaktadır. Ancak balın yüksek sıcaklığa, güneş ışığına veya UV ışığına maruz kalması gibi durumlarda balın terapötik özellikleri olumsuz yönde etkilenir. Bununla birlikte, arıların farklı beslenme davranışlarına sahip olmaları ve besinleri farklı ve çeşitli bitkilerden toplamaları nedeniyle üretilen balların farklı bileşimlere sahip olması standardizasyonu zorlaştırırsa da genel olarak balın içeriğinde bulunan biyoaktif maddeler tedaviye yardımcı olabilmektedir.

Sonuç olarak bal, yakın gelecekte antibiyotikler gibi ilaçları tamamlayabilecek terapötik ajan olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, balı tıbbi olarak sınıflandırmanın temelini oluşturabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bal, toksik olmayan ve geniş etki yelpazesine sahip olası doğal alternatifler arasında kabul edilebilir ve antimikrobiyal ajanların tamamlayıcısı olabilir.

Kaynaklar

- Abuharfeil, N., Al-Oran, R., Abo-Shehada, M. 1999. The effect of bee honey on the proliferative activity of human B-and T-lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food and agricultural Immunology*, 11 (2), 169-177.
- Adebiyi, F. M., Akpan, I., Obiajunwa, E. I., Olaniyi, H. B. 2004. Chemical/physical characterization of Nigerian honey. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3 (5), 278-281.

- Aggad, H., Guemour, D. 2014. Honey antibacterial activity. *Med Aromat Plants*, 3 (152), 2167-0142.
- Ahmad, A., Khan, R. A., Mesaik, M. A. 2009. Anti inflammatory effect of natural honey on bovine thrombin-induced oxidative burst in phagocytes. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23 (6), 801-808.
- Alam, F., Islam, M. D., Gan, S. H., Khalil, M. 2014. Honey: a potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Ali, A. M., Hendawy, A. O. 2021. Bee honey in combination with exercise-better physical performance and less fatigue for a more active lifestyle during the COVID-19 era. *Sports Med. Health Sci*.
- Ali, A. M., Kunugi, H. 2020. Intermittent fasting, dietary modifications, and exercise for the control of gestational diabetes and maternal mood dysregulation: A review and a case report. *International journal of environmental research and public health*, 17 (24), 9379.
- Ali, A. M., Kunugi, H. 2019. Bee honey protects astrocytes against oxidative stress: A preliminary in vitro investigation. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39 (4), 312-314.
- Ali, A. T., Chowdhury, M. N., Al Humayyd, M. S. 1991. Inhibitory effect of natural honey on Helicobacter pylori. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*, 12 (3), 139-143.
- Al-Jabri, A. A. 2005. Honey, milk and antibiotics. *African Journal of Biotechnology*, 4 (13).
- Allsop, K. A., Miller, J. B. 1996. Honey revisited: a reappraisal of honey in pre-industrial diets. *British Journal of Nutrition*, 75 (4), 513-520.
- Al-Mamary, M., Al-Meeri, A., Al-Habori, M. 2002. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition research*, 22 (9), 1041-1047.
- Almasaudi, S. B., Al-Nahari, A. A., El Sayed, M., Barbour, E., Al Muhayawi, S. M., Al-Jaouni, S., Harakeh, S. 2017. Antimicrobial effect of different types of honey on Staphylococcus aureus. *Saudi journal of biological sciences*, 24 (6), 1255-1261.
- Alnaqdy, A., Al-Jabri, A., Al Mahrooqi, Z., Nzeako, B., Nsanze, H. 2005. Inhibition effect of honey on the adherence of Salmonella to intestinal epithelial cells in vitro. *International journal of food microbiology*, 103 (3), 347-351.
- Alvarez-Suarez, J. M., Tulipani, S., Romandini, S., Bertoli, E., Battino, M. 2010. Contribution of honey in nutrition and human health: a review. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 3 (1), 15-23.
- Alvarez-Suarez, J. M., Gasparri, M., Forbes-Hernández, T. Y., Mazzoni, L., Giampieri, F. 2014. The composition and biological activity of honey: a focus on Manuka honey. *Foods*, 3 (3), 420-432.
- Alves, A., Ramos, A., Gonçalves, M. M., Bernardo, M., Mendes, B. 2013. Antioxidant activity, quality parameters and mineral content of Portuguese monofloral honeys. *Journal of Food Composition and Analysis*, 30 (2), 130-138.
- Al-Waili, N. S., Al-Waili, T. N., Al-Waili, A. N., Saloom, K. S. 2006. Influence of natural honey on biochemical and hematological variables in AIDS: a case study. *The Scientific World Journal*, 6, 1985-1989.
- 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 (1), 100-107.
- Al-Waili, N. S., Haq, A. 2004. Effect of honey on antibody production against thymus-dependent and thymus-independent antigens in primary and secondary immune responses. *Journal of medicinal food*, 7(4), 491-494.
- Al-Waili, N. S., Boni, N. S. 2003. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. *Journal of medicinal food*, 6 (2), 129-133.
- American Diabetes Association (ADA), 2004. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27(Supplement 1), 5-10.
- Anonymous, 1994. Ayurveda Aushadha Sangraha. Part 2. Volume, 1. Sri Lanka: Maharagama.
- Asadi-Pooya, A. A., Pnjehshahin, M. R., Beheshti, S. 2003. The antimycobacterial effect of honey: an in vitro study. *Rivista di biologia*, 96 (3), 491-495.
- Attanzio, A., Tesoriere, L., Allegra, M., Livrea, M. A. 2016. Monofloral honeys by Sicilian black honeybee (*Apis mellifera* ssp. *sicula*) have high reducing power and antioxidant capacity. *Heliyon*, 2 (11), e00193.
- Bansal, V., Medhi, B., Pandhi, P. 2005. Honey a remedy rediscovered and its therapeutic utility. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, 3 (3), 305-309.
- Becerril-Sánchez, A. L., Quintero-Salazar, B., Dublán-García, O., Escalona-Buendía, H. B. 2021. Phenolic compounds in honey and their relationship with antioxidant activity, botanical origin, and color. *Antioxidants*, 10 (11), 1700.

- Bendich, A. 2010. Nutrition and health: Bioactive Compounds and Cancer. Humanna Press, Totowa.
- Beretta, G., Granata, P., Ferrero, M., Orioli, M., Facino, R. M. 2005. Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 533 (2), 185-191.
- Berger, M. M. 2005. Can oxidative damage be treated nutritionally?. *Clinical nutrition*, 24 (2), 172-183.
- Bilsel, Y., Bugra, D., Yamaner, S., Bulut, T., Cevikbas, U., Turkoglu, U. J. D. S. 2002. Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Digestive Surgery*, 19 (4), 306-312.
- Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P. 2008. Honey for nutrition and health: a review. *Journal of the American college of Nutrition*, 27 (6), 677-689.
- Burlando, B., Cornara, L. 2013. Honey in dermatology and skin care: A review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12(4):306-313.
- Carter, D. A., Blair, S. E., Cokcetin, N. N., Bouzo, D., Brooks, P., Schothauer, R., Harry, E. J. 2016. Therapeutic manuka honey: no longer so alternative. *Frontiers in microbiology*, 7, 569.
- Carter, D. A., Blair, S.E., Irish, J. 2010. An Investigation into the Therapeutic Properties of Honey: Rural Industries Research and Development Corporation, Sydney.
- Chib, A., Gupta, N., Bhat, A., Anjum, N., Yadav, G. 2020. Role of antioxidants in food. *Int. J. Chem. Stud*, 8, 2354-2361.
- Chowdhury, M. M. 1999. Honey: is it worth rubbing it in?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(12), 663-663.
- Cornara, L., M. Biagi, Xiao, J., Burlando, B. 2017. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 412.
- Coronado, M., Vega y León, S., Gutiérrez, R., Vázquez, M., Radilla, C. 2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Revista chilena de nutrición*, 42 (2), 206-212.
- Creus, E. G. 2004. Compuestos fenólicos. *Offarm*, 23 (6), 80-84.
- Džugan, M., Tomczyk, M., Sowa, P., Grabek-Lejko, D. 2018. Antioxidant activity as biomarker of honey variety. *Molecules*, 23 (8), 2069.
- Emsen, I. M. 2007. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: medical honey application. *Burns*, 33 (6), 782-787.
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Ab Wahab, M. S. 2012. Honey-a novel antidiabetic agent. *International journal of biological sciences*, 8 (6), 913.
- Eteraf-Oskouei, T., Najafi, M. 2013. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16 (6), 731.
- Etzold, E., Lichtenberg-Kraag, B. 2008. Determination of the botanical origin of honey by Fourier-transformed infrared spectroscopy: an approach for routine analysis. *European Food Research and Technology*, 227(2), 579-586.
- Ezz El-Arab, A. M., Girgis, S. M., Hegazy, E. M., El-Khalek, A., Azzat, B. 2006. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6 (1), 1-13.
- Fahim, H., Dasti, J. I., Ali, I., Ahmed, S., Nadeem, M. 2014. Physico-chemical analysis and antimicrobial potential of *Apis dorsata*, *Apis mellifera* and *Ziziphus jujube* honey samples from Pakistan. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4 (8), 633-641.
- Fauzi, A. N., Norazmi, M. N., Yaacob, N. S. 2011. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (4), 871-878.
- Ferreira, R. D. S., Mendonca, L. A. B. M., Ribeiro, C. F. A., Calcas, N. C., Guimaraes, R. D. C. A., Nascimento, V. A. D., Franco, O. L. 2022. Relationship between intestinal microbiota, diet and biological systems: an integrated view. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62 (5), 1166-1186.
- Frankel, S., Robinson, G. E., Berenbaum, M. R. 1998. Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys. *Journal of Apicultural Research*, 37 (1), 27-31.
- Fresco, P., Borges, F. Diniz, C. 2006. Marques, M New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols. *Med Res Rev*, 26: 747-766.
- Gethin, G. T., Cowman, S., Conroy, R. M. 2008. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *Int Wound J*, 5: 185-194.
- Gheldof, N., Wang, X. H., Engeseth, N. J. 2002. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50 (21), 5870-5877.

- Gutiérrez-Grijalva, E. P. Castillo, R. 2016. Review: Dietary phenolic compounds, health benefits and bioaccessibility Review: dietary phenolic compounds, health benefits and bioaccessibility. v. 66, p.
- Güleç, M. 2007. Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki Bazı İllerden Toplanan Bal Örneklerinde Metal Düzeylerinin Belirlenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye.
- Hadjmohammadi, M.R., Nazari, S.S. 2010. Separation optimization of quercetin, hesperetin and chrysin in honey by micellar liquid chromatography and experimental design. *J. Sep Sci* 33: 3144-3151.
- Hashemipour, M. A., Tavakolineghad, Z., Arabzadeh, S. A., Iranmanesh, Z., Nassab, S. A. 2014. Antiviral Activities of Honey, Royal Jelly, and Acyclovir Against HSV-1. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 26 (2), 47-54.
- Hassanein, S. M., Gebreel, H. M., Hassan, A. A. 2010. Honey Compared with Some Antibiotics against Bacteria Isolated From Burn-wound Infections of Patients in Ain Shams University Hospital. *Journal of American Science*, 6: 301-320.
- Hegazi, A. G., El-Hady, A., Faten, K. 2009. Influence of honey on the suppression of human low density lipoprotein (LDL) peroxidation (in vitro). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6 (1), 113-121.
- Israili, Z. H. 2014. Antimicrobial properties of honey. *American Journal of Therapeutics*, 21(4): 304-323.
- Jaganathan, S. K. 2009. Honey constituents and their apoptotic effect in colon cancer cells. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1(2):29-36.
- Jeffrey, A. E., Echazarreta, C. M. 1996. Medical uses of honey. *Rev Biomed*, 7 (1), 43-49.
- Julianti, E., Rajah, K. K., Fidrianny, I. 2017. Antibacterial activity of ethanolic extract of cinnamon bark, honey, and their combination effects against acne-causing bacteria. *Scientia Pharmaceutica*, 85 (2):19.
- Kahraman, T., Buyukunal, S. K., Vural, A., Altunatmaz, S. S. 2010. Physico-chemical properties in honey from different regions of Turkey. *Food chemistry*, 123 (1), 41-44.
- Khalil, M., Sulaiman, S., Boukraa, L. 2010. Antioxidant Properties of Honey and Its Role in Preventing Health Disorder. *The Open Nutraceuticals Journal* 3: 6-16.
- Khan, R. U., Naz, S., Abudabos, A. M. 2017. Towards a better understanding of the therapeutic applications and corresponding mechanisms of action of honey. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(36), 27755-27766.
- Kim, S., Hong, I., Woo, S., Jang, H., Pak, S., Han, S. 2017. Isolation of abscisic acid from Korean acacia honey with anti-*Helicobacter pylori* activity. *Pharmacognosy Magazine*, 13 (Suppl 2), S170.
- Krell, R. 1996. Value added products from beekeeping. Rome: FAO.
- Krpan, M., Marković, K., Šarić, G., Skoko, B., Hruškar, M., Vahčić, N. 2009. Antioxidant activities and total phenolics of acacia honey. *Czech journal of food sciences*, 27(Special Issue 1), Antioxidant-Activities.
- Küçük, M., Kolaylı, S., Karaoğlu, Ş., Ulusoy, E., Baltacı, C., Candan, F. 2007. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food chemistry*, 100 (2), 526-534.
- Lee, Y. J., Kuo, H. C., Chu, C. Y., Wang, C. J., Lin, W. C., Tseng, T. H. 2003. Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. *Biochemical pharmacology*, 66(12), 2281-2289.
- Liyanage, D., Mawatha, B. 2017. Health benefits and traditional uses of honey: A review. *J. Apith*, 2 (1), 9-14.
- Majtan, J., 2014. Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22 (2):187-192.
- Medhi, B., Puri, A., Upadhyay, S., Kaman, L. 2008. Topical application of honey in the treatment of wound healing: a metaanalysis. *JK Sci*, 10 (4), 166-169.
- Mesaik, M. A., Dastagir, N., Uddin, N., Rehman, K., Azim, M. K. 2015. Characterization of immunomodulatory activities of honey glycoproteins and glycopeptides. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63 (1), 177-184.
- Minatel, I. O., Borges, C. V., Ferreira, M. I., Gomez, H. A. G., Chen, C. Y. O., Lima, G. P. P. 2017. Phenolic compounds: Functional properties, impact of processing and bioavailability. *Phenolic Compd. Biol. Act*, 8, 1-24.
- Mirzoeva, O. K., Calder, P. C. 1996. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Fatty Acids*, 55:441-449.
- Mohammed, H. A., Al-Lenjawi, B., Mendoza, D. 2018. Seborrheic dermatitis treatment with natural honey. *Wounds*, 5 (2).
- Mohapatra, D. P., Thakur, V., Brar, S. K. 2011. Antibacterial efficacy of raw and processed honey. *Biotechnology Research International*, 1-6.
- Molan, P. C. 1998. A brief review of the use of honey as a clinical dressing. *Aust J Wound Mange*, 6:148-158.

- Molan, P. C. 1999. Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine. *Bee World*, 80:80–92.
- Molan, P., Rhodes, T. 2015. Honey: A biologic wound dressing. *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice*, 27 (6): 141-151.
- Nasuti, C., Gabbianelli, R., Falcioni, G., Cantalamessa, F. 2006. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nutrition Research*, 26(3), 130-137.
- Nugent, K. 2019. Oxidative Stress. *Southwest Respir. Crit. Care Chron.*, 7, 1-3.
- Nweze, A. J., Olovo, C. V., Nweze, E. I., John, O. O., Paul, C. 2020. Therapeutic properties of honey. *Honey Anal. New Adv. Chall*, 332, 1-21.
- Nweze, J. A., Okafor, J. I., Nweze, E. I., Nweze, J. E. 2016. Comparison of antimicrobial potential of honey samples from *Apis mellifera* and two stingless bees from Nsukka, Nigeria. *Journal of Pharmacognosy and Natural Products*, 2 (4), 1-7.
- Nzeako, B. C., Al-Namaani, F. 2006. The antibacterial activity of honey on helicobacter pylori. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 6 (2): 71-76.
- Oryan, A., Alemzadeh, E., Moshiri, A. 2016. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of tissue viability*, 25 (2), 98-118.
- Osato, M. S., Reddy, S. G., Graham, D. Y. 1999. Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Digestive diseases and sciences*, 44 (3), 462-464.
- Palma, J. M., Seiquer, I. 2020. To be or not to be... an antioxidant? That is the question. *Antioxidants*, 9 (12), 1234.
- Pauliuc, D., Dranca, F., Oroian, M. 2020. Antioxidant activity, total phenolic content, individual phenolics and physicochemical parameters suitability for Romanian honey authentication. *Foods*, 9 (3), 306.
- Peñarrieta, J. M., Tejada, L., Mollinedo, P., Vila, J. L., Bravo, J. A. 2014. Compuestos fenólicos y su presencia en alimentos. *Revista Boliviana de Química*, 31 (2), 68-81.
- Pentoś, K., Łuczyccka, D., Oszmiański, J., Lachowicz, S., Pasternak, G. 2020. Polish honey as a source of antioxidants—a comparison with Manuka honey. *Journal of Apicultural Research*, 59 (5), 939-945.
- Pichichero, E., Cicconi, R., Mattei, M., Muzi, M. G., Canini, A. 2010. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *International journal of oncology*, 37 (4), 973-981.
- Ransome, H. M. 1937. "The Sacred Bee in Ancient Times and Folklore". London: George Allen & Unwin, 19-41 pp.
- Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., Gan, S. H. 2016. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26, 657-664.
- Rindt, I. K., Niculae, M., Brudaşcă, F. 2007. Antibacterial activity of honey and propolis *Mellifera* against *Staphylococcus aureus*. *Lucr Stiint: Univ Stiint Agric a Banat Timisoara Med Vet*.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F. 2017. Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy Research*, 9 (2):121-127.
- Semprini, A., Singer, J., Braithwaite, I., Shortt, N., Thayabaran, D., McConnell, M., Beasley, R. 2019. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: a randomised controlled trial. *BMJ open*, 9(5), e026201.
- Simon, A., Traynor, K., Santos, K., Blaser, G., Bode, U., Molan, P. 2009. Medical honey for wound care-still the 'latest resort'? *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 6 (2), 165-173.
- Šimúth, J., Bíliková, K., Kováčová, E., Kuzmová, Z., Schroder, W. 2004. Immunochemical approach to detection of adulteration in honey: physiologically active royal jelly protein stimulating TNF- α release is a regular component of honey. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52 (8), 2154-2158.
- Storz, G., Imlay, J. A. 1999. Oxidative stress. *Cur Opin Microbiol*, 2:188–194.
- Subrahmanyam, M. 1991. Topical application of honey in treatment of burns. *Br. J. Surg*, 78: 497-498.
- Swellam, T., Miyanağa, N., Onozawa, M., Hattori, K., Kawai, K., Shimazui, T., Akaza, H. 2003. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *International journal of urology*, 10(4), 213-219.
- Tang, J. S., Compton, B. J., Marshall, A., Anderson, R., Li, Y., van der Woude, H., Gasser, O. 2020. Mānuka honey-derived methylglyoxal enhances microbial sensing by mucosal-associated invariant T cells. *Food & function*, 11 (7), 5782-5787.
- Tantawy, M. 2020. Efficacy of Natural Honey Treatment in Patients With Novel Coronavirus. *ClinicalTrials.gov*.
- Telles, S., Puthige, R., Visweswaraiyah, N. K. 2007. An Ayurvedic basis for using honey to treat herpes. *Med Sci Monit*, 13:LE, 17-17.

- Thomsen, S. F. 2014. Atopic dermatitis: Natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*, 1-7.
- Tomasin, R., Cintra Gomes-Marcondes, M. C. 2011. Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytotherapy Research*, 25 (4):619-623.
- Tonks, A. J., Cooper, R. A., Jones, K. P., Blair, S., Parton, J., Tonks, A. 2003. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*, 21 (5), 242-247.
- Tonks, A., Cooper, R. A., Price, A. J., Molan, P. C., Jones, K. P. 2001. Stimulation of TNF- α release in monocytes by honey. *Cytokine*, 14 (4), 240-242.
- Tosi, E., Martinet, R., Ortega, M., Lucero, H. A., Ré, E. 2008. Honey diastase activity modified by heating. *Food chemistry*, 106(3), 883-887.
- Tsiapara, A. V., Jaakkola, M., Chinou, I., Graikou, K., Tolonen, T., Virtanen, V., Moutsatsou, P. 2009. Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: Profile analysis of extracts. *Food Chemistry*, 116 (3), 702-708.
- Turkmen, N., Sari, F., Poyrazoglu, E. S., Velioglu, Y. S. 2006. Effects of prolonged heating on antioxidant activity and colour of honey. *Food Chemistry*, 95 (4), 653-657.
- Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği, 2020. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/04/20200422-13>. Erişim Tarihi:15.02.2022
- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., Ölçal, S., Johansson, C., Üçer, M., Tamer, Ş. 1995. Biological activities of a Turkish medicinal plant, *Prangos platychaena*. *Journal of ethnopharmacology*, 45 (3), 193-197.
- Valko, M., Rhodes, C. J. B., Moncol, J., Izakovic, M. M., Mazur, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160 (1), 1-40.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Álvarez, J. A. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 73 (9), R117-R124.
- Yusuf, W. N. W., Mohammad, W. M. Z. W., Gan, S. H., Mustafa, M., Abd Aziz, C. B., Sulaiman, S. A. 2019. Tualang honey ameliorates viral load, CD4 counts and improves quality of life in asymptomatic human immunodeficiency virus infected patients. *Journal of traditional and complementary medicine*, 9 (4), 249-256.
- White, J. W. 1979. Composition of honey. In: Crane E, editor. *Honey: A Comprehensive Survey*, London: Heinemann. p.157–192.
- White, J.W. 1975. *The hive and the honeybee*. Dadant & Sons Inc., Illinois.
- Woo, K. J., Jeong, Y. J., Inoue, H., Park, J. W., Kwon, T. K. 2005. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Lett* 579: 705-711.
- Yan, X., Murphy, B. T., Hammond, G. B., Vinson, J. A., & Neto, C. C. (2002). Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 50 (21), 5844-5849.
- Zumla, A., Lulat, A. 1989. Honey-a remedy rediscovered. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82 (7), 384-385.