

BALIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Effect of Honey on Wound Healing

Ayşe TOPAL HANÇER (0000-0002-5105-6405), Pınar YILMAZ (0000-0002-4696-8776)

ÖZET

Bal, yüzyıllar boyunca Çin, Mısır, Rum, Asur ve Roma gibi çeşitli medeniyetler tarafından çeşitli yaraları ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Ancak zaman içinde antibiyotik bulunması ile balın tedavi amaçlı kullanımı azalmıştır. Son zamanlarda, mikrobik patojenlerde antibiyotik direncinin ortaya çıkması ile alternatif tedavi seçeneği olarak bal pansumanlarının etkisi araştırılmış. Teknolojinin gelişimi ile balın antibakteriyel ve iyileştirici etki mekanizmaları da yavaş yavaş anlaşılmağa başlanmıştır. Literatürde balın; antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliği nedeniyle, bağışıklık sistemini güçlendirici etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu özelliklerinin yanı sıra balın içeriğindeki protein, glikoz çeşitli vitamin ve mineraller sayesinde yara iyileşmesi üzerinde de olumlu etkileri olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca balın, debridman eylemini uyarıcı, sahip olduğu osmotik etki, asiditesi, enzimatik reaksiyon sonucunda oluşturduğu hidrojen peroksit ve nitrik oksit oluşumunu uyarma özellikleri sayesinde, yara yenilenmesine önemli ölçüde katkıda sağladığı vurgulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, diğer yara iyileştirme yöntemlerinin başarısız olduğu yaralarda ve farklı yara tipleri üzerinde, balın etkili olduğu kanıtlanmıştır. Uygun pansuman ve yara bakımı iyileşmeyi desteklemede oldukça önemlidir. Bu nedenle yara bakımının primer sorumlusu olan sağlık profesyonellerinin alternatif tedavi seçeneği olarak bal pansumanı uygulaması ve etkileri konusunda bilgi sahibi olmaları oldukça önemlidir. Sonuç olarak bu derleme güncel çalışmalar ışığında balın yara iyileşmesi üzerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi ve bal pansumanlarının yara iyileşmesinde tedavi seçeneği olarak kullanımını artırmak amacı ile yapıldı.

Anahtar Sözcükler: *Bal pansumanı; Yara iyileşmesi; Balın etkileri; Antiinflamatuvar*

ABSTRACT

Honey has been used by various civilizations such as China, Egypt, Greece, Assyria and Rome for centuries to treat various injuries and diseases. However, over time, the discovery of antibiotics reduced the use of honey for therapeutic purposes. Recently, the effect of honey dressings as an alternative treatment option has been investigated with the emergence of antibiotic resistance in microbial pathogens. With the development of technology, the antibacterial and healing action mechanisms of honey have begun to be understood gradually. Honey in literature; antimicrobial, antiinflammatory and antioxidant properties, it is indicated that it has an immune system strengthening effect. In addition to these properties, it has been found that the protein, glucose, and other vitamins and minerals in the content of honey, have positive effects on wound healing and accelerate wound healing. It is also emphasized that honey provides significant contribution to wound renewal by stimulating debridement, osmotic action, acidity, stimulating the formation of hydrogen peroxide and nitric oxide, which is the result of the enzymatic reaction. Studies have proven that honey is effective on different wound types and that other wound healing methods have failed.

Proper dressing and wound care are very important in supporting healing. For this reason, it is very important that health professionals who are primary responsibility of wound care have knowledge about the application and effects of honey dressing as an alternative treatment option.

In conclusion, this review is aimed at examining how honey affects wound healing in current studies and to increase the use of honey dressings as a treatment option in wound healing.

Keywords: *Honey dressing; Wound healing; Effects of honey; Antiinflammatory*

Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği
Anabilim Dalı, Sivas

Ayşe TOPAL HANÇER, Araş. Gör.
Pınar YILMAZ, Araş. Gör.

İletişim:

Araş. Gör. Ayşe TOPAL HANÇER,
Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı, Sivas
Tel: 05074808266
e-mail:
ays-topal@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 28.02.2018
Kabul tarihi/Accepted: 19.09.2018
DOI: 10.16919/bozoktip.399768

Bozok Tıp Derg 2019;9(1):152-59
Bozok Med J 2019;9(1):152-59

GİRİŞ

Bal, arılar tarafından çeşitli çiçek nektarlarından sentezlenen bir maddedir. Balın içeriğinde başlıca karbonhidrat ve su olmak üzere çeşitli oranlarda mineral, protein, serbest amino asit, enzim ve çeşitli vitaminlerden (A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, E) oluşan 200 madde bulunmaktadır (1,2,3). Bal içeriğindeki bu maddeler sayesinde yaklaşık 60 bakteri türünde inhibitör etki oluşturduğu bildirilmektedir (4). Yara iyileşmesinde bal; anti-mikrobiyal bir ajan, otolitik debridman artırıcı, yara iyileşmesini hızlandırıcı, ağrı, ödem ve eksuda birikimini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösteren bir madde olarak tanımlanmaktadır (5,6,7,8). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda balın anti-kanser özelliği ile meme, servikal (9) ve prostat kanserlerine (10) karşı da koruyucu etki sağladığı belirlenmiştir.

Bu nedenle bu çalışma, balın yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek ve sağlık profesyonellerini bal pansumanı konusunda bilgilendirmek amacı ile güncel literatür doğrultusunda derleme türünde yapıldı. Çalışmada balın tarihçesi, yara iyileşme evreleri ve balın bu evrelere etkisi değerlendirildi.

BALIN TARİH İÇERİSİNDE TIBBİ AMAÇLI KULLANIMI

Bal, tarih boyunca tıbbi uygulamaların pek çoğunda bir ilaç olarak yer almıştır (11). Sümer ve Mısırlı hekimler tarafından M.Ö. 2000 yıllarında bal açık ve kapalı yaraların tedavisinde kullanılmıştır. Yahudi, Hıristiyan ve İslam geleneklerinde balın, ruhu ve zihni canlandırdığına ve tanrının armağanı olduğuna inanılmıştır. İslam dininin kutsal kitabı olan Kur'an-ı Kerim'de (16:69) bal "İnsanlar için şifa olan değişik renklerde bulunan bir içecek" olarak tanımlanır (12,13). Ayrıca literatürde Çin, Hint, Yunan ve Roma medeniyetlerin de balı tedavi amaçlı kullandıklarını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (12).

Avicenna ismiyle bilinen Müslüman hekim İbn-i Sina (980-1037) dünyaca bilinen "Tıp Kanunu – el-Kanun fit-Tıb" adlı tıp kitabında, içeriğinde bal bulunan onlarca reçete yazmış ve özellikle "tapitma" adıyla bilinen bal ve un macunu karışımını yara sargısı olarak kullanmıştır (12). "Modern tıbbın babası" olarak bilinen Yunan

hekim Hipokrat ise; ateş, ağrı ve yara tedavisinde bal karışımları kullanmıştır (13). 1892 yılında Hollandalı bilim adamı Van Ketel tarafından ilk kez balın antimikrobiyal özelliğinden bahsedilmiştir. Birinci Dünya Savaşı'nda (1914-1918) Rus ve Çin askerleri savaş yaralarının tedavisinde yaygın olarak bal sargıları kullanmışlardır. Yirminci yüzyılın ortalarında ise Avrupa ve ABD' de enfekte yaraların tedavisinde ilk kez balın etkinliğinden bahsedilmiştir (13). Ancak daha sonraki yıllarda antibiyotik uygulamalarının artışı ile tıpta bal uygulamaları azalmıştır. Son yıllarda ise bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi ve alternatif tıbbın gelişimi ile bal tedavisi tıbbi uygulamalarda ve araştırmalarda oldukça ilgi uyandırmaktadır (14).

YARA İYİLEŞME EVRELERİ

Yara; travmalar, cerrahi işlemler, basınç, venöz staz veya diabetes mellitus gibi kronik hastalık durumlarından sonra ortaya çıkan, doku bütünlüğünün bozulması durumu olarak tanımlanmaktadır (11,15). Yara iyileşmesi; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon olmak üzere dört aşamalı kompleks bir süreçtir.

Hemostaz aşamasında; kanamayı durdurmak amacı ile trombosit agregasyonu ve fibrinden zengin bir plak olumu gerçekleşir (16). Bu aşamada oluşan trombositler, yara iyileşmesinin diğer aşamaları için gerekli olan; transforming growth factor (TGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımını uyarır (17,18). Ayrıca trombositler, makrofajları ve fibroblastları aktive eden ve bunların yara alanına göçünü sağlayan Platelet-derived growth factor (PDGF)'ün salgılanmasını uyarırlar (18). Bu büyüme faktörleri yara iyileşmesini hızlandıran bir etkiye sahiptir.

İkinci aşama olan inflamasyon aşamasında ise dokulardan salınan histamin, prostaglandin, nitrik oksit gibi maddeler vazodilatasyon sağlayarak yara alanına kan akımını artırır. Böylece trombositlerin ve büyüme faktörlerinin oluşturduğu kemotaksis sayesinde yara alanına monosit ve nötrofillerin göçü gerçekleşir. Monositler dokuya geçerek aktive olur ve makrofajlara dönüşür. Makrofajlar yara iyileşmesinde; hücre atıklarının fagositozunu, sitokinlerin salınmasını,

kapiller geçirgenliğin artırmasını, anjiyogenezisi ve epitelizasyonun uyarılmasını sağlar (19). Yapılan bir çalışmada vücudunda yeterince makrofaj üretilmeyen hastalarda yara iyileşmesinde gecikmeler olduğu görülmüştür (11). Diğer bir çalışmada da makrofaj transfüzyonunun yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir (20). Sitokinler, bazal membran bileşenlerinin üretimini uyarmak, dehidrasyonu önlemek ve inflamasyon ve granülasyon dokusunun oluşumunu arttırmak gibi çeşitli yollarla yara iyileşmesine katkı sağlar (11). Temelde yara iyileşmesi; bu olaylar arasındaki etkileşimin bir sonucudur.

Yaralanmadan kısa bir süre sonra hasarlı dokuda yeniden epitelizasyon başlar ve bu aşama proliferasyon aşaması olarak adlandırılır. Proliferasyon aşaması; anjiyogenezis, granülasyon, epitelizasyon ve kontraksiyon olmak üzere 4 alt aşamada gerçekleşir. Makrofajlardan salınan fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombositlerden salınan VEGF büyüme faktörleri ve sitokinler anjiyogenezis oluşumunu uyarır. Anjiyogenezis, yeni damar oluşum sürecidir. Yaralanmış alanda fibroblastlar ve diğer epidermal hücreler 1-2 gün sonra çoğalmaya başlar. Yaralanmadan sonraki 4. günde kollajen sentezi gerçekleşir ve yeni granülasyon dokusu yara alanını örtmeye başlar. Kollajen sentezi için demir, oksijen ve askorbik asit, kollajenin güçlenmesi için ise aminoasitlere (prolin ve lizin) ihtiyaç vardır. Granüler görümlü yeni stromada çok sayıda yeni kılcal damar oluşur. Böylece oluşan yeni granüler dokunun kanlanması sağlanır. EGF ve TGF gibi büyüme faktörleri yaranın kenarlarındaki zarar görmemiş deriden ve bazal membranda bulunan stratum basale'den keratinositlerin göçü için kemotaktik uyarı sağlar. Keratinositler yara alanının kapanmasına katkı sağlar. Yara bölgesinde epitel hücreler rejenerer olur ve yaranın üzerini örterek onu çevreden gelebilecek etkilerden korurken, elektrolit, sıvı kaybını ve bakterilerin girişini engeller. Epitelizasyon gelişimi için nemli ortama ihtiyaç vardır. Epitelizasyonla birlikte yara alanında dıştan merkeze doğru kontraksiyon başlar (11,21). Böylece yara kenarları birbirine yaklaşarak kapanır.

Matürasyon yara iyileşmesinin son aşamasıdır. Yaralanmadan 21 gün sonra başlar, ortalama bir ya da iki yıl kadar devam eder. Bu aşamada kollajen sentezi

devam etmekle birlikte, yıkımı da başlar. Dokuda gerekenden fazla kollajen birikimini engellemek için nötrofiller ve makrofajlardan kollajenaz enzimi salgılanır. Bu enzim kollajeni yıkarak daha az yer kaplayıcı ve kolay şekil alıcı hale getirir. Bu aşamada kollajenin yeniden şekillenmesinde bir sorun olursa kontraktür, adhezyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (21).

BALIN YARA İYİLEŞMESİNDE TERÖPATİK ETKİLERİ Balın antibakteriyel aktivitesi

Bal, yüzyıllar boyunca iyileştirici özellikleri nedeniyle kullanılmış ve yara iyileşmesinde umut verici sonuçları olduğu vurgulanmıştır (7,22,23).

Yara iyileşmesi için hasarlı alanın sağlıklı bir çevreye ihtiyacı vardır, böylece yara normal bir iyileşme sürecinde ve minimum skar ile iyileşir. Yara iyileşme süreci patofizyolojik nedenlerden ve mikroorganizmalardan etkilenebilir. Bu nedenle yara alanında normal iyileşme sürecini sürdürebilmek için herhangi bir mikrobik inflamasyondan hasar görmüş dokuları sterilize etmek gerekir. Çünkü yarada infeksiyon gelişmesi, yara iyileşmesini geciktiren veya inhibe eden önemli bir sorundur. Yapılan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas*'ın inflamasyonlarının bacak ülserinde uygulanan deri greftlerinin başarısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (24). Buna ek olarak antibiyotiğe dirençli bakterilerin yaygın gelişimi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olan önemli bir sorundur. Yapılan bir çalışmada (11), antibiyotiklere dirençli bakterilerin bulunduğu enfekte yaralarda, alternatif tedavi olarak hem yaraları hem de inflamasyonları tedavi etmek için balın kullanılabileceği bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada enfekte olmuş yaralarda bal pansumanı kullanılması ile yara alanının 3-10 gün içinde sterilize edildiğini bildirmiştir (25). Al-Waili ve Salom (1999) tarafından yapılan çalışmada postoperatif sezaryen sonrası gelişen yara inflamasyonlarının tedavisinde normal salinle yıkanan bal pansumanı uygulanmıştır. Çalışma sonucunda bal pansumanı uygulanan hastalarda iyileşme süresi ve bakteriyel inflamasyonun hızlı bir şekilde yok olduğu, yara açılmasının engellendiği, minimal skar geliştiği ve hastanede kalış sürelerinin azaldığı belirlenmiştir (26).

Balın yara iyileşmesindeki antibakteriyel aktivitesi, sahip olduğu osmotik etkiye, asiditesine, enzimatik reaksiyon sonucu oluşan hidrojen peroksit ve nitrik oksit oluşumuna ve prostaglandin seviyesini azaltıcı etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

1. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, hastanelerde tıbbi ekipmanların dezenfekte edilmesi ve sterilizasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrojen peroksit (H₂O₂) antiseptik özelliği sayesinde yara alanında inflamasyonu önleyerek yara iyileşme sürecini hızlandırır. Yüksek konsantrasyonda uygulanan hidrojen peroksit, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas türü ve Bacillus sporları da dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı bakterisidal etki göstermektedir (27). Hidrojen peroksit bakterisidal etkisini bakteri hücrelerinde yer alan membran tabakalarında, proteinlerde, enzimlerde ve DNA'da geri dönüşsüz hasarlar bırakarak gösterir (27).

Makrofajlar anjiogenezis oluşumunu uyaran VEGF büyüme faktörü salınımını artırır (28,29). Hidrojen peroksit ise makrofajların bu etkisinde artış sağlar. Hidrojen peroksit antimikrobiyal aktiviteye ek olarak, fibroblast proliferasyonunu, anjiogenezis uyarılmasını ve iskemik ülserlerde kan akımını artırır (30,31,32).

Baldaki en önemli antibakteriyel aktivitenin, enzimatik reaksiyon sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit olduğu düşünülmektedir. Bal oluşum sürecinde arıların hipofarengal bezlerinden glukozoksidaz enzimi nektar içine salgılanır ve enzimatik reaksiyon gerçekleşir (33). Bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit ve asidite (Glukoz + H₂O + O₂Glukonik asit + H₂O₂) balın korunmasını sağlar. Ortaya çıkan hidrojen peroksit sadece balın olgunlaşması süresince sterilize edici bir ajan olarak etki gösterir. Bal sulandırıldığında hidrojen peroksit düzeyinde bir artış görülmektedir (34). Balın sulandırılmasıyla birlikte enzimatik aktivite artar, böylece antibakteriyel etkiye sahip, ancak dokulara zarar vermeyecek düzeyde, yavaşça serbest bırakılan antiseptik bir solüsyon ortaya çıkmaktadır (35).

Ayrıca bal içinde bulunan askorbik asit ve hidrojen peroksit karışımı gram negatif bakteriler üzerinde

oldukça etkilidir. Yapılan bir çalışmada (36), tüm Kanada ballarının, Escherichiacoli ve Bacillus subtilis inflamasyonlarına karşı antibakteriyel aktivite sergilediğini ve bu antibakteriyel aktivitelerin ballarda oluşan hidrojen peroksit ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

2. Osmotik etki

Yüksek osmolarite bakteri gelişimini ve çoğalmasını önleyen önemli bir etken olarak görülmektedir (11,29). Bal, şeker oranı oldukça yüksek ancak su oranı az olan bir solüsyondur. Şeker molekülleri su moleküllerini bağlayarak ortamda bakterilerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan su miktarının azalmasına neden olur (37,38). Bu nedenle osmolaritesi yüksek ballar bakterilerin büyümesini önlediği ve iyileşmeyi teşvik ettiği için inflamasyonların tedavisinde etkilidir.

3. Asidite

Kronik iyileşmeyen yaralarda artmış alkali bir ortam vardır ve birçok bakteri düşük pH' da yaşamını sürdüremezken alkali ortamda kolayca çoğalabilmektedir. Bal tipik olarak asidik (pH:3.2-4.5) yapıdadır (29). Balın asit yapısı sayesinde makrofajların bakteri fagositozite etme özelliği artar (11). Ayrıca balın asidik yapısı, ortamdaki pH düzeyinin düşmesini sağlayarak, yarada proteaz (protein yıkımından sorumlu enzim) aktivitesini azaltır ve fibroblast aktivitesini, oksijen salınımını artırarak yara iyileşmesine katkı sağlar (31,39). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yanık yaralarına farklı pH'larda topikal çözeltiler uygulanmış ve yara iyileşmesi gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda pH:3.5 olan solüsyonla tedavi edilen yanıklarda epitelizasyon, diğer pH seviyelerinde uygulanan solüsyon tedavilerine oranla anlamlı derecede daha hızlı olduğu ve yara bölgesindeki pH'ın düşmesinin yara iyileşmesini hızlandıracağını belirlenmiştir (40).

4. Nitrik oksit

Yara iyileşmesinde yer alan, trombosit, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve epitel hücreleri gibi tüm hücreler nitrik oksit (NO) üretebilir (41). NO vücudumuzda vazodilatasyon yaparak kan akımını artırma, bakterileri yok etme ve immünolojik yanıtı artırma gibi gibi oldukça önemlidir görevleri vardır. Ayrıca solunum sistemi, renal sistem, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi fonksiyonlarını düzenlemede de rol alır (42).

Yapılan çalışmalarda, nitrik oksit; vazodilatasyon (43), antimikrobiyal aktivite (44) ve vasküler geçirgenlik artışı (45) yaparak yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferasyon aşamalarını hızlandırdığı (46) belirlenmiştir. Ayrıca nitrik oksit VEGF ve TGF gibi büyüme faktörlerinin salınımını uyararak anjiyogenezis oluşumunu, inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini, kollojen depolanmasını ve proliferasyonu uyararak yara iyileşmesine katkı sağlar (47). Yapılan bir çalışmada balın içeriğinde nitrik oksit bulunduğu belirlenmiştir (48). Ayrıca bal; idrar, plazma ve tükürük gibi vücut sıvılarında nitrik oksit miktarını artırmaktadır (49). Ancak balın ısıya maruz kalması ve uzun süreli depolanması NO miktarında azalmaya neden olur.

5. Prostaglandinler

Prostaglandinler, inflamasyon ve ağrı mediyatörüdür. Prostaglandinler B ve T lenfosit fonksiyonlarını azaltan; immünoşüpresif olarak kabul edilmektedir. Prostaglandinlerin vücutta antikor üretimi azaltması nedeniyle kanser gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle literatürde prostaglandin sentez inhibitörlerinin tümörlerle mücadelede ve bağışıklığı artırmada etkili olabileceği belirtilmektedir (11,50). AL-Waili (2005) tarafından yapılan bir çalışmada balın plazma prostaglandin konsantrasyonunu düşürdüğü belirlenmiştir (51). Ancak glikoz ve fruktozdan yapılmış suni balın prostaglandin konsantrasyonunda artışa neden olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle yaralar da doğal bal pansumanlarının kullanılması, prostaglandin sentezini inhibe etmede etkili olabilir. Balın prostaglandin konsantrasyonlarını düşürme kabiliyeti, bağışıklığı artırarak, yara iyileşmesinin hızlanmasına katkı verebilir (11)

ÇALIŞMALAR IŞIĞINDA YARA İYİLEŞMESİNDE BAL KULLANIMI

Gülbeteki (2015) tarafından yapılan bir çalışmada (52) tonsillektomi operasyonu yapılan çocuklara uygulanan ballı sütün kanamanın önlenmesinde, ağrının azaltılmasında ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmada doğal bir besin olan bal, oral yolla beslenen, diyabeti ve bal alerjisi olmayan ve tonsillektomi operasyonu geçiren çocuklarda, güvenli bir alternatif tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği belirtilmiştir.

Arılar tarafından üretilen balın özellikle yara iyileşmesinde mucizevi bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Yanık yaralarının tıbbi tedavisinde rutin olarak antibakteriyel özellikte oldukları için gümüş içeren kremler kullanılmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada (53) silver sulfadiazin (gümüş içeren krem) içeren karışımların yara iyileşmesinde gecikmeye neden olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında (7); yanıklarda uygulanan bal ve gümüş pansumanının yara iyileşmesi üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada balın deri üzerinde gümüşün zehirli etkisi olmaksızın antibakteriyel etki sahip olduğu belirtilmiştir. Bu meta-analiz sonucunda balın gümüşe oranla yara iyileşme süresinin kısalmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir. Balın gümüşten daha fazla antibakteriyel özelliğe sahip olduğu ve yanığa bağlı yaraları içeren tüm çalışmalarda, balın yara iyileşmesinde gümüşten daha pozitif bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Brudzynski ve Sjaarda, (2014) tarafından yapılan bir çalışmada (54) da balın antibakteriyel etkisinin ampisiline benzer şekilde olduğu ve E.-Coli bakterilerin dış lipopolisakkarid membranında ve hücre şeklinde değişimine neden olduğu belirlenmiştir. Böylece β-laktama dirençli patajenlerin yok edilmesinde bal kullanımının son derece uygun olduğu bildirilmiştir (54). Diğer çalışma sonuçlarında ise balın antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir. Balın sadece mantar hücrelerinin gelişimini inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda fungal toksin üretimini de azalttığı belirtilmektedir (55,56). Canonico ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada (57) balın *Candida albicans* ajanlarının hücre duvarında yıkıcı etki yaptığı belirlenmiş ve bu ajanların tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.

Kamaruddin ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir çalışmada (12) konvansiyonel tedaviyle iyileşmeyen 102 enfekte yaraya bal pansumanı uygulanmıştır. Çalışma sonucunda incelenen vakalarda, bal pansumanından kaynaklanan alerjik reaksiyon ya da yan etkiye rastlanmamıştır. Ayrıca bal yarayı çok hızlı bir şekilde sterilize etmiş ve balla pansumanının üçüncü haftasında yaralar tamamen bakterilerden arındırılmıştır. Metisilin dirençli *staphylococcus aureus* (MRSA) ve tüm

penisilinlere dirençli staphylococcus aureus'ların yok olduğu bildirilmiştir. Bal yara bölgesindeki ölü dokuda debridman etkisi oluşturarak ölü dokunun hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaşmasını sağlamıştır. Ayrıca yara bölgesindeki rahatsız edici kokunun da kısa zamanda yok olmasını sağlamıştır. Balın yara bölgesindeki ödemi ve ampütasyon gereğini azalttığı belirlenmiştir. Yara alanında hızlı granülasyon doku formasyonu oluşumunu stimüle etmiştir. Ayrıca yara iyileşmesinin yanı sıra kemik dokusunun korunması için de çok uygun nemli ortam sağladığı belirtilmiştir (12).

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda özellikle uzun süredir iyileşmeyen infekte yaraların iyileşmesinde ve süper inflamasyonların önlenmesinde hızlı ve alternatif bir tedavi seçeneği olarak bal kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (39,58,59). Veriler, yara iyileşmesinde kullanılan saf balın; herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmadığını, kan şekerini yükseltmediğini ve hiçbir önemli yan etkinin gelişmediğini, yara kokusunu hızlı şekilde ortadan kaldırdığını, granülasyon ve epitelizasyon dokularının gelişimini hızlandırdığını, eksuda miktarını azalttığını ve yaraların sterilize edilmesini desteklediğini göstermektedir. Bal, yara iyileşmesinde gerekli olan protein, vitamin ve mineral gibi unsurları barındırmasının yanı sıra, anti-inflamatuar ve antioksidan aktiviteleri sayesinde yara iyileşmesini önemli oranda hızlandırmaktadır. Ayrıca bal, yara iyileşmesi için önemli olan NO değerini artırırken immünoşüpresif etki gösteren prostaglandin miktarını azaltarak yara iyileşmesine katkı sağlar. Bal asitliği ve ozmolaritesi sayesinde infeksiyon gelişimini önleyici etki oluşturmaktadır. Balın antibakteriyel, anti-inflamatuar, antioksidan etkilerinin yanı sıra beslenme ve fiziksel özellikleri, yara alanında nem sağlama ve debridman etkisi ile yara sargısı için mantıklı ve kabul görmüş bir doğal ajandır.

Sonuç olarak, balın kolaylıkla temin edilebilir olması, antibiyotik ve diğer pansumanlara oranla teröpatik etkisinin yüksek olması, iyileşme süresini kısaltarak tedavi maliyetini düşürmesi, enfeksiyon gelişimini önlemesi, uygulamasının kolay ve yan etkisinin az olması, yara bakımından sorumlu olan sağlık bakım profesyonellerinin iş yükünü azaltması gibi olumlu

etkileri nedeniyle yara bakımında alternatif tedavi seçeneği olarak uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rao PV, Krishnan KT, Salleh N, Gan SH. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2016;26(5):657-664.
2. Terrab A, González AG, Díez MJ, Heredia, FJ. Characterisation of Moroccan unifloral honeys using multivariate analysis. *European Food Research and Technology*. 2003;218:88-95.
3. Ciulu M, Solinas S, Floris I, Panzanelli A, Pilo MI, Piu, PC, et al. RP-HPLC determination of water-soluble vitamins in honey. *Talanta*. 2011;83:924-929.
4. Taormina PJ, Niemira BA, Beuchat LR. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *International Journal of Food Microbiology*. 2001;69:217-225.
5. Bittmann S, Luchter E, Thiel M, Kameda G, Hanano R, Langler A. Does honey have a role in paediatric wound management? *Br J Nurs*. 2010;19(15): S19-S24.
6. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*. 2016;25(2):98-118.
7. Lindberg T, Andersson O, Palm M, Fagerström C. A systematic review and meta-analysis of dressings used for wound healing: the efficiency of honey compared to silver on burns. *Contemporary Nurse*. 2015;51(2-3):121-134.
8. Kassim M, Achoui M, Mustafa MR, Mohd MA, Yusoff KM. Ellagic acid, phenolic acids, and flavonoids in Malaysian honey extracts demonstrate in vitro anti-inflammatory activity. *Nutr. Res*. 2010;30:650-659.
9. Fauzi AN, Norazmi MN, Yaacob NS. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food Chem. Toxicol*. 2011;49:871-878.
10. Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. Chrysin reduces proliferation and induces apoptosis in the human prostate cancer cell line pc-3. *Clinics*. 2011;66:1073-1079.
11. Al-Waili NS, Salom K, Butler G, Al Ghamdi AA. Honey and microbial infections: a review supporting the use of honey for microbial control. *J Med Food* 2011;14(10):1079-96.
12. Kamaruddin MY, Bekdemir Y, Öztürk F, Akka ZS, Suhami A, Mohdrazif MA, et al. Bal Sargısının Kronik Yaralar ve Ülserlerin İyileşmesindeki Etkinliği, Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). 2015;11:78-89. <https://www.researchgate.net/publication/289250940>.
13. Lee DS, Sinno S, Khachemoune A. Honey and wound healing: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(3):181e90
14. Kwakman PH, Zaat SA. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life*. 2012;64(1):48e55.
15. Özler M, Şimşek K, Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi, *Gülhane Tıp Dergisi*. 2012;52:181-184.

16. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. RETRACTED: Gene therapy and wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):79-92.
17. Nguyen A, Hoang V, Laquer V, Kelly KM. Angiogenesis in cutaneous disease: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;61(6):921-942.
18. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res.* 2009;33(5): 638-44.
19. Henderson B, Nair S, Pallas J, Williams MA. Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins. *FEMS Microbiology Reviews.* 2010;35(1):147-200.
20. AL-Waili N. Peritoneal macrophages transfusion in the treatment of chronic postoperative wound infections. *J. Pak. Med. Assoc.* 1989;39:310-312.
21. Bilik Ö. İnflamasyon, cerrahi yara iyileşmesi ve bakımı. İçinde: Eti Aslan F (editörler). *Cerrahi bakım vaka analizleri ile birlikte.* Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016.s.115-145.
22. Kaegi C. Honey for healing. *Schweitz. Bienen-Zeitung.* 1995 ;118:590-592.
23. Banby M. Healing effect of floral honey from sugar-fed bee, on surgical wounds (animal model). In *Proceedings of the 4th International Conference on Apiculture in Tropical Climates*, Cairo, November 6-10. International Bee Research Association, Cardiff, U.K. 1988;pp. 46-49.
24. Gilliland E, Dore C, Natchwani N. Bacterial colonization of leg ulcers and its effects on the success rate of skin grafting. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1988;70:105-108
25. Van der Weyden A. The use of honey for the treatment of two patients with pressure ulcers. *Br. J. Community Nurs.* 2003;8:S14-20.
26. Al-Waili N, Saloom K. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. *Eur. J. Med. Res.* 1999;4:126-130.
27. Finnegan M, Linley E, Denyer SP, McDonnell G, Simon C, Mailard JY. Mode of action of hydrogen peroxide and other oxidizing agents: differences between liquid and gas forms. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65:2108-2115.
28. Brudzynski K, Abubaker K, St-Martin L, Castle A. Reexamining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Front Microbiol.* 2011;2(213):1-9.
29. Knight A. The therapeutic effects of honey. *Plymouth Student Sci.* 2013;6(1):376-385.
30. Rossiter K, Cooper AJ, Voegeli D, Lwaleed BA. Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay. *J Wound Care* 2010;19(10):440-446.
31. Sell SA, Wolfe PS, Spence AJ, Rodriguez IA, McCool JM, Petrella RL, et al. A preliminary study on the potential of manuka honey and platelet-rich plasma in wound healing. *Int J Biomater.* 2012;2012(313781):1-14. doi:10.1155/2012/313781
32. Cho M, Hunt TK, Hussain MZ. Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;280:H2357-H2363.
33. White J, Subers M, Schepartz A. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochem. Biophys. Acta.* 1963;73:57-79.
34. Molan PC. Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds. 2001 Available from: <http://www.worldwide-wounds.com/2001/november/Molan/honey-as-topical-agent.html>
35. Bang LM, Bunting C, Molan P. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J Altern Complement Med.* 2003;9(2):267-73.
36. Brudzynski K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Can. J. Microbiol.* 2006;52(12):1228-1237.
37. George NM, Cutting KF. Antibacterial honey (Medihoney):in vitro activity against clinical isolates of MRSA, VRE, and other multi resistant gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. *Wounds.* 2007;19(9):231-6.
38. Banaeian-Borujeni S, Mobini GR, Pourgheysari B, Validi M. Comparison of the effect of honey and miconazole against *Candida albicans* in vitro. *Adv Biomed Res.* 2013;30(2):57-74.
39. Yaghoobi R, Kazerouni A, Kazerouni O. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: a review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013;8(3):100-4.
40. Kaufman T, Eichenlaub EH, Angel MF, Levin M, Futrell JW. Topical acidification promotes healing of experimental deep partial thickness skin burns: a randomized double-blind preliminary study. *Burns Incl. Therm. Inj.* 1985;12(2):84-90.
41. Lowe A, Bills J, Verma R, Lavery L, Davis K, Balkus Jr KJ. Electrospun nitric oxide releasing bandage with enhanced wound healing. *Acta Biomater.* 2015;13:121-30.
42. Kassim M, Achoui M, Mansor M, Yusoff KM. The inhibitory effects of Gelam honey and its extracts on nitric oxide and prostaglandin E(2) in inflammatory tissues. *Fitoterapia.* 2010;81(8):1196-1201.
43. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991;43(2):109-142.
44. Schwentker A, Vodovotz Y, Weller R, Billiar TR. Nitric oxide and wound repair: role of cytokines?. *Nitric Oxide.* 2002;7(1):1-10.
45. Wu HM, Huang Q, Yuan Y, Granger HJ. VEGF induces NO-dependent hyperpermeability in coronary venules. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,* 1996;271(6):H2735-H2739.
46. Childress B, Stechmiller, K. Role of nitric oxide in wound healing. *Biol. Res. Nurs.* 2002;4:5-15.
47. Koetzler R, Zaheer RS, Newton R, Proud D. Nitric oxide inhibits IFN regulatory factor 1 and nuclear factor-kappaB pathways in rhinovirus-infected epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(3):551-557.
48. Al-Waili N. Identification of nitric oxide metabolites in various honeys: effects of intravenous honey on plasma and urinary nitric oxide metabolites concentrations. *J. Med. Food.* 2003;6:359-364.
49. AL-Waili N. Honey increased saliva, plasma, and urine content of total nitrite concentrations in normal individuals. *J. Med. Food.* 2004;7:377-380.
50. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2011;31(5):986-1000.

51. AL-Waili N. Effect of honey on urinary excretion of prostaglandin and nitric oxide urinary nitrite. *Int. Urol. Nephrol.* 2005;37(1):107–111.
52. Gülbetekin E. Tonsillektomi operasyonu yapılan çocuklarda ballı sütün kanama ağrı ve yara iyileşmesine etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2015, Erzurum yayınlanmamış bir kaynak.
53. Wasiak J, Cleland H, Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4;1-44.
54. Brudzynski K, Sjaarda C. Antibacterial compounds of Canadian honeys target bacterial cell wall inducing phenotype changes, growth inhibition and cell lysis that resemble action of b-lactam antibiotics. *PLoS One.* 2014;9(9):e106967.
55. Katirae F, Mahmodi R, Mardani K, Babaei E. Antifungal activity of Iranian honeybees against *Candida*, *Aspergillus* species and *Trichophyton Rubrum*. *J Food Process Preserv.* 2014;38(5):2078-82.
56. Zahoor M, Naz S, Sangeen M. Antibacterial, antifungal and antioxidant activities of honey collected from Timergara (Dir, Pakistan). *Pak J Pharm Sci.* 2014;27(1):45-50.
57. Canonico B, Candiracci M, Citterio B, Curci R, Squarzone S, Mazzoni A, et al. Honey flavonoids inhibit *Candida albicans* morphogenesis by affecting DNA behavior and mitochondrial function. *Future Microbiol.* 2014;9(4):445-56.
58. Song JJ, Salcido R. Use of honey in wound care: an update. *Adv Skin Wound Care.* 2011;24(1):40-44.
59. Tirado DJ, Hudson NR, Maldonado CJ. Efficacy of medical grade honey against multidrug-resistant organisms of operational significance: part I. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(3 Suppl. 2):S204-7.