

TIBBİ BİYOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Gülşah EVYAPAN

TIBBİ BİYOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Gülşah EVYAPAN

yaz
yayınları

2024

TIBBİ BİYOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editor: Dr.Öğr.Üyesi Gülşah EVYAPAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6104-02-0

Temmuz 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Melanoma Kök Hücrelerinin Hedeflenmesi1

Gülşah EVYAPAN

Balın Biyolojik Aktiviteleri ve Koruyucu Etkileri11

*Fikriye Fulya KAVAK, Melek PEHLİVAN, Tülay KILIÇASLAN
AYNA*

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

MELANOMA KÖK HÜCRELERİNİN HEDEFLENMESİ

Gülşah EVYAPAN¹

1. GİRİŞ

Melanoma, deriye rengini veren ve cilt hücreleri tarafından üretilen melanin pigmentinin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkar. Melanom derinin en tehlikeli hayatı en çok tehdit eden malign tümörüdür. Son yıllarda en hızlı artan insan malign tümörleri arasında ilk 8'de yer almaktadır (Rastrelli, Tropea, Rossi, & Alaibac, 2014). Oldukça kötü huyludur, metastaz yapmaya ve nüksetmeye eğilimlidir ve cilt kanserine bağlı ölümlerin ~%75'ini oluşturur. İlerlemiş evre melanomunun tedavisi zordur ve mevcut tedavilere karşı direnç kazanma ve nüksetme eğilimi yüksektir. Melanom kök hücrelerinin (MSC'ler) varlığı, melanom invazyonu, yeniden nüksetmesi, anjigenezi ve metastazının potansiyel nedenlerinden biridir (Roesch, 2015). Melanoma kanser kök hücreleri kanser tedavisinde kilit noktadırlar ve yeni terapötik stratejiler kanser kök hücrelerinin (KKH) kendini yenileme sürecini de içine alan sinyal yollarını da hedef alır.

KKH'leri, tümörjenik özellikleri ve kendi kendini yenileyebilmeleri sayesinde, farklılaşmış bir hücre klonu oluşturabilme ve tedaviye karşı direnç geliştirme kabiliyetleriyle karakterizedirler (Walcher et al., 2020). KKH'lerinin yadsınamaz varlığı; hem kanserin nüksetmesi hem de kemo-direnç gelişimi nedeniyle, mevcut kanser tedavisinin önündeki en büyük engel

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, gulsahvyapan@yyu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9870-4783.

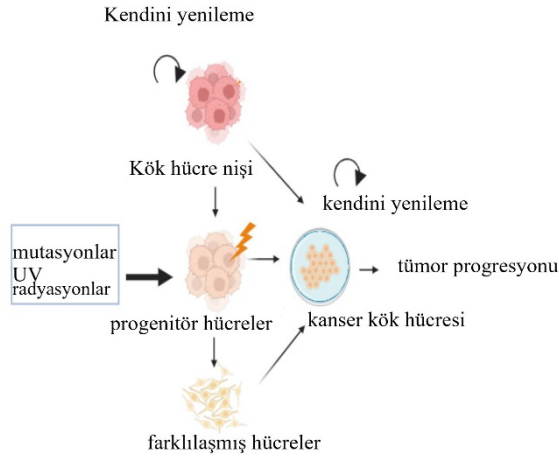
olduğu düşünülmektedir. Kök hücreler kendini yenileyebilme ve farklılaşma yeteneklerini kontrol etmek için WNT, Notch Bmi1, Wnt/ β -catenin ve Hedgehog gibi birçok sinyal yolağını kullanırlar(Evyapan, Luleyap, Kaplan, & Kara, 2022). Bu yolaklar kök hücrelerde oldukça sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur. Söz konusu yolakların olağan dışı etkinlik kazanması veya düzeninin bozulması KKH'lerinin ortaya çıkmasına neden olur. Tüm tümörlerde olduğu gibi melanoma tümörleri de, fonksiyonel kök hücre benzeri özelliklere sahip farklı moleküler işaretler içeren heterojen alt popülasyonlar içerir. Şu anda geçmişe göre daha geniş kapsamlı tedavi seçenekleri mevcut olmasına rağmen, melanomanın agresifliği ve aşırı değişken doğası nedeniyle yeni ve daha etkili tedavi yöntemlerinin varlığına gereksinim duyulmaktadır.

2. MELANOM KÖK HÜCRELERİNİN TANIMI

Kök hücrelerin kanserdeki rolüne ilişkin ilk modern kanıt, 1994 yılında insan akut miyeloid Lösemisi üzerine yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir (Lapidot et al., 1994). KKH'leri kendini yenileme, kemoterapiye direnç, farklılaşma ve tümör oluşturabilme yeteneklerine sahip tümörler içindeki hücrelerin küçük bir alt popülasyonudur. KKH'ler, daha fazla kendi kendini yenileme ve farklılaşan hücreler üretme yetenekleriyle tanımlanır. KKH'lerindeki asimetric hücre bölünmesi her iki görevi de başarıyla yerine getirir. Oluşan iki yavrudan, biri kök hücre kimliğini korurken diğeri farklılaşp kök hücre özelliklerini kaybeder(Mukherjee, Kong, & Brat, 2015). KKH'leri tanımlamak için CD271, CD117 ve CD133 gibi bir dizi hücre yüzeyi işaretçisi kullanılır. KKH'ların birçok potansiyel biyobelirteçleri, insan solid tümörlerindeki ifadelerine dayanarak tanımlanmıştır. Melanoma hücre hatlarında ve/veya hasta biyopsilerinde KKH tanımlamak için CD133, CD20, CD271, ABC5 ve ALDH1A

marker olarak kullanılmaktadır. Yakın tarihli araştırmalar, KKH'lerinin uzak organ kolonizasyonu için gerekli olan göç ve kendini yenileme özellikleri kazandıklarını göstermiştir(Yin, Shi, Lan, Jin, & Wu, 2021). İnsan melanomunda kök hücre popülasyonunun ilk kanıtı, 2005 yılında hücre hatlarının yanı sıra hasta metastazlarından izole edilen melanom hücreleriyle yapılan deneylerden geldi(Fang et al., 2005). Tümör heterojenliğinin kanser gelişiminde, evriminde ve tedaviye dirençte önemli bir rol oynadığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. İnsan kanserleri arasında çok yüksek mutasyon sıklığına sahip olan melanoma, en heterojen insan kanserlerinden birisidir ve hastalığın ilerlemesi sırasında yüksek oranda biyolojik karmaşıklık göstermektedir (Mo et al., 2013). Yapılan çalışmalar da CD133, ABCG2 eksprese eden melanoma KKH'leri, çeşitli kanserlerde kötü prognozla ilişkili olmasının yanı sıra kemoterapi ve radyasyon tedavisine direnç oluşturduğu gösterilmiştir(Al Hmada et al., 2024).

Şekil 1. Kanser Kök Hücreleri, Kendini Yenileyebilme ve Tümör Oluşturma Potansiyeline Sahip, Tümör Kütlesinin Çok Küçük Bir Kısımını Oluşturan Farklılaşmamış ve Farklılaşmış Yavru Hücrelerin Oluşmasını Sağlayan Hücrelerdir.

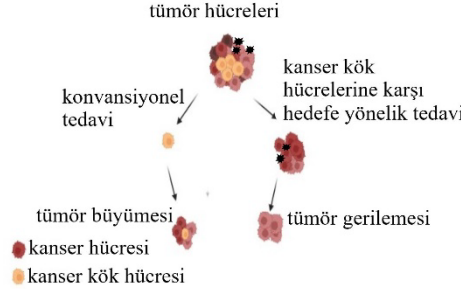


3. MELANOMA KÖK HÜCRELERİNİN HEDEFLENMESİ

Melanom en yaygın görülen cilt kanserlerinden biridir; son otuz yılda özellikle genç kadınlarda görülme sıklığı diğer tümörlerden daha hızlı artmaktadır. Melanoma hastalarının çoğunluğu, erken aşamada cerrahi rezeksiyon ile beş yıllık hayatta kalma oranı göstermektedir (Murphy, Wilson, Girouard, Frank, & Frank, 2014). Son yıllarda cesaret verici tedavi stratejileri geliştirilmiş olmasına rağmen, metastatik melanoma için 10 yıllık sağkalım hala %10'un altındadır(Simeone et al., 2017). Malign melanom, malign davranışından, radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel tedavilerden kaçma yeteneğinden sorumlu olan, çok yüksek düzeyde heterojenite ile karakterize edilen bir tümördür. Melanoma da bu heterojenliği açıklamak için iki model gösterilmiştir; Bunlardan ilki olan stokastik modelde, tüm tümör hücreleri eşdeğerdir ve kanser gelişimi sırasındaki diferansiyel genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan subklonal farklılıklarla karakterize edilirken, bir diğer model olan hiyerarşik modelde ise, KKH adı verilen küçük bir hücre alt popülasyonu hiyerarşinin tepesinde bulunur(Marzagalli et al., 2019). Malign melanomu başlatan hücreler olarak da bilinen melanom kök hücreleri, kendini yenileme kapasitesi, vaskülojenik farklılaşma ve bağışıklıktan kaçmaya dayalı olarak melanomun başlatılmasını ve ilerlemesini sağlarlar. Yapılan çalışmalar KKH'ların geleneksel tedavilere karşı, kanserin tekrar nüksetmesi ve çoklu direnç kazanmaları gibi nedenlerden dolayı yetersiz kalmaktadır. KKH'leri, KKH'lerini kemorezistan hale getiren kemoterapötik ajanları dışarı pompalayan yüksek seviyede taşıyıcıya sahiptirler(Marzagalli et al., 2019). Bu pompalar, çözünen maddelerin hücre zarı boyunca yer değiştirmesini sağlayan ABC taşıyıcıları olarak bilinir. ABCB5 melanom direncine aracılık eden fonksiyonel bir taşıyıcıdır ve melanoma kök hücre işaretçisi olarak bilinmektedir(Schatton et

al., 2008). Kemorezistans, bunun yanı sıra birçok anahtar moleküler oyuncudan kaynaklanmaktadır. Ayrıca DNA hasarı kontrol noktasının tercihli aktivasyonu ve DNA onarım kapasitesi nedeniyle radyo terapiye dirençlidirler. Bcl2 ailesi üyeleri ise kanser direnç mekanizmasında çok önemli bir rol oynar ve KKH'lerin kemorezistan yeteneğine ve hayatta kalmalarına katkıda bulunurlar(Maji et al., 2018). Bu nedenle melanoma kök hücreleri tarafından kullanılan hayatta kalma mekanizmalarının tanımlanması, terapötik olarak hedeflenmesi, toplu tümör popülasyonlarının yok edilmesiyle birlikte antikanser tedavilerinin etkinliğini artırabilir, nüksetme ve ilerleme riskini azaltabilir.

Şekil 2. Geleneksel Antikanser Tedavileri Öncelikle Toplu Tümör Popülasyonunu Yok Eder ve Tedaviler Tümörün Boyutunu Küçültebilir. Ancak, Tedaviler Kanser Kök Hücrelerine Yönelikse, Tümörün Yok Edilmesinde Daha Etkilidirler.



Melanom metastazı, ilerlemesi, anjiyogenezi, ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ve nüksetmesi melanoma kök hücre alt popülasyonlarının varlığına atfedilmektedir (Fang et al., 2005). Melanomlar birincil bölgenin dışına yayıldığında tedavileri son derece zordur. Kanserlerde bu özelliğin kısmen, melanom kök hücrelerini değil, tümör popülasyonlarını etkili bir şekilde yok

eden ilaçlara karşı direncin bir sonucu olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar da, BRAF inhibitörleriyle tedavi edilen melanoma hastalarının ilk değerlendirmesi, %20'sinin BRAFV600E mutasyonunu hedeflediğini ortaya çıkardı. Bunun ise, BRAFV600E mutasyonuna sahip melanoma hastalarında ilaca direnç kazandıran KKH'nin varlığından kaynaklandığı gösterilmiştir(Ostrowski & Fisher, 2021). Benzer şekilde, nivolumab (bir PD-1 inhibitörü) ve ipilimumab (bir CTLA-4 inhibitörü) gibi 'bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri', endojen antitümör immün tepkisini iyileştirmek için geliştirilmişti. Bununla birlikte, birincil direncin %50'den yüksek olduğu ve ilk müdahalede bulunanlarda kazanılmış direncin geliştiği görülmüştür(Gide, Wilmott, Scolyer, & Long, 2018). Melanoma'da bir diğer etkili kök hücre işaretçisi göstergesi ALDH'dir. Sarvi ve arkadaşları, ALDH1'in nifuroksazidi biyolojik olarak aktive edebildiği, aktifleştirilmiş nifuroksazidin, köklülük özelliklerini azaltarak ALDH1 melanoma hücrelerini spesifik olarak hedeflediğini göstermişlerdir(Sarvi et al., 2018). Bu çalışmalar gösteriyor ki, KKH'ni hedefleme, özgüllüğü ve etkinliği nedeniyle potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir. Melanoma tedavisinde KKH'leri ciddi şekilde dikkate alınmalıdır. Melanoma hücreleri oldukça heterojendir ve bir tümör içindeki tüm hücreleri, özellikle de kendini yenileme ve tümör oluşturma yeteneğine yatkın olanları hedef almak giderek daha önemli hale gelecektir.

4. SONUÇ

Melanoma, tarihsel olarak kötü prognoza sahip ölümcül bir kanser türüdür. KKH'lerin varlığı nedeniyle, böylesine yıkıcı bir hastalığı tamamen tedavi etmek oldukça zordur. Nüksetmeyi önlemek ve melanomdaki dirençli KKH alt popülasyonu yok etmek için yeni ve etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç

duyulmaktadır. Melanoma kök hücreleri tarafından kullanılan hayatta kalma mekanizmaları ve melanoma kök hücreleri üzerindeki moleküler belirteçleri doğrudan hedef alan antikanser tedavileri günümüzde oldukça ilgi çekmektedir ve çekmeye devam edecektir.

REFERANSLAR

- Al Hmada, Y., Brodell, R. T., Kharouf, N., Flanagan, T. W., Alamodi, A. A., Hassan, S. Y., . . . Hassan, M. (2024). Mechanisms of Melanoma Progression and Treatment Resistance: Role of Cancer Stem-like Cells. *Cancers (Basel)*, 16(2). doi:10.3390/cancers16020470
- Evyapan, G., Luleyap, U., Kaplan, H. M., & Kara, I. O. (2022). Ornidazole suppresses CD133+ melanoma stem cells via inhibiting hedgehog signaling pathway and inducing multiple death pathways in a mouse model. *Croat Med J*, 63(5), 461-474. doi:10.3325/cmj.2022.63.461
- Fang, D., Nguyen, T. K., Leishear, K., Finko, R., Kulp, A. N., Hotz, S., . . . Herlyn, M. (2005). A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res*, 65(20), 9328-9337. doi:10.1158/0008-5472.can-05-1343
- Gide, T. N., Wilmott, J. S., Scolyer, R. A., & Long, G. V. (2018). Primary and Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*, 24(6), 1260-1270. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-2267
- Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., Murdoch, B., Hoang, T., Caceres-Cortes, J., . . . Dick, J. E. (1994). A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 367(6464), 645-648. doi:10.1038/367645a0
- Maji, S., Panda, S., Samal, S. K., Shriwas, O., Rath, R., Pellecchia, M., . . . Dash, R. (2018). Bcl-2 Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer. *Adv Cancer Res*, 137, 37-75. doi:10.1016/bs.acr.2017.11.001
- Marzagalli, M., Raimondi, M., Fontana, F., Montagnani Marelli, M., Moretti, R. M., & Limonta, P. (2019). Cellular and

- molecular biology of cancer stem cells in melanoma: Possible therapeutic implications. *Semin Cancer Biol*, 59, 221-235. doi:10.1016/j.semcancer.2019.06.019
- Mo, J., Sun, B., Zhao, X., Gu, Q., Dong, X., Liu, Z., . . . Sun, R. (2013). The in-vitro spheroid culture induces a more highly differentiated but tumorigenic population from melanoma cell lines. *Melanoma Res*, 23(4), 254-263. doi:10.1097/CMR.0b013e32836314e3
- Mukherjee, S., Kong, J., & Brat, D. J. (2015). Cancer stem cell division: when the rules of asymmetry are broken. *Stem Cells Dev*, 24(4), 405-416. doi:10.1089/scd.2014.0442
- Murphy, G. F., Wilson, B. J., Girouard, S. D., Frank, N. Y., & Frank, M. H. (2014). Stem cells and targeted approaches to melanoma cure. *Mol Aspects Med*, 39, 33-49. doi:10.1016/j.mam.2013.10.003
- Ostrowski, S. M., & Fisher, D. E. (2021). Biology of Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 35(1), 29-56. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.010
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R., & Alaibac, M. (2014). Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, 28(6), 1005-1011.
- Roesch, A. (2015). Melanoma stem cells. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13(2), 118-124. doi:10.1111/ddg.12584
- Sarvi, S., Crispin, R., Lu, Y., Zeng, L., Hurley, T. D., Houston, D. R., . . . Patton, E. E. (2018). ALDH1 Bio-activates Nifuroxazide to Eradicate ALDH(High) Melanoma-Initiating Cells. *Cell Chem Biol*, 25(12), 1456-1469.e1456. doi:10.1016/j.chembiol.2018.09.005
- Schatton, T., Murphy, G. F., Frank, N. Y., Yamaura, K., Waaga-Gasser, A. M., Gasser, M., . . . Frank, M. H. (2008).

- Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 451(7176), 345-349. doi:10.1038/nature06489
- Simeone, E., Grimaldi, A. M., Festino, L., Vanella, V., Palla, M., & Ascierto, P. A. (2017). Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs*, 31(1), 51-61. doi:10.1007/s40259-016-0208-z
- Walcher, L., Kistenmacher, A. K., Suo, H., Kitte, R., Dluczek, S., Strauß, A., . . . Kossatz-Boehlert, U. (2020). Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol*, 11, 1280. doi:10.3389/fimmu.2020.01280
- Yin, Q., Shi, X., Lan, S., Jin, H., & Wu, D. (2021). Effect of melanoma stem cells on melanoma metastasis. *Oncol Lett*, 22(1), 566. doi:10.3892/ol.2021.12827

BALIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE KORUYUCU ETKİLERİ

Fikriye Fulya KAVAK¹

Melek PEHLİVAN²

Tülay KILIÇASLAN AYNA³

1. GİRİŞ

Bal arıların, bitkiler veya bitkiler üzerinde yaşayan canlıların salgılarını toplayarak enzimatik reaksiyonlarla ürettiği ve besin takviyesi olarak çokça kullanılan önemli bir gıda maddesidir. İçeriğindeki temel bileşen karbonhidrat olmakla beraber değişken konsantrasyonlarda su, proteinler, enzimler, polifenoller, organik asitler, serbest amino asitler, mineraller ve minör bileşenler içermektedir. Üretim yapılan bölgedeki coğrafi şartlara göre bitki çeşitliliğinin ve dolayısıyla fitokimyasal özelliklerinin değişiklik göstermesine bağlı olarak balın bileşimi ve aktivitesi değişebilmektedir. Bununla birlikte hasat yılı, şekli ve saklama koşulları da balın farmakolojik aktivitesini etkilemektedir.

Yara iyileştirme, anti-mikrobiyal ve antioksidan özelliklerine ek olarak birçok kanıt, balın ve ilişkili biyoaktif bileşenlerin çeşitli kanser türlerine karşı anti-tümör ajanlar olarak

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, Sassari Üniversitesi, Biyomedikal Bilimler, İtalya, ORCID: 0000-0003-0278-7188.

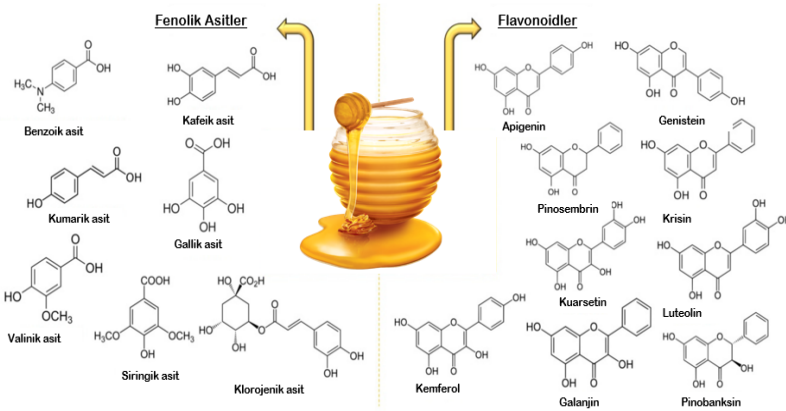
² Doç. Dr. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-8755-4812.

³ Prof. Dr. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hücre Doku Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-8071-2814.

etkin olabileceğini vurgulamıştır. Bu nedenle uzun yıllardır alternatif tıp alanında kullanılmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler, nörolojik, solunum ve gastrointestinal sistemleri korumadaki etkinliği bilimsel olarak gösterilmiştir (Cianciosi et al., 2018). Balın sağlık üzerindeki bu etkileri, içeriğindeki bileşenlerden kaynaklanmaktadır (Alaerjani et al., 2022).

Polifenoller, kimyasal bileşiklerin heterojen bir sınıfıdır ve iki ana kategoriye ayrılır: flavonoidler ve flavonoid olmayanlar. Flavonoidler, flavonoller, flavonlar, flavanoller, flavanonlar, antosiyanidinler, kalkonlar ve izoflavonları içerir (Cianciosi et al., 2018). Bu polifenoller, bazı bal türlerinin botanik kökeni hakkında bilgi verebilir ve balın sınıflandırılmasında araç olarak kullanılabilirler (Moniruzzaman et al., 2017). Balda sıklıkla bulunan fenolik bileşikler aşağıda gösterilmiştir (**Şekil.1**). Bununla birlikte balın, dokuz esansiyel amino asidin tümünü içermekle beraber glutamin ve asparajin dışındaki çeşitli esansiyel olmayan amino asitleri de içerdiği bilinmektedir. İhtiva ettiği amino asitler arasında prolin, baskındır, bunu aspartat, glutamat, lizin ve diğer bazı amino asit türleri takip etmektedir (Mijanur Rahman et al., 2014).

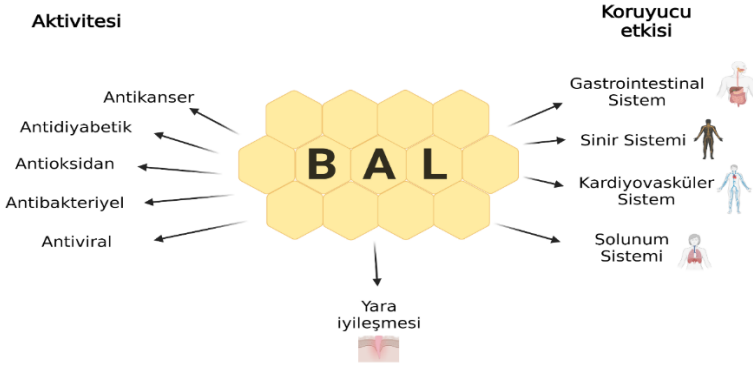
Şekil 1. Balda Tanımlanan En Yaygın Fenolik Bileşikler



Kaynak: (Cianciosi et al., 2018)

Balın, içeriğinde bulunan fenolik asitler, flavonoidler, askorbik asit, proteinler, karotenoidler, glikoz gibi bileşenler ve oksidaz, katalaz gibi enzimleri sayesinde terapötik olarak kullanımı değer kazanmıştır (Moniruzzaman et al., 2012). Bu nedenle balın biyolojik, fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri önemli bir çalışma alanı oluşturmaktadır (Şekil 2). Bu bölümde balın güncel literatürde tanımlanmış olan aktiviteleri detaylandırılacaktır.

Şekil 2. Balın biyolojik aktiviteleri.



2. BALIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

2.1. Balın Anti-Mikrobiyal Aktivitesi

Bal herhangi bir zararlı yan etkisi olmaksızın anti-mikrobiyal aktivitesi ile tıbbi değere sahip bir besin kaynağıdır (Albaridi, 2019; Kwakman et al., 2010; Maleki et al., 2013). Bu nedenle yıllarca geleneksel olarak yara enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılmıştır (Scepankova et al., 2021). Ballar içeriğindeki organik asitlerin, özellikle glukonik asidin varlığından dolayı düşük pH içerir ve hidrojen peroksitin enzimatik aktivitesi yoluyla yüksek ozmolarite ve anti-

mikrobiyal bir etki gösterir (Kwakman et al., 2010; Meo et al., 2017). Diğer topikal ajanlara kıyasla balın daha iyi bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Kanimozhi et al., 2020).

Antibiyotiklerin keşfiyle birlikte bal kullanımının azalması, günümüzde mikrobiyal ilaç direncinin gün geçtikçe daha yaygın bir problem haline gelmesine neden olmuştur. Doğal bileşenlerin önem kazandığı şu günlerde ise balın antibakteriyel bir ajan olarak kullanımı yeniden araştırma konusu olmuştur. (Scepankova et al., 2021). Bir diğer önemli nokta balın bazı antibiyotiklere dirençli olan bakterilere karşı da etkili olduğudur. Örneğin; bacak ülseri enfeksiyonu ile yara bakım polikliniğine başvuran bir diyabet hastasında yaranın siprofloksasine dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococci* bakterisi ile enfekte olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli tedaviler sonucunda beklenen iyileşme görülmemiş ve tıbbi bal uygulaması yapılmıştır. Dört haftalık tedavi sonucunda enfeksiyonun düzeldiği rapor edilmiştir (Nair et al., 2020). 2020 yılında Nair ve arkadaşlarının yaptıkları vaka çalışmasında diyabetik ayak ülserli hastalar incelenmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur (Nair et al., 2020). Gethin ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmaya göre bal, kronik venöz ayak ülserli hastaların %70'inde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakterisine etki göstermiştir (Gethin & Cowman, 2008). Antibiyotiğe dirençli bakteriler kronik yaraların iyileşmesinde ve prognozunun kötüleşmesinde önemli bir etkidir. Özellikle diyabet hastalarında yaygın olan bu tip yaralar tedavi edilmediği takdirde uzuv kayıplarına sebep olabilir. Kronik yaraların iyileşmesine engel oluşturan bir diğer faktör mikrobiyal biyofilm oluşumudur. Balın direkt olarak anti-mikrobiyal etkisinin yanında biyofilm oluşumunu engellediği ve mevcut biyofilmlerde, mikroorganizmaların sinyal molekülleri ile birbirleriyle iletişim kurma yöntemi olan “Quorum Sensing” sürecine etki ederek aktivitesini azalttığı bilinmektedir (Wasfi et

al., 2016). Balın içeriğinde bulunan H_2O_2 ve Def-1 (arı antibakteriyel peptit defensin-1), anti-biyofilm aktivitesine katkıda bulunur (Proaño et al., 2021; Sojka et al., 2016). Türkiye’de çeşitli bölgelerden temin edilen balların anti-mikrobiyal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada balın *S. aureus*, *S. cerevisiae* ve *E. coli* bakterileri üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Çakir et al., 2020). Kronik enfeksiyona neden olan bakterilerin yaklaşık %80’inin biyofilm oluşturabileceği düşünüldüğünde balın anti-mikrobiyal ve anti-biyofilm aktivitesinin mekanizmaları ve tedavi stratejilerinin araştırılması önemlidir (Preda & Săndulescu, 2019). Bir protozoan olan *Entamoeba histolytica* dünya çapında önemli bir hastalık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, *E. histolytica*’nın yılda yaklaşık 50 milyon dizanteri vakasına sebep olduğunu ve bunun yaklaşık 100.000 kadarının ölümle sonuçlandığını tahmin etmektedir (Mohammed et al., 2019). Çeşitli balların antiprotozoal aktivitesini değerlendiren bir çalışmada, sağlıklı memeli hücrelerinde toksik olmayan balların *E. histolytica* ve *Giardia lamblia* trofozitlerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Mohammed et al., 2019). Dolayısıyla bal toksik olmayan alternatif bir tedavi potansiyeli taşımaktadır ve olası farmakolojik etkileri daha çok araştırılmalıdır.

2.2. Balın Anti-Oksidan Aktivitesi

Canlı organizmalarda kimyasal reaksiyonlarla oluşan serbest radikaller, canlıların sağlığı için tehdit oluşturur. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek hücresel hasarlarını durdurur. Antioksidanların bu özellikleri, kanser gelişimini engeller ve minimal yaşlanma etkileriyle sağlıklı hücre sağkalımını destekler.

Normal yaşlanma süreci, muhakeme, zihinsel işleme, hafıza ve mekansal yeteneklerde bir düşüşle kendini gösteren, bilişsel performansın kademeli bir kaybıyla karakterize edilir.

İlerleyen yaş, Demans, Alzheimer hastalığı ve diğer yaygın nörodejeneratif hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (Yankner et al., 2008). Oksidatif stresin, yaşlanma süreci de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Fazla reaktif oksijen (ROS)'in, hücresel lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek normal işlevlerini engelleyebildiği bilinmektedir (Anand et al., 2012). Balın içeriğinde değişken miktarlarda mevcut olan polifenoller, glikoz oksidaz, Maillard reaksiyon ürünleri, katalaz, karotenoid türevleri, amino asitler, askorbik asit, organik asitler ve proteinler bala antioksidan özellik verir ve bu nedenle tedavide kullanılabilir (Beretta et al., 2005). Buna ek olarak, her ikisi de nörotransmitter olan ve dolayısıyla beynin işleyişi için gerekli olan kolin ve asetilkolin içerir. Bu durum göz önünde bulundurularak, balın tıbbi etkilerine yönelik güncel araştırmalar, balın yetişkin fareler, orta yaşlı fareler, ovariectomi uygulanmış fareler ve menopoza sonrası dahil olmak üzere çeşitli hayvan modellerinde bilişsel performansı artırabileceğini göstermiştir (Azman & Zakaria, 2019). Deneysel bir sıçan modelinde, Kalaiselvi ve ark. balda bulunan polifenol krisinin, oksidatif stresi artırarak yaşlanma sürecini hızlandırdığı bilinen monosakkarit D-Galaktoz'un (D-GAL) neden olduğu doku hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (Anand et al., 2012). Özetle balın, yaşlanmayla ilişkili oksidatif hasara ve bilişsel gerilemeye karşı terapötik bir ajan olma potansiyeli bulunmaktadır. Gıda takviyesi olarak bal kullanımı, ROS'un hücreler üzerindeki olumsuz etkilerini azaltarak, bilişsel kapasiteyi ve beyin fonksiyonlarını koruyabilir (Azman & Zakaria, 2019).

2.3. Balın Anti-Kanser Aktivitesi

Kanser, transforme tek bir hücreden başlayan çok aşamalı bir süreçtir. Kanserlin patogenezi, hücresel proliferasyon, invazyon ve metastaz kapasitelerinde bozulma ile karakterizedir. Birçok transkripsiyon faktörü, hücre döngüsü proteinleri, protein

kinazlar, pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinler ve diğer bazı moleküler hedefler bu sürecin düzenlenmesinden sorumludur (Hanahan & Weinberg, 2011; Masad et al., 2021). Küresel kanser yükü hem insidans hem de ölüm açısından artmaya devam ettiğinden, bu krizle farklı açılardan mücadele etmenin yollarını bulmamız çok önemlidir (Pop & Diaconeasa, 2021). Yaygın olarak kullanılan anti-kanser ilaçlarının etkinliğine rağmen, ilaca bağlı toksisite, kanser tedavisinde ilaçların terapötik etkinliğini kısıtlar ve hala ciddi bir endişe kaynağıdır (Chari, 2008; Masad et al., 2021). Epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, gıda ve besinlerin tüketilmesi ile kanser riskinin artması veya önlenmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Pop & Diaconeasa, 2021). Çok sayıda çalışma, doğal bir bileşik olan balın farklı türlerinin ve bunların fenolik bileşiklerinin kansere karşı etkilerini *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile ele almıştır. Bu çalışmalar balın, hücre döngüsünün durması, mitokondriyal yolun aktivasyonu, mitokondriyal dış membran geçirgenliğinin indüklenmesi, oksidatif stresin modülasyonu, apoptozun indüklenmesi, inflamasyonun iyileştirilmesi, insülin sinyallemesinin modülasyonu ve kanser hücrelerinde anjiyogenezin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla pek çok kanser türünde anti-proliferatif, apoptotik ve anti-metastatik etkilere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Afrin et al., 2020; Erejuwa et al., 2014). Seyhan ve arkadaşları kestane, sedir ve çam balının meme kanseri hücre dizileri, MCF-7, SKBR-3 ve meme kanserinin agresif bir türü olan MDA-MB-231 üzerinde önemli bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Seyhan et al., 2017). Swellam ve arkadaşları, balın *in vitro* olarak çeşitli mesane kanseri hücre hatlarının (MBT-2, T24, 253J ve RT4) büyümesini inhibe ettiğini ve *in vivo* da balın intralezyonel ve oral yolla uygulanmasının, farelerin karınlarına deri altından implante edilen mesane kanseri hücrelerinin üzerinde anti-tümör etki gösterdiğini bulmuşlardır (Swellam et al., 2003). Daha önce de bahsedildiği gibi balın teröpotik etkisi

içerdiği çeşitli minör bileşenlerden kaynaklanabilir. Örneğin balda bulunan bir flavonoid çeşidi olan Genistein, yıkım kompleksi elemanı olan GSK3 β 'yi (Glikojen Sentez Kinaz 3 β) aktive ederek β -katenin' i yıkmak suretiyle kanserde önemli rol oynayan Wnt/ β -katenin sinyal yolunu hedefleyen doğal terapötik bir moleküldür (Shang et al., 2017). Bir diğer örnek çokça bilinen Kuarsetin'dir. Kuarsetin, G2 hücre fazı sırasında glioma hücrelerinin proliferasyonlarını durdurarak veya ölüme yol açarak büyümesini engelleyebilir (Farooq et al., 2020). Kanser tedavisinde ilaç toksisitesi kemoterapiyle ilişkili önemli bir sorundur ve çeşitli yan etkilere neden olur. Bal, oral mukozit ve cilt reaksiyonları, stomatit, habis ülserler, dış cerrahi yaralar gibi kemoterapinin neden olduğu çeşitli semptomların tedavisinde de etkilidir (Taban et al., 2020).

2.4. Balın Antiviral Aktivitesi

Literatürde çok sayıda çalışma, bal ve ana bileşenlerinin çeşitli viral bulaşıcı hastalıklara karşı tedavi edici özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bal ve ana bileşenleri, Herpes zoster, kızamıkçık, grip, respiratuar sinsityal virüs, AIDS, immün yetmezlik virüsü, viral hepatit, gingivostomatit, kuduz, rinokonjonktivit ile mücadele de önemli rollere sahiptir (Abedi et al., 2021). Örneğin, sivrisinek ısırması sonucu bulaşan ve akut ateşe neden olan Chikungunya virüsünün (CHIKV) neden olduğu Chikungunya enfeksiyonu son zamanlarda birçok ülkeyi etkilemiştir. Afrika, Hindistan ve Güney-Doğu Asya'da görülen bu hastalık için spesifik tedavi veya lisanslı aşı henüz mevcut değildir. 2021 yılında Barkhadle ve arkadaşları tarafından Tualang balının *in vitro* CHIKV enfeksiyonuna karşı potansiyel antiviral özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Tulang balının geniş bir anti-CHIKV aktivitelerine sahip olduğu ve etkisini farklı mekanizmalar yoluyla gösterdiği tespit edilmiştir (N.I., 2021). Yine sivrisinek ısırığı sonucu bulaşan ve küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen Japon ensefalit virüsü

(JEV)' nün neden olduğu Japon ensefaliti (JE) ölüm oranı yüksek, kalıcı nörolojik ve psikiyatrik hasarlara sebep olabilen viral bir hastalıktır. Wenchun ve arkadaşları balda bulunan bir flavonoid çeşidi olan luteolin' in JEV replikasyonuna karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğunu ve aynı zamanda JEV üzerinde hücre dışı virüsidal (virüs öldürücü) aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Fan et al., 2016).

Balın, COVID-19'da rol alan platelet aktive edici faktörün (PAF) bir antagonisti olarak görev yaptığına dair kanıtlara istinaden COVID-19 üzerinde de koruyucu/faydalı etkisinin olabileceği düşünülmektedir (Demopoulos, 2020; Koussissis et al., 1994). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE-National Institute for Health and Care Excellence) ve Halk Sağlığı-İngiltere (PHE-Public Health England) yönergeleri, şu anda COVID-19 bulaşıcı hastalığında temel bir semptom olan üst solunum yolu enfeksiyonunun neden olduğu akut öksürük için ilk tedavi olarak balı önermiş ve “alternatif” olarak değil tedavi sürecinde etkin kullanımı konusunda balın araştırmalarda daha fazla ilgi görmesi gerektiğini vurgulamıştır (Tantawy, 2020). Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından, COVID-19 tedavisi için doğal balın bir Faz-3 klinik çalışmasında kullanıldığı da belirtilmiştir (Tantawy, 2020). Balın ve birincil bileşenlerinin, viral bağlanma ve konakçı hücrelere giriş için gerekli proteinlere müdahale etme gibi bir dizi mekanizma yoluyla viral replikasyonu engellediği gösterilmiştir. (Abedi et al., 2021).

2.5. Balın Anti-İnflamatuar ve İmmünomodülatör Aktivitesi

İnflamasyon (enflamasyon), vücudun yaralanma veya hastalıklara karşı korunmasında yardımcı olan adaptif bir bağışıklık tepkisidir. İnflamasyon sürecine endotoksinler, çeşitli sitokinler ve nitrik oksit (NO) gibi birçok mediatör etki eder. Bu nedenle, inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonu, inflamasyonu

kontrol etmede önemli bir stratejidir. Yapılan çalışmalarda balın, çoklu anti-inflamatuar etkiler sergilediği gözlenmiştir (Majtan, 2014). Yapılan histolojik incelemelerde bal uygulamasının ardından yara dokusunda bulunan inflamatuvar hücrelerin sayısının azaldığı gözlenmiştir. Balın anti-inflamatuar aktivitesi sayesinde ağrıyı, ödemi, yaralanma veya enflamasyon sonucu vücut boşluğuna sızan sıvı oluşumunu hızla azalttığı, hipertrofik skar oluşumunu en aza indirdiği ayrıca yara dokuları için çevredeki ciltte tahriş riski oluşturmada nemli bir iyileşme ortamı sağladığı bilinmektedir (Al-Waili, 2004). Bununla birlikte balın yara örtüsü olarak kullanımının pansumanların yara yatağına yapışmasını engellediği, böylece hastalarda pansuman değişiklikleriyle ilişkili ağrı veya doku hasarı oluşmadığı gözlenmiştir.

Balın anti-enflamatuar etkisi, klasik kompleman yolunu, ROS oluşumunu, lökositlerin içeri girişini ve COX-2 ile indüklenebilir NO sentezinin yapılmasını durdurmaya neden olabilir (Majtan, 2014). Bununla birlikte, matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9), kronik yara sıvılarında matrisi ve hücre büyümesini tetikleyen bileşenleri inhibe eden önemli bir proteazdır. Balın insan keratinositlerinde MMP-9 etkisini engelleyebildiği gösterilmiştir. Buna karşın Majtan ve ark. yaptıkları bir başka çalışmaya göre Akasya balının insan keratinositlerinde bazı sitokinlerin ve MMP-9 mRNA'sının ekspresyonunu indükleyebildiğini tespit etmişlerdir (Majtan et al., 2009). Bu nedenle balın hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar özellikler sergileyen bir immünomodülatör görevi görebileceği öne sürülmektedir. Bal, enfekte bir ortamda inflamatuvar sitokinlerin ve MMP-9'un üretimini baskımlarken, düşük seviyede bir inflamatuvar veya uyarıcı varlığında inflamatuvar sitokinlerin ve MMP-9'un üretimini uyabilir. (Majtan, 2014).

Balın diğer etkilerinde olduğu gibi immünomodülatör aktivitesi de balın orijinine göre değişiklik gösterir. Malezya'dan alınan çeşitli bal örneklerinin Manuka balı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bal çeşidine göre fenolik bileşikler arasında farklılıklar tespit edilmiştir (Moniruzzaman et al., 2017). Bangladeş ballarının fenolik bileşiklerini tanımlayan çalışmada bölgedeki bal çeşitlerinin kafeik asit ve benzoik asit açısından oldukça zengin olduğu tespit edilmiştir. Avustralya, Portekiz, Malezya ballarında toplam fenolik içeriğin miktarı ve çeşitleri farklılıklar göstermektedir (Moniruzzaman et al., 2014). Avustralya ballarında ise ağırlıklı olarak gallik asit, ellagik asit ve kumarik asit bulunmaktadır (Yao et al., 2005). Gözlenen varyasyonların nedeni, balların farklı botanik kaynaklarının olmasıdır. Baldaki fenolik bileşiklerden pinobanksin, pinocembrin, luteolin, galangin, krisin ve kuarsetin'in anti-enflamatuvar, immünomodülatör, anti-proliferatif ve anti-metastatik özelliklerinin yanında apoptozu indükledikleri ve çeşitli kanser türlerine karşı antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Afrin et al., 2020). Wall ve arkadaşlarının balda bulunan luteolin ve kaempferol flavonoidlerinin insan gestasyonel dokularında enfeksiyona bağlı prolabor araçları üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada flavonoidlerin insan gestasyonel dokularında *in vitro* enflamasyonu bastırdığını tespit etmişlerdir (Wall et al., 2013). Ayrıca bu fenolik bileşenlerin sentetik muadilleri de farmakolojik amaçlar için kullanılmaktadır. Özellikle dejeneratif bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılarak sitotoksik ve anti-enflamatuvar fonksiyonlar sağlamaktadır (Naz et al., 2019).

2.6. Balın Hastalıklar Üzerindeki Koruyucu Etkisi

2.6.1. Kardiyovasküler Sistem

Birçok hastalık, ROS üretimi sonucu oluşan oksidatif stres ile bu stresi baskılayan endojen antioksidan enzimler arasındaki

dengelesizlikle ilişkilendirilmiştir. Buna kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'da dâhildir (Idrus et al., 2020). Tüm küresel ölümlerin yaklaşık %32'si KVH nedeni ile gerçekleşmektedir (*World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) [(Accessed on 26.01. 2022)]*, 2021). Balın içeriğinde bulunan krisin ve pinokembrin fenolik bileşenleri lipid metabolizmasını iyileştirir, tansiyonu düzenler, kardiyak aritmiyi iyileştirir, miyokard enfarktüsü bölgesini ve miyokardiyal hasar belirteçlerini azaltır, yaşa bağlı protein ifadesini modüle eder.

Al-Waili ve arkadaşları yaptıkları klinik araştırmalarda, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan C-reaktif protein (CRP), homosistein ve hiperlipidemi dahil olmak üzere çeşitli metabolik göstergeler üzerinde balın etkisini incelemiştir. Balın hem sağlıklı hem de diyabetik hastalarda, plazma glikozunu, insülini, CRP'yi, toplam kolesterolü, LDL-C'yi (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü) ve TG'yi (Trigliserit) düşürürken HDL-C'yi (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü) yükselttiği sonucuna varmışlardır (Al-Waili, 2004; Idrus et al., 2020). Ayrıca balın, içeriğindeki biyoaktif bir bileşik olan krisin'in, sıçan kalbindeki apoptozu azaltarak ve PPAR- γ (Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama) aktivitesini geri kazandırarak hücresel düzeyde koruma sağladığı gösterilmiştir (Hasenan et al., 2018). Tualang balının menopoz sonrası kadınların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki on iki aylık etkilerini değerlendiren bir çalışmada, Tualang balı takviyesinin diyastolik kan basıncını ve açlık kan şekerini düşürmede etkili olduğu ve balın menopoz sonrası kadınlarda on iki aylık kullanımının bazı kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (Rasad et al., n.d.).

Ormangülü balı (deli bal) kontrolsüz tüketildiğinde zehirlenmelere neden olabilen bir bal çeşididir. Ormangülü balı, grayanotoksin içeren *Rhododendron* bitkilerinden üretilir.

Ericaceae familyasından *Rhododendron* cinsi bitkilerin bazı türleri toksik grayanotoksin bileşiği içerir. Dolayısıyla bu bitkilerin ikincil yan ürünleri de zehirli olabilmektedir (Silici et al., 2016). Bir sodyum kanalı toksini olan grayanotoksinin neden olduğu bradikardi, hipotansiyon ve zihinsel durumdaki değişiklikler ölümcül olabilir (Dubey et al., n.d.). Ormangülü balı zehirlenmesinin belirtileri doza bağlıdır ve baş dönmesi, hipotansiyon ve çeşitli zehirlenme belirtileri ile yüksek dozda tüketimi ölüme sebebiyet verebilir (Silici et al., 2016; Ullah et al., 2018). Ormangülü balı zehirlenmesi en çok Türkiye, Kore ve Nepal'de rapor edilmiştir (Ullah et al., 2018). Ormangülü balı toksik olmasına rağmen popüler olarak diyabet, artrit, akut ve kronik bronşit, astım, soğuk algınlığı, mide-bağırsak rahatsızlıkları ve hipertansiyon tedavisinde terapötik olarak kullanılmaktadır (Cakmak-Arslan et al., 2020; Silici et al., 2016). Ormangülü balının fare kalp kası lipitleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 25 mg/kg Ormangülü balının kalp kası lipitleri üzerinde lipit peroksidasyonu dışında herhangi bir değişikliğe sebep olmazken 50 mg/kg Ormangülü balının, doku lipidlerinde moleküler düzeyde değişikliklerin eşlik ettiği lipit peroksidasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Cakmak-Arslan et al., 2020). Elde edilen bu veriler alınan Ormangülü balı dozunun önemli olduğunu ve indüklenen etkilerin tüketilen doza bağlı olduğunu doğrulamaktadır.

2.6.2. Sinir Sistemi

Ham bal, anksiyolitik, antinosiseptif, antikonvülsan ve antidepresan etkileri içeren nörofarmakolojik özellikler sergiler. Ek olarak hafızayı geliştiren nootropik etkilere sahiptir. Bilimsel çalışmalar, balın polifenol içeriğinin vücuttaki ROS seviyelerini düşürmeye, oksidatif stresle savaşılmaya ve hücrelerdeki antioksidan savunma sistemini güçlendirmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle polifenoller balın sinir sistemindeki koruyucu etkisi ile ilgili merkezi bir rol

oynamaktadır. Bal nörotoksik olan ROS'a karşı inhibe edici aktivite gösterdiği gibi yaşlılık ile ilişkili olabilen çeşitli nörolojik patolojilere karşı da etkili olabilir. Örneğin, beta amiloid gibi yanlış katlanmış proteinlerin birikimi, yaşa bağlı bazı nörolojik patolojilerle ilişkilidir ve polifenoller, bu patolojik birikim süreçlerini inhibe etme kapasitesine sahiptir (Syarifah-Noratiqah et al., 2018). Nijerya' nın üç coğrafi bölgesinden alınan altı bal örneğinin nörofarmakolojik etkilerini çeşitli davranış modellerini kullanarak değerlendiren bir araştırmada bal örneklerinin bir kısmının anksiyeteyi, doku zedelenmesinden kaynaklanan ağrıları, epilepsi nöbetlerini ve depresyon belirtilerini azalttığı, bu nedenle nutrasötik olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Akanmu et al., 2011). 2020 yılında Yahaya ve ark tarafından şizofreni hastalarında yürütülen klinik çalışmada, sekiz haftalık Tualang balı takviyesinin anlık bellekteki alanlarda toplam öğrenme performansını iyileştirdiğini göstermiştir (Yahaya et al., 2020). Orsolice ve ark 2011 ve 2020 yılları arasında Tualang balının merkezi sinir sistemi etkilerini ele alan 28 orijinal makaleyi analiz etmişlerdir. Bu analizlerde, incelenen bazı makalelerde Tualang balı'nın beyin oksidatif stresine karşı koruyucu etkilere sahip olduğu ve özellikle postmenopozal kadınlar için yararlı bir alternatif anksiyolitik ajan olabileceği bunun yanında hafıza geliştirmede ve özellikle yaşlılık kaynaklı hafıza bozulmasını önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir (Azman et al., 2021). Tualang balının öğrenme, hafıza, dikkat ve farkındalık gibi bilişsel süreçlere etkileri, büyük olasılıkla antioksidan etki sergileyen krisin, naringenin, luteolin ve daha birçok fenolik bileşik içeriklerinden kaynaklanmaktadır.

2.6.3. Solunum Sistemi

Antik çağlardan beri bal ve balın çeşitli içerikleri öksürüğü etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılmıştır. Astım, balın solunum sistemi üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerine yönelik bilimsel araştırmaların birincil odak noktası olmuştur

(Cianciosi et al., 2018). Kamaruzaman ve ark. ovalbümin kaynaklı kronik astımlı bir tavşan modelinde, aerosol haline getirilmiş balın solunmasının ardından yaptıkları histopatolojik incelemelerde, alt solunum yollarında enflamatuvar hücre sayısını azalttığını, astıma bağlı histopatolojik değişiklikleri hafiflettiğini ve enfeksiyonu etkili bir şekilde önlediğini göstermişlerdir (Kamaruzaman et al., 2014). Alerjik rinit tedavisinde balın standart ilaçlarla birlikte kombine kullanımının rolünü araştıran çalışmada denekler vaka ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve deney süresince her iki gruba da günde 10 mg antihistamin verilmiştir. 28 gün süresince vaka grubuna ilaca ek olarak günde 1g/kg vücut ağırlığı oranında bal, kontrol grubuna ise plasebo olarak aynı miktarda bal aromalı mısır şurubu verilmiştir. Deney sonunda vaka grubundaki genel semptomlarda kontrol grubuna göre daha belirgin bir iyileşme gözlenmiş ve bu iyileşme tedavi kesildikten sonra bir ay süreyle devam etmiştir (Asha'ari et al., 2013). Çocukluk çağı üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) kaynaklanan gece öksürüğü ve uyku güçlüğü üzerinde üç çeşit balın ve silan hurması ekstraktının etkilerini karşılaştıran çalışmada, 1-5 yaş arası 300 çocuğa gece uyumadan önce 10gr bal veya plasebo olarak silan hurması ekstraktı verilmiştir. Çalışma sonucunda ebeveynler, çocuklarının ÜSYE'ye bağlı gece öksürüğü ve uyku güçlüğü'nün semptomatik rahatlaması için bal ürünlerini silan hurması ekstraktından daha etkili olarak değerlendirmiştir (Cohen et al., 2012). Ek olarak Mahyar ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada, çocukların gece öksürükleri ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak için alerji tedavisinde kullanılan bir antihistamin olan difenhidramin ile iki çeşit bal kullanmışlardır. Çalışma sonucuna göre balın çocuklarda öksürüğü difenhidraminden daha iyi rahatlatılabileceği ve çocukların uyku kalitesini iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (Ayazi et al., 2017).

2.6.4. Gastrointestinal Sistem

Balın gastrointestinal sistem üzerindeki teröpotik etkisi literatürde gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem bozukluklarında balın etkisini inceleyen çalışmalardan biri kronik inflamatuvar gastrointestinal hastalıklardan ülseratif kolit üzerine yapılmıştır. Çalışmada trinitrobenzen ile indüklenen ülseratif kolitli Wister sıçanlarında yedi gün boyunca doğal Türk balı ile tedavinin, sentetik ilaç takviyesine kıyasla çeşitli lezyonları azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür (Bilsel et al., 2002; Ranneh et al., 2021). Bal *in vitro* olarak, gastrit, gastroduodenal ülser, gastrik adenokarsinom gibi gastrointestinal hastalıklarına neden olabilen *Helicobacter pylori*'ye karşı önemli bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Mide rahatsızlığı olan hastalardan izole edilen *H. pylori* üzerinde farklı bal türlerinin antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiş ve farklı bal türlerine duyarlılığı MIC (minimum engelleyici konsantrasyon) ve MBC (Minimum bakterisidal konsantrasyon) ölçülerek değerlendirilmiştir ve tüm balların, belirgin terapötik potansiyeli olan yüksek bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Cianciosi et al., 2018). Klinik çalışmalar ayrıca balın, çeşitli mikropların neden olabileceği gastrointestinal sistemin akut bir inflamasyonu olan gastroenterit tedavisinde rehidrasyon sıvısına eklenmesinin semptomlarının iyileşmesini hızlandırdığını, ishalin süresini kısalttığını ve hastalıktan sonra rehidrasyona yardımcı olduğunu göstermiştir (Abdulrhman et al., 2010; Haffeejee & Moosa, 1985)

2.7. Balın Yara İyileşmesindeki Rolü

Derideki yaralar, mekanik, kimyasal veya termal hasarlar sonucu dokunun savunma fonksiyonlarını yitirmesiyle oluşmaktadır (Kus & Ruiz, 2020; Scepankova et al., 2021). Bir yara iyileşmesinin belirli bir sırayla gerçekleşen ve örtüşen dört adımı vardır. Bu adımlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşmadır (Kus & Ruiz, 2020). Bilimsel araştırmalar balın

birçok farklı türde yaranın iyileşme sürecini hızlandırabildiğini göstermiştir. Bunlar arasında yanıklar, amputasyon yaraları, deri aşılama bölgeleri, deri lezyonları ve ülserler (bacak, varisli damar, kötü huylu, diyabetik ve orak hücreli ülserler dahil) yer alır (Scepankova et al., 2021).

Yaranın durumuna bağlı olarak balın, antimikrobiyal özelliklerine ek olarak yara iyileşmesi sürecinde; koku giderme, nemli bir yara ortamı sağlama, yara kapanmasını hızlandırmak için hücre göçü, proliferasyon ve kolajen üretimini etkileme, enflamasyon sürecinde rol oynayan insan monositlerinden ve makrofajlarından çeşitli sitokinleri uyarma veya inhibe etme, özel yara mikro ortamına bağlı olarak, nötrofillerden reaktif oksijen türlerinin üretimini artırma veya azaltma gibi rolleri olduğu düşünülmektedir (Naz et al., 2019).

Balın, kısmi derecelerdeki yanıkların iyileşmesini geleneksel bandajların kullanımına kıyasla yaklaşık dört veya beş gün hızlandırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmaya göre balın, enfekte cerrahi yaraların tedavisinde kullanılan antiseptik ve gazlı bezden daha etkili olduğu iddia edilmektedir (Jull et al., 2015). 2020 yılında Kanimozhi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada L929 fare fibroblast hücre hattı, bal içeren nanofiber (500–1.95 µg) çözeltisinin farklı konsantrasyonlarında kültürlenmiş ve hücreler üzerindeki toksisite değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre bal yüklü nanofiblerin herhangi bir toksik etkisinin olmadığını ve hücre canlılığının %90-99 oranında olduğunu gözlemişlerdir. Kanimozhi ve ark. bal yüklü elektroskopun nanofibli yapı iskelesini, öncelikle hücre dışı matriksin biyo-taklit özelliği ile hücresel yapışma, büyüme ve çoğalma özelliği için uygun substrat olarak önermiş ve kronik yaraların tedavisi için değerli ve daha uygun bir yara bandı alternatifi olabileceği fikrini desteklemişlerdir (Kanimozhi et al., 2020). Bununla birlikte balın yara iyileşmesi ve antimikrobiyal etkinliği göz önüne alınarak,

yara örtülerinde bal bazlı nanoliflerin kullanımını inceleyen son çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir (Kanimozhi et al., 2020).

3. SONUÇ

Günümüzde doğal kaynaklı terapötiklere olan ilgi ve bunların sentetik ilaçlara göre daha etkili olabileceklerine dair görüşler artmıştır. Bal, eski çağlardan beri farklı tıbbi amaçlar için kullanılan ürünlerdendir. Yüksek besin değeri ve antioksidan özellikleri göz önüne alındığında çeşitli sağlık sorunlarını tedavi edebilen, tıbbi özelliklere sahip iyi bilinen bir doğal ürün olarak değerlendirilmektedir. Barındırdığı amino asitler, proteinler, enzimler, temel mineraller, vitaminler ve fenolik bileşikler gibi biyoaktif moleküller *in vitro* ve *in vivo* biyolojik özelliklere sahiptir. Balın veya baldaki çeşitli bileşenlerin hastalıklarda kullanımının araştırılması, etkinliği kanıtlanmış flavonoid vb. moleküllerin biyoyararlanımını ve hedefleme etkinliğini iyileştirmek için nano-taşıyıcılar gibi teknolojilerle kombine kullanımı açısından oldukça faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

- Abdulrhman, M. A., Mekawy, M. A., Awadalla, M. M., & Mohamed, A. H. (2010). Bee Honey Added to the Oral Rehydration Solution in Treatment of Gastroenteritis in Infants and Children. *Journal of Medicinal Food*, 13(3), 605–609. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0075>
- Abedi, F., Ghasemi, S., Farkhondeh, T., Azimi-Nezhad, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2021). Possible Potential Effects of Honey and Its Main Components Against Covid-19 Infection. *Dose-Response*, 19(1), 155932582098242. <https://doi.org/10.1177/1559325820982423>
- Afrin, S., Haneefa, S. M., Fernandez-Cabezudo, M. J., Giampieri, F., Al-Ramadi, B. K., & Battino, M. (2020). Therapeutic and preventive properties of honey and its bioactive compounds in cancer: an evidence-based review. *Nutrition Research Reviews*, 33(1), 50–76. <https://doi.org/10.1017/S0954422419000192>
- Akanmu, M., Olowookere, T., Atunwa, S., Ibrahim, B., Lamidi, O., Adams, P., Ajimuda, B., & Adeyemo, L. (2011). Neuropharmacological effects of Nigerian honey in mice. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(3). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i3.65285>
- 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. <https://doi.org/10.1089/109662004322984789>
- Alaerjani, W. M. A., Abu-Melha, S., Alshareef, R. M. H., Al-

- Farhan, B. S., Ghramh, H. A., Al-Shehri, B. M. A., Bajaber, M. A., Khan, K. A., Alrooqi, M. M., Modawe, G. A., & Mohammed, M. E. A. (2022). Biochemical Reactions and Their Biological Contributions in Honey. *Molecules*, 27(15), 4719. <https://doi.org/10.3390/molecules27154719>
- Albaridi, N. A. (2019). Antibacterial Potency of Honey. *International Journal of Microbiology*, 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/2464507>
- Anand, K. V., Mohamed Jaabir, M. S., Thomas, P. A., & Geraldine, P. (2012). Protective role of chrysin against oxidative stress in d-galactose-induced aging in an experimental rat model. *Geriatrics and Gerontology International*, 12(4), 741–750. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00843.x>
- Asha'ari, Z. A., Ahmad, M. Z., Din, W. S. J. W., Hussin, C. M. C., & Leman, I. (2013). Ingestion of honey improves the symptoms of allergic rhinitis: evidence from a randomized placebo-controlled trial in the East Coast of Peninsular Malaysia. *Annals of Saudi Medicine*, 33(5), 469–475. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.469>
- Ayazi, P., Mahyar, A., Yousef-Zanjani, M., Allami, A., Esmailzadehha, N., & Beyhaghi, T. (2017). Comparison of the Effect of Two Kinds of Iranian Honey and Diphenhydramine on Nocturnal Cough and the Sleep Quality in Coughing Children and Their Parents. *PLOS ONE*, 12(1), e0170277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170277>
- Azman, K. F., Aziz, C. B. A., Zakaria, R., Ahmad, A. H., Shafin, N., & Ismail, C. A. N. (2021). Tualang Honey: A Decade of Neurological Research. *Molecules*, 26(17), 5424. <https://doi.org/10.3390/molecules26175424>

- Azman, K. F., & Zakaria, R. (2019). Honey as an antioxidant therapy to reduce cognitive ageing. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(12), 1368–1377. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.14027>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.11.010>
- Bilsel, Y., Bugra, D., Yamaner, S., Bulut, T., Cevikbas, U., & Turkoglu, U. (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. <https://doi.org/10.1159/000064580>
- Çakir, Y., Nur Çobanoğlu, D., Dervişoğlu, G., Koçyiğit, S., Karahan, D., Yelkovan, S., & YusufÇakır GökhanDervişoğlu, SerhatKoçyiğit, DavutKarahan, SedatYelkovan, D. N. (2020). Determination of Antimicrobial Activity, Palynological Characteristics and Chemical Composition of Some Honey Samples from Turkey. *Mellifera*, 2020(1), 41–60.
- Cakmak-Arslan, G., Emir, S., Goc-Rasgele, P., & Kekecoglu, M. (2020). Investigation of the toxic effects of rhododendron honey on mouse cardiac muscle tissue lipids at molecular level. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 26(2), 287–294. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2019.22996>
- Chari, R. V. J. (2008). Targeted Cancer Therapy: Conferring Specificity to Cytotoxic Drugs. *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 98–107. <https://doi.org/10.1021/ar700108g>

- Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparri, M., Reboledo-Rodríguez, P., Manna, P. P., Zhang, J., Lamas, L. B., Flórez, S. M., Toyos, P. A., Quiles, J. L., Giampieri, F., Battino, M., Bravo Lamas, L., Martínez Flórez, S., Agudo Toyos, P., Quiles, J. L., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. *Molecules*, 23(9), 2322. <https://doi.org/10.3390/molecules23092322>
- Cohen, H. A., Rozen, J., Kristal, H., Laks, Y., Berkovitch, M., Uziel, Y., Kozar, E., Pomeranz, A., & Efrat, H. (2012). Effect of Honey on Nocturnal Cough and Sleep Quality: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics*, 130(3), 465–471. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3075>
- Demopoulos, C. A. (2020). Is platelet-activating factor (PAF) a missing link for elucidating the mechanism of action of the coronavirus SARS-CoV-2 and explaining the side effects-complications of Covid-19 disease. *Preprints*, June, 2020060253. <https://doi.org/10.20944/preprints202006.0253.v1>
- Dubey, L., Maskey A FAU - Regmi, S., & Regmi, S. (n.d.). *Bradycardia and severe hypotension caused by wild honey poisoning*. PG - 426-8 (Issues 2241-5955 (Electronic)).
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2014). Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. In *Molecules* (Vol. 19, Issue 2, pp. 2497–2522). <https://doi.org/10.3390/molecules19022497>
- Fan, W., Qian, S., Qian, P., & Li, X. (2016). Antiviral activity of luteolin against Japanese encephalitis virus. *Virus Research*, 220, 112–116.

<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.04.021>

- Farooq, R., Hanif, A., Khan, A., Arafah, A., Rehman, M. U., & Majid, S. (2020). *Molecular Mechanisms of Phytochemicals from Honey in Prevention and Treatment of Cancer BT - Therapeutic Applications of Honey and its Phytochemicals : Volume II* (M. U. Rehman & S. Majid (Eds.); pp. 61–83). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7305-7_4
- Gethin, G., & Cowman, S. (2008). Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *Journal of Wound Care*, 17(6), 241–247. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.17.6.29583>
- Haffejee, I. E., & Moosa, A. (1985). Honey in the treatment of infantile gastroenteritis. *BMJ*, 290(6485), 1866–1867. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6485.1866>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hasenan, S. M., Karsani, S. A., & Jubri, Z. (2018). Modulation of age related protein expression changes by gelam honey in cardiac mitochondrial rats. *Experimental Gerontology*, 113, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.001>
- Hossain, K. S., Hossain, M. G., Moni, A., Rahman, M. M., Rahman, U. H., Alam, M., Kundu, S., Rahman, M. M., Hannan, M. A., & Uddin, M. J. (2020). Prospects of honey in fighting against COVID-19: pharmacological insights and therapeutic promises. In *Heliyon* (Vol. 6, Issue 12, p. e05798). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05798>
- Idrus, R. B. H., Sainik, N. Q. A. V., Nordin, A., Bin Saim, A., & Sulaiman, N. (2020). Cardioprotective effects of honey and its constituent: An evidence-based review of

- laboratory studies and clinical trials. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Issue 10, p. 3613). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103613>
- Jull, A. B., Cullum, N., Dumville, J. C., Westby, M. J., Deshpande, S., & Walker, N. (2015). Honey as a topical treatment for wounds. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2015, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4>
- Kamaruzaman, N. A., Sulaiman, S. A., Kaur, G., & Yahaya, B. (2014). Inhalation of honey reduces airway inflammation and histopathological changes in a rabbit model of ovalbumin-induced chronic asthma. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 176. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-176>
- Kanimozhi, S., Kathiresan, G., Kathalingam, A., Kim, H.-S., & Doss, M. N. R. (2020). Organic nanocomposite Band-Aid for chronic wound healing: a novel honey-based nanofibrous scaffold. *Applied Nanoscience*, 10(5), 1639–1652. <https://doi.org/10.1007/s13204-019-01247-3>
- Koussissis, S., Semidalas, CE Hadzistavrou, E., Kalyvas, V., Antonopoulou, S., & Demopoulos, CA Koussissis, SG and Semidalas, CE and Hadzistavrou, EC and Kalyvas, VG and Antonopoulou, S and Demopoulos, C. (1994). Wax, PAF [Platelet Activating Factors] antagonists in foods: isolation and identification of PAF antagonists in honey and. *Revue Francaise Des Corps Gras (France)*.
- Kus, K. J. B., & Ruiz, E. S. (2020). Wound Dressings – A Practical Review. *Current Dermatology Reports*, 9(4), 298–308. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00319-w>
- Kwakman, P. H. S., Velde, A. A. te, Boer, L., Speijer, D.,

- Christina Vandenbroucke-Grauls, M. J., & Zaat, S. A. J. (2010). How honey kills bacteria. *The FASEB Journal*, 24(7), 2576–2582. <https://doi.org/10.1096/fj.09-150789>
- Majtan, J. (2014). Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22(2), 187–192. <https://doi.org/10.1111/wrr.12117>
- Majtan, J., Kumar, P., Majtan, T., Walls, A. F., & Klaudiny, J. (2009). Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 19(8), e73–e79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00994.x>
- Maleki, H., Gharehaghaji, A. A., & Dijkstra, P. J. (2013). A novel honey-based nanofibrous scaffold for wound dressing application. *Journal of Applied Polymer Science*, 127(5), 4086–4092. <https://doi.org/10.1002/app.37601>
- Masad, R. J., Haneefa, S. M., Mohamed, Y. A., Al-Sbiei, A., Bashir, G., Fernandez-Cabezudo, M. J., & Al-Ramadi, B. K. (2021). The Immunomodulatory Effects of Honey and Associated Flavonoids in Cancer. *Nutrients*, 13(4), 1269. <https://doi.org/10.3390/nu13041269>
- Meo, S. A., Al-Asiri, S. A., Mahesar, A. L., & Ansari, M. J. (2017). Role of honey in modern medicine. In *Saudi Journal of Biological Sciences* (Vol. 24, Issue 5, pp. 975–978). <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.12.010>
- Mijanur Rahman, M., Gan, S. H., & Khalil, M. I. (2014). Neurological Effects of Honey: Current and Future Prospects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 958721. <https://doi.org/10.1155/2014/958721>
- Mohammed, S. E. A., Kabbashi, A. S., Koko, W. S., Ansari, M. J., Adgaba, N., & Al-Ghamdi, A. (2019). In vitro activity

- of some natural honeys against *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(2), 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.06.004>
- Molan, P. C. (2002). Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers - theory and practice. *Ostomy/Wound Management*, 48(11), 28–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426450>
- Moniruzzaman, M., Amrah Sulaiman, S., & Gan, S. H. (2017). Phenolic Acid and Flavonoid Composition of Malaysian Honeys. *Journal of Food Biochemistry*, 41(2), e12282. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12282>
- Moniruzzaman, M., Khalil, M. I., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2012). Advances in the analytical methods for determining the antioxidant properties of honey: A review. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 9(1). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v9i1.5>
- Moniruzzaman, M., Yung An, C., Rao, P. V., Hawlader, M. N. I., Azlan, S. A. B. M., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2014). Identification of Phenolic Acids and Flavonoids in Monofloral Honey from Bangladesh by High Performance Liquid Chromatography: Determination of Antioxidant Capacity. *BioMed Research International*, 2014, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/737490>
- N.I., B. (2021). In vitro Evaluation of Anti-Chikungunya Virus Activities of Tualang Honey. *Tropical Biomedicine*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.47665/tb.38.1.008>
- Nair, H. K. R., Tatavilis, N., Pospíšilová, I., Kučerová, J., & Cremers, N. A. J. (2020). Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria and prevents amputation in

- diabetics with infected ulcers: A prospective case series. *Antibiotics*, 9(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090529>
- Naz, S., Imran, M., Rauf, A., Orhan, I. E., Shariati, M. A., Iahtisham-Ul-Haq, IqraYasmin, Shahbaz, M., Qaisrani, T. B., Shah, Z. A., Plygun, S., & Heydari, M. (2019). Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties. In *Life Sciences* (Vol. 235, p. 116797). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116797>
- Pop, T. D., & Diaconeasa, Z. (2021). Recent advances in phenolic metabolites and skin cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 18, p. 9707). <https://doi.org/10.3390/ijms22189707>
- Preda, V. G., & Săndulescu, O. (2019). Communication is the key: biofilms, quorum sensing, formation and prevention. *Discoveries*, 7(3), e10. <https://doi.org/10.15190/d.2019.13>
- Proaño, A., Coello, D., Villacrés-Granda, I., Ballesteros, I., Debut, A., Vizuite, K., Brenciani, A., & Álvarez-Suarez, J. M. (2021). The osmotic action of sugar combined with hydrogen peroxide and bee-derived antibacterial peptide Defensin-1 is crucial for the antibiofilm activity of eucalyptus honey. *LWT*, 136, 110379. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110379>
- Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., Fadel, A., Zakaria, Z. A., Albujja, M., & Bakar, M. F. A. (2021). Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03170-5>
- Rasad, H., MH, E., Ghadiri, E., Mahaki, B., & Pahlavani, N. (n.d.). *The effect of honey consumption compared with*

sucrose on lipid profile in young healthy subjects (randomized clinical trial). *PG - 8-12 LID - S2405-4577(18)30266-3 [pii] LID - 10.1016/j.clnesp.2018.04.016 [doi] (Issues 2405-4577 (Electronic))*.

- Scepankova, H., Combarros-Fuertes, P., Fresno, J. M., Tornadijo, M. E., Dias, M. S., Pinto, C. A., Saraiva, J. A., & Estevinho, L. M. (2021). Role of Honey in Advanced Wound Care. *Molecules*, 26(16), 4784. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784>
- Seyhan, M. F., Yılmaz, E., Timirci-Kahraman, Ö., Saygılı, N., Kısakesen, H. İ., Eronat, A. P., Ceviz, A. B., Bilgiç Gazioğlu, S., Yılmaz-Aydoğan, H., & Öztürk, O. (2017). Anatolian honey is not only sweet but can also protect from breast cancer: Elixir for women from artemis to present. *IUBMB Life*, 69(9), 677–688. <https://doi.org/10.1002/iub.1652>
- Shang, S., Hua, F., & Hu, Z. W. (2017). The regulation of β -catenin activity and function in cancer: Therapeutic opportunities. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 20, pp. 33972–33989). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15687>
- Silici, S., Doğan, Z., Sahin, H., Atayoğlu, T., & Yakan, B. (2016). Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4), 3300–3309. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5534-z>
- Sojka, M., Valachova, I., Bucekova, M., & Majtan, J. (2016). Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm. *Journal of Medical Microbiology*, 65(4), 337–344. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000227>

- Swellam, T., Miyanaga, 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. <https://doi.org/10.1046/j.0919-8172.2003.00602.x>
- Syarifah-Noratiqah, S.-B., Naina-Mohamed, I., Zulfarina, M. S., & Qodriyah, H. M. . (2018). Natural Polyphenols in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Drug Targets*, 19(8), 927–937. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170328122527>
- Taban, Q., Mumtaz, P. T., & Ali, A. (2020). *Honey in Anticancer Drug Toxicity BT - Therapeutic Applications of Honey and its Phytochemicals : Volume II* (M. U. Rehman & S. Majid (Eds.); pp. 307–324). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7305-7_14
- Tantawy, M. A. (2020). *Efficacy of Natural Honey Treatment in Patients With Novel Coronavirus*. <https://Clinicaltrials.Gov/Show/NCT04323345>. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323345>
- Ullah, S., Khan, S. U., Saleh, T. A., & Fahad, S. (2018). Mad honey: uses, intoxicating/poisoning effects, diagnosis, and treatment. *RSC Advances*, 8(33), 18635–18646. <https://doi.org/10.1039/C8RA01924J>
- Wall, C., Lim, R., Poljak, M., & Lappas, M. (2013). Dietary Flavonoids as Therapeutics for Preterm Birth: Luteolin and Kaempferol Suppress Inflammation in Human Gestational Tissues In Vitro. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/485201>
- Wasfi, R., Elkhatab, W. F., & Khairalla, A. S. (2016). Effects of

selected egyptian honeys on the cellular ultrastructure and the gene expression profile of *Escherichia coli*. *PLoS ONE*, 11(3), e0150984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150984>

World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) [(accessed on 26.01. 2022)]. (2021).

Yahaya, R., Zahary, M. N., Othman, Z., Ismail, R., Nik Him, N. A. S., Abd Aziz, A., Dahlan, R., & Jusoh, A. F. (2020). Tualang honey supplementation as cognitive enhancer in patients with schizophrenia. *Heliyon*, 6(5), e03948. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03948>

Yankner, B. A., Lu, T., & Loerch, P. (2008). The aging brain. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 3, Issue 1, pp. 41–66). <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.092044>

Yaoa, L., Jiang, Y., Singanusong, R., Datta, N., & Raymont, K. (2005). Phenolic acids in Australian *Melaleuca*, *Guioa*, *Lophostemon*, *Banksia* and *Helianthus* honeys and their potential for floral authentication. *Food Research International*, 38(6), 651–658. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodres.2005.01.002>

TIBBİ BİYOLOJİ ÇALIŞMALARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com