BIOLOŠKA AKTIVNOST I MEDICINSKA UPOTREBA MEDA

Veroljub Marković¹, Ivan Nikolić², Višnja Binjović³

^{1,2}Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

³Samostalna „Apoteka Marković“, Kragujevac

BIOLOGICAL ACTIVITY AND MEDICAL USE OF HONEY

Veroljub Markovic¹, Ivan Nikolic², Visnja Binjovic³

^{1,2}Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Private Retail Pharmacy „Apoteka Markovic“, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Lekovitost meda je poznata od davnina, o čemu govore zapisi na tablama Samarićana od pre 4.000 godina, kao i na Egipatskim papirusima 1200. godine pre n. e. Med se pominje i u Vedi, zapisima Hindusa starim oko 5.000 godina, Kuranu i Talmudu. Hipokrat (460–357. pre n. e.) primenjivao je mnoge recepte Egipćana koji sadrže med. Otkrio je da med „čisti usta od gnoja i ulceroznih rana, zaceljuje karbunkule i uklanja gnoj“. Celzus je oko 25. godine pre n. e. koristio med za lečenje prolića i stomaknih tegoba, za kašalj i bolesti disajnih organa, zarastanje rana, bolesti očiju i kao laksativ. Sve do XIX veka, do otkrića bakterija kao uzročnika infekcija, nisu mogli da budu objašnjeni mehanizmi na kojima se zasnivaju lekovi dejstva meda. Med je prirodni proizvod složenog hemijskog sastava koji se najviše koristi kao hranljiva namirnica slatkog ukusa. Sadrži više stotina različitih hemijskih jedinjenja koja mu daju polivalentnu biološku aktivnost. Mnogobrojni podaci govore o antimikrobnom, antioksidacionom, antiinflamatornom, imunomodulatornom, antitumorskom i probiotičkom delovanju, koji su dobra osnova za definisanje većih terapijskih mogućnosti njegove upotrebe u savremenoj medicini.

Ključne reči: med, molekularni mehanizmi farmakološkog dejstva, terapija.

ABSTRACT

Healing uses of honey have been known for ages. Records on Samaritans panels from 4000 years ago talked about it, as well as on Egyptian papyri from 1200 B.C. Honey was also mentioned in Veda, Hindu records that are about 5000 years old, in Koran and in Talmud. Hippocrates (460–357 B.C.) applied many Egyptian recipes that contain honey. He discovered that honey “cleans mouth from pus and ulcerative wounds, heals carbuncles and eliminates pus”. Cornelius Celsus used honey 25 years B.C. for healing diarrhea and stomach problems, for cough and diseases of respiratory organs, for wound healing, for eye diseases and as a laxative. Until XIX century, until the discovery of bacteria as the cause of infection, the mechanisms underlying the therapeutic effects of honey could not be explained. Honey is a natural product of complex chemical composition that is mostly used as a nutrition food that has a sweet taste. It contains hundreds of different chemical compounds that give honey multi-functional biological activity. Numerous previous data provide evidence regarding the antimicrobial, antioxidative, anti-inflammatory, immunomodulatory, antitumor, and probiotic effects that may be a good basis for defining the major therapeutic possibilities of using honey in modern medicine.

Key words: honey; molecular mechanisms of pharmacological action; therapeutics.

UVOD

Med je popularni zaslađivač širom sveta. Prema anketi marketinške asocijacije, koju je 1997. sproveo Nacionalni odbor za med, skoro 77% američkih porodica koristi med zajedno s drugim zaslađivačima i sirupima i 45% njih smatra da je med koristan jer je „prirodan i bolji od šećera“. Od davnina, on se nije samo koristio kao prirodni zaslađivač, već i kao sredstvo za lečenje. Mnoga lekovića svojstva koja se pripisuju medu, osnova su za pojedine tradicionalne narodne lekoviće primene širom sveta. Od potrošača koji koriste med, 93% njih smatraju da je med zdrav i ekološki čist prirodni proizvod. Petnaest procenata potrošača ima pozitivna iskustva s medom kao kućnim lekom.

SASTAV MEDA

Med sadrži oko 180 različitih hemijskih definisanih sastojaka (1). Različite vrste meda se znatno razlikuju po sastavu farmakološki aktivnih supstanci, tako da je u nekim vrstama otkriveno i identifikovano više od 300 različitih jedinjenja, a stalno se otkrivaju i nova (2). Glavni sastojci meda su monosaharidni i disaharidni šećeri: fruktoza (25–45%) i glukoza (25–37%). On sadrži i čitav niz drugih šećera – maltozu, izomaltozu, saharozu, erlozu, melelitozu itd. (3). Sadržaj vode u medu iznosi 16–20% (4), a kiselost meda je oko pH 4 (5). Razne vrste meda sadrže različite količine polena, ali ona nikada ne prelazi nekoliko procenata.

Medu farmakološki aktivnim komponentama, pažnju istraživača privlače i benzoeva kiselina, fenilsirćetna

kiselina, eugenol, 2-metoksi-fenol, p-krezol itd. Flavonoidi prisutni u medu su: 8-metoksikempferol, kempferol, kvercetin, luteolin, apigenin, izoramnetin itd. (6). Pomenuti flavonoidi imaju antioksidativna i antimikrobna svojstva. Organske kiseline su prisutne u minimalnim količinama (ukupno 0,5%). One učestvuju u formiranju prijatne arome i predstavljaju značajne konzervanse. Do sada je iz meda izolovano čak 19 različitih organskih kiselina. Najzastupljenija je glukonska kiselina, a slede jabučna, limunska i dr. (7). Biljna ulja takođe daju aromu medu. U medu su prisutne tri hemijske grupe isparljivih jedinjenja u koja spadaju: terpeni, norizoprenoidi i derivati benzena, odnosno ukupno više od 35 različitih hemijskih definisanih sastojaka (8). Med sadrži proteine, ali ne u koncentraciji koja bi bila značajna iz nutritivnog aspekta. Uglavnom su to enzimi koje dodaju same pčele (β -glukozidaza, amilaza, invertaza, diastaza, lipaza i dr.) (9). Drugi autori smatraju da izvestan broj proteina u medu potiče iz nektara koje pčele sakupljaju (10). Prema usvojenim kriterijumima med ima visoku koncentraciju proteina ako sadrži 1,2–2,2 mg proteina/g meda. Vrste meda siromašne proteinima sadrže 0,2–0,3 mg/g, a između ove dve grupe su vrste meda sa umerenim sadržajem proteina (11).

SPEKTAR BIOLOŠKIH AKTIVNOSTI MEDA

Dosadašnja istraživanja su pokazala da med u određenim uslovima ispoljava antimikrobno, antioksidativno, antiinflamatorno, imunomodulatorno i antitumorsko delovanje. U daljem tekstu biće više reči o ovim dejstvima.

Antimikrobna svojstva

Antimikrobno delovanje obuhvata antibakterijsko, antigljivično i antivirusno delovanje. Te osobine meda važne su za borbu protiv infekcija izazvanih ovim mikroorganizmima. Osim meda antimikrobno delovanje pokazuje i propolis. Med deluje antibakterijski uglavnom protiv gram-pozitivnih bakterija, a ima i bakteriostatsko i baktericidalno delovanje kod mnogih patogenih stanja. Glukoza oksidaza meda proizvodi antibakterijski sastojak hidrogen-peroksid, dok ga drugi enzim, katalaza, uništava. Med sa visokim aktivitetom katalaze ima nisko antibakterijsko peroksidno dejstvo. On ima i peroksidno i neperoksidno antibakterijsko dejstvo. Neperoksidno antibakterijsko delovanje meda potiče od različitih kiselih, baznih i neutralnih supstanci (12). Antimikrobno delovanje potiče od različitih supstanci aromatičnog

Tabela 1. Infekcije izazvane bakterijskim virusima koji su osetljivi na antibakterijsku aktivnost meda.

Infekcije	Uzročnici
Antraks	<i>Bacillus anthracis</i>
Difterija	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Dijareja, sepsa*, urinarne infekcije, infekcije rana	<i>Escherichia coli</i>
Infekcije uha, meningitis, disajne infekcije, sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i>
Zapaljenje pluća	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Meningitis	<i>Listeria monocytogenes</i>
Tuberkuloza	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Infekcija izazvana životinjskim ujedom	<i>Pasteurella multocida</i>
Septicemia*, urinarne infekcije, infekcije rane	<i>Proteus species</i>
Urinarne infekcije, infekcije rane	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Dijareja	<i>Salmonella species</i>
Sepsa*	<i>Salmonella cholerae-suis</i>
Tifus	<i>Salmonella typhi</i>
Infekcije rane	<i>Salmonella typhimurium</i>
Sepsa*, infekcije rana	<i>Salmonella marcescens</i>
Dizenterija	<i>Salmonella species</i>
Rane, crvenilo, karbunkule, infekcije rana	<i>Staphylococcus aureus</i>
Urinarne infekcije	<i>Streptococcus faecalis</i>
Zubni karijes	<i>Streptococcus mutans</i>
Infekcije uha, impetigo*, meningitis, zapaljenje pluća, sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Infekcije uha, impetigo*, porodijska groznica, reumatska groznica, šarlaha groznica, upaljeno grlo, infekcije rana	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>

*moguće korisno antimikrobno dejstvo.

karaktera (13), a antibakterijsko delovanje uslovljeno je heterogenošću sastava (14), a zavisi i od botaničkog porekla meda (15). Visoka koncentracija šećera u medu kao i niska pH vrednost odgovorni su za antibakterijsku aktivnost. Poznato je da on ima i antivirusno dejstvo (npr. rubeole). Deluje i fungicidno protiv različitih dermatofita. Infekcije izazvane bakterijskim virusima koji su osetljivi na antibakterijsku aktivnost meda sistematizovane su u tabeli 1 (15).

Antioksidativno dejstvo

Antioksidativna svojstva meda su značajna i potiču od većeg broja antioksidativnih jedinjenja koja su uglavnom prisutna u malim koncentracijama: glukoza-oksidge, katalaze, askorbinske kiseline, flavonoida, fenolne kiseline, derivati karotenoida, organskih kiselina, amino-kiselina i proteina. Ustanovljeno je da unos meda prouzrokuje veći antioksidativni efekat u krvi nego unos crnog čaja, iako su jedinice meda *in vitro*, izmerene u ORAC-u, pet puta manje nego što su u crnom čaju (16). Uopšteno, što je med tamniji veći je fenolni sadržaj, a samim tim i antioksidativna moć. Treba imati na umu da antioksidativno dejstvo zavisi od botaničkog porekla meda i ima značajnih razlika u medu različitog geografskog porekla.

Antiinflamatorno dejstvo

Zapaljenje (*inflammatio*) složen je biološki odgovor vaskularnih tkiva na štetne podsticaje kao što su patogeni, oštećene ćelije, iritansi i slobodni radikali. Zapaljenje na specifičnim mestima u ljudskom telu, smatra se glavnim uzročnikom kancera, kardiovaskularnih bolesti, artritisa i drugih hroničnih bolesti. Stoga se smatra da se antiinflamatorno dejstvo suprotstavlja razvoju hroničnih bolesti. Svi pčelinji proizvodi imaju antiinflamatorna svojstva. Najmoćniji antiinflamatorni proizvod je nesumnjivo BV (pčelinji otrov). Različite komponente kao što su melitin, mast ćelijski degranulativni peptid, apamin i adolapin moćni su antiinflamatorni molekuli (17). Med takođe ima značajna antiinflamatorna svojstva. Antiinflamatorno dejstvo meda u ljudskoj plazmi izmereno je (18) posle uzimanja 70 g meda. Uzimanje meda imalo je pozitivan efekat u eksperimentu kod zapaljenja creva kod pacova (19). Smanjenje zapaljenja može biti posledica antibakterijskog dejstva meda ili posledica direktnog antiinflamatornog dejstva.

Imunomodulatorno i antitumorsko delovanje

Maligni tumori su povezani sa smanjenjem imune funkcije. Stimulacija mikrofaga rezultira ubijanjem kancerogenih ćelija. Zbog toga je imunomodularna

aktivnost često povezana sa antitumorskim delovanjem. Med stimuliše razmnožavanje T-limfocita i aktivaciju neutrofila u ćelijskoj kulturi (20). Studija sprovedena na ljudima pokazala je da med povećava broj monocita, limfocita, kao i procenat eosinofila u serumu. (21). On utiče i na povećanje proliferacije B- i T- limfocita i neutrofila *in vitro* (20). U drugoj studiji izvedenoj na pacovima, hranjenje medom prouzrokovalo je povećanje broja limfocita u poređenju sa kontrolisanim unosom saharoze (22). Nedavno je analizirano antitumorsko dejstvo meda (23). Značajno antimetastazno delovanje meda potvrđeno je u eksperimentima na miševima koji su oboleli od fibrosarkoma indukovano sa metilholantromom, a takođe i kod adenokarcinoma debelog creva pacova (24). Jagathan i Mandać utvrdili su antiproliferativno dejstvo u ćelijama kancera debelog creva (25). Hranjenje pacova medom indukovalo je izraženo antimetastazno dejstvo (47). U drugoj studiji antitumorno dejstvo pčelinjeg meda protiv karcinoma beške prikazano je *in vitro* i *in vivo* na miševima (26).

Ekstrakti grčkog meda (majčina dušica, bor, jela/omorika) imaju preventivno antikancerogeno dejstvo. Ustanovljeno je da ishrana obogaćena medom može da smanji stepen obolevanja od malignih procesa dojke, prostate, endometrija (27). Divlji med, koji su sakupljale divlje pčele radilice sa cveća i drveća u tropskim šumama u Nigeriji, poboljšao je imunitet i njegovu antitumornu aktivnost kod miševa (28).

MED KAO LEK

Kako je rezistencija bakterija na antibiotike sve izraženija pčelinji proizvodi se sve više istražuju i dobijaju veću primenu (29). Med ispoljava snažnu antibakterijsku aktivnost. Smatra se da njegova antimikrobna aktivnost najviše potiče od vodonik-peroksida, koji u medu nastaje radom pčelinjeg enzima glukoza-oksidge (48). Zanimljiv je podatak da enzim nije aktivan u koncentrovanom medu, tako da razblaženi med pokazuje veću aktivnost vodonik-peroksida (12). On inhibira i patogene iz hrane, pa u kombinaciji s drugim sinergističkim sastojcima hrane smanjuje rizik od trovanja izazvanog bakterijskim toksinima (30). Vegetativni oblici patogenih bakterija prežive u medu samo nekoliko sati (31).

Med je na dobrom putu da uđe u rutinsku kliničku upotrebu u tretmanu različitih rana – posthirurških, akutnih i hroničnih (32). Pokazao se vrlo korisnim i za lečenje opekotina (33). Med ima mnogo osobina koje ga determinišu kao korisno sredstvo za tretman rana – sadrži dovoljnu količinu vlage, ima antibakterijsko dejstvo, ne izaziva lokalnu iritaciju obolelog tkiva. Kako je lako dostupan predstavlja idealno sredstvo za prvu pomoć. Med ima značajno dezodorantno delovanje, ne izaziva

rezistenciju bakterija, stimulise regeneraciju i smanjuje ožiljno tkivo (34). Deluje na rane razlicitim mehanizmima – osmotskim pritiskom (visokom koncentracijom šecera), oksidativnim delovanjem (vodonik-peroksidom), kao i drugim mehanizmima (35). U literaturi su evidentirana klinicka istraživanja primene meda za lečenje ulkusa kože kod osoba koje su alergične na antibiotike, izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* (36). Istraživanja pokazuju da se lekovitost meda za lečenje rana zasniva na stimulaciji lučenja inflamatornih citokina (interleukin 1β i 6) i TNF-a (tumor nekrosis faktor) iz monocita čime se podstiče regeneracija tkiva (37). Med pokazuje izrazitu antimikrobnu aktivnost prema *Helicobacter pylori* izazivaču čira na želucu. Efikasnost meda je posebno prisutna pri koncentraciji meda većoj od 15% (38). U tabeli 2 sistematizovana su dejstva meda za koja se veruje ili je dokazano da su korisna pri zaceljivanju rana (49).

Med pokazuje određeni terapijski efekat kod kolitisa, dok sama smeša šecera koji čine njegov glavni sadržaj ne deluje. To znači da su za terapijski efekat kod kolitisa odgovorni aktivni lekoviti sastojci meda (39). Med ima i antioksidativno delovanje. Dobijeni su i prvi dokazi da on tu sposobnost zadržava i primenom in vivo. Osobe koje su uzimale heljdin med razblažen u vodi imaju 7% veći antioksidativni kapacitet u serumu (16). Zanimljivo je da

isti med rastvoren u ekstraktu crnog čaja umesto u vodi ne daje efekte. Aktivni antioksidansi u medu su flavonoidi i fenolne kiseline, neki proteini, glukonska kiselina, askorbinska kiselina itd. U komercijalnim vrstama meda, nema C vitamina, pošto se gubi u procesu prerade (40). Med ispoljava i određeno antimutageno dejstvo (41). U tom pogledu najizraženije delovanje pokazuje heljdin med (42). Antitumorska aktivnost meda ispitivana je na humanim ćelijama raka bešike, injektiranjem 6–12% meda u leziju, kao i oralnom primenom (43). Med pokazuje pozitivan terapijski efekat na upalu sluznice izazvane terapijskim zračenjem pri lečenju tumora. Terapijski efekat je naročito povoljan kod primene meda na sluznicu usne duplje i ždrela. Postoje podaci da pacijenti koji koriste med prilikom terapije zračenjem ne gube težinu, za razliku od pacijenata koji ne koriste med (44).

On pokazuje i probiotsko dejstvo, jer njegovo konzumiranje stimulise porast zdravih specifičnih *Bifidus* i *Lactobacillus bakterija* u digestivnom traktu. Poznato je da med od kiselog drveta, lucerke, žalfije i deteline ima izuzetno probiotsko delovanje (45). Probiotsko dejstvo kestenovog meda je veće od probiotskog delovanja bagremovog meda (46). Oligosaharidi iz medljike meda takođe imaju probiotsko delovanje (47)

Tabela 2. Dejstva meda koja bi mogla da budu korisna u procesu zaceljivanja rana.

Antiinflamatorno dejstvo	
<ul style="list-style-type: none"> • Sterilizacija rana • Inhibicija potencijalnih patogenih rana, varenja proteina, enzima i uništavanje tkiva • Zaštitna funkcija od ukrštene kontaminacije 	<ul style="list-style-type: none"> • Stvaranje vodonik-peroksida • Akcija na neperoksidne komponente (fitohemikalije) • Kiselost • Stimulacija imunog sistema – množenje • β-limfocita i T-limfocita; aktivacija neutrofila; oslobađanje citokina iz monocita; snabdevanje glukozom za „disajni pritisak“ i za stvaranje energije u makrofagima • Stvaranje glukoze infekcijom bakterije mlečnom kiselinom umesto stvaranja amino-kiselina metaboloziom iz seruma i mrtvih ćelija do amonijaka, amina i sumpornih komponenata
Proinflamatorno dejstvo	
<ul style="list-style-type: none"> • Rezolucija edema i eksudata • Smanjenje bola • Smanjenje keloida i ožiljaka 	<ul style="list-style-type: none"> • Velika osmolarnost koja dovodi do tečnih odliva, stvaranja razređenog sloja meda u plazmi ili limfi, izazivanja vlažnih stanja neophodnih za lečenje i bez adhezije do površine rane • Smanjenje leukocita zbog zapaljenja • Inhibicija reaktivnog posrednog kiseonika (RPO) koji rezultat antioksidativne aktivnosti • Suzbijanje zapaljenskog procesa izbacivanjem gasova i slobodnih radikala od antioksidanata
Trofičko dejstvo	
<ul style="list-style-type: none"> • Povećana pagocitoza • Povećana angiogeneza • Izazivanje granulacije tkiva • Prolifracija ćelija • Sinteza kolagena • Obnavljanje manjeg epitela kože nego što je potrebno 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulatorni efekti proteina meda ili drugih komponenti na makrofagima • Čišćenje debris vlažnim zavojem • Povećanje nutritivacije perifernih tkiva do odliva limfe i hranljivih sastojaka u medu (i. e., glukoza, amino-kiseline, vitamini i minerali) • Povećava snabdevanje kiseonikom do odliva limfe i kiselosti meda

ZAKLJUČAK

Med je prirodni proizvod koji sadrži više stotina različitih hemijskih jedinjenja koja mu daju polivalentnu biološku aktivnost. Mnogobrojni podaci govore o antimikrobnom, antioksidacionom, antiinflamatornom, imunomodulatornom, antitumorskom i probiotičkom delovanju, koji su dobra osnova za definisanje većih terapijskih mogućnosti njegove upotrebe u savremenoj medicini.

LITERATURA

- Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5870–7.
- Moreira RF, Trugo LC, Pietroluongo M, De Maria CA. Flavor composition of cashew (*Anacardium occidentale*) and Marmeleiro (*Croton Species*) honeys. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7616–21.
- Borawska HM, Kapala J, Hukalowicz KI, Markiewicz R. Radioactivity of honeybee honey. *Bull Environ Contam Toxicol* 2000; 64: 617–21.
- Isengard HD, Schultheiß D. Water determination in honey – Karl Fischer titration, an alternative to refractive index measurements? *Food Chem* 2003; 82: 151–4.
- Persano Oddo L, Piazza MG, Sabatini AG, Accorti M. Characterization of unifloral honeys. *Apidologie* 1995; 26: 453–65.
- Soler C, Gil MI, Garcia-Viguera C, Tomas-Barberan FA. Flavonoid patterns of French honeys with different floral origin. *Apidologie* 1995; 26: 53–60.
- Suarez-Luque S, Mato I, Huidobro JF, Simal-Lozano J, Teresa Sancho M. Rapid determination of minority organic acids in honey by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2002; 955: 207–14.
- Pérez RA, Sánchez-Brunete C, Calvo RM, Tadeo JL. Analysis of volatiles from Spanish honeys by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 2633–7.
- Pontoh J, Low NH. Purification and characterization of β -glucosidase from honey bees (*Apis mellifera*). *Insect Biochem Molec Biol* 2002; 32: 679–90.
- Bergner KG, Diemair S. Proteins in honey. II. Gel-chromatography, enzymatic activity and origin of honey-proteins. *Z Lebensm Unters Forsch* 1975; 157: 7–13. (in German).
- Azeredo LC, Azeredo MAA, de Souza SR, Dutra VML. Protein contents and physicochemical properties in honey samples of *Apis mellifera* of different floral origins. *Food Chem* 2003; 80: 249–54.
- Bogdanov S. Nature and origin of the antibacterial substances in honey. *Food Sci Technol-Leb* 1997; 30: 748–53.
- Russel KM, Molan PC, Wilkins AL, Holland PT. Identification of some antibacterial constituents of New Zealand Manuka honey. *J Agric Food Chem* 1990; 38: 10–3.
- Dustmann JH. Antibacterial effect of honey. *Apiacta* 1979; 14: 7–11.
- Molan PC. The antibacterial activity of honey 1. The nature of the antibacterial activity. *Bee World* 1992; 73: 5–28.
- Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Buckwheat honey increase serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1500–5.
- Kouchesfahani HM, Nabini M, Parivar K, Ebrahimi S. Effect of honey bee venom on differentiation of cholinergic neurons. *J Venom Res* 2010; 1: 29–36.
- Al-Waili NS, Boni NS. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. *J Med Food* 2003; 6: 129–33.
- Bilsel Y, Bugra D, Yamaner S, Bulut T, Cevikbas U, Turkoglu U. Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Dig Surg* 2002; 19: 306–11.
- Abuharfeil N, Al-Oran R, Abo-Shehada M. The effects of bee honey on the proliferative activity of human B and T lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food Agric Immunol* 1999; 11: 169–77.
- Al-Waili NS. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. *J Med Food* 2003; 6: 135–40.
- Chepulis LM. The effects of honey compared with sucrose and a sugar-free diet on neutrophil phagocytosis and lymphocyte numbers after long-term feeding in rats. *J Compl Integr Med* 2007; 4: 1–7. doi: 10.2202/1553-3840.1098.
- Othman NH. Honey and cancer: sustainable inverse relationship particularly for developing nations – A review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: 410406. doi:10.1155/2012/410406.
- Orsolic N, Basic I. Honey as cancer-preventive agent. *Period Biol* 2004; 106: 397–401.
- Wen CT, Hussein SZ, Abdullah S, Karim NA, Makpol S, Mohd Yusof YA. Gelam and Nenas honeys inhibit proliferation of HT 29 colon cancer cells by inducing DNA damage and apoptosis while suppressing inflammation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1605–10.

26. Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, et al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol* 2003; 10: 213–9.
27. Tsiapara AV, Jaakkola M, Chinou I, et al. Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: profile analysis of extracts. *Food Chem* 2009; 116: 702–8.
28. Fukuda M, Kobayashi K, Hirono Y, et al. Jungle honey enhances immune function and antitumor activity. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 410406. doi:10.1093/ecam/nen086.
29. Dixon B. Bacteria can't resist honey. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 116.
30. Taormina JP, Niemira BA, Beuchat RL. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *Int J Food Microbiol* 2001; 69: 217–25.
31. Snowdon JA, Cliver DO. Microorganisms in honey. *Int J Food Microbiol* 1996; 31: 1–26.
32. Ahmed AK, Hoekstra MJ, Hage JJ, Karim RB. Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 143–7.
33. Edwards-Jones V, Greenwood JE, Manchester Burns Research Group. What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000. *Burns* 2003; 29: 15–24.
34. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing?. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2002; 29: 295–300.
35. Efem SE. Clinical observation on the wound healing properties of honey. *Br J Surg* 1988; 75: 679–81.
36. Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 33–6.
37. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003; 21: 242–7.
38. Osato MS, Reddy SG, Graham DY. Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 462–4.
39. Mahgoub AA, el-Medany AH, Hagar HH, Sabah DM. Protective effect of natural honey against acetic acid-induced colitis in rats. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 82–7.
40. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5870–7.
41. Bariliak IR, Berdyshev GD, Dugan AM. The antimutagenic action of apiculture products. *Tsitol Genet* 1996; 30: 48–55. (in Russian).
42. Wang XH, Andrae L, Engeseth NJ. Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6923–8.
43. Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, et al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol* 2003; 10: 213–9.
44. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2003; 11: 242–8.
45. Shin HS, Ustunol Z. Carbohydrate composition of honey from different floral sources and their influence on growth of selected intestinal bacteria: An in vitro comparison. *Food Res Int* 2005; 38: 721–8.
46. Lucan M, Slacanac V, Hardi J, et al. Inhibitory effect of honey-sweetened goat and cow milk fermented with *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on the growth of *Listeria monocytogenes*. *Mljekarstvo* 2009; 59: 96–106.
47. Sanz ML, Polemis N, Morales V, et al. In vitro investigation into the potential prebiotic activity of honey oligosaccharides. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2914–21.
48. Weston JR. The contribution of catalase and other natural products to the antibacterial activity of honey: a review. *Food Chem* 2000; 71: 235–9.
49. Lund A, Munn P, Jones R. Honey and healing. Cardiff: International Bee Research Association, 2001.