Kestane Balı ve Apiterapideki Yeri

Chestnut Honey and Used in Apitherapy

Sevgi KOLAYLI[a]

[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Fakültesi,
Kimya Bölümü,
Trabzon, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Sevgi KOLAYLI
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Fakültesi,
Kimya Bölümü,
Trabzon, TÜRKİYE
skolayli@ktu.edu.tr

ÖZET Kestane balı (Chestnut sativa L.) biyolojik değeri yüksek ballar arasındadır. Bulunduğumuz coğrafik kuşakta ve bilhassa ülkemizde oldukça bol miktarda üretilen bu monoflaral çiçek balının, diğer çiçek ve orman ballarından oldukça farklı fizikokimyasal ve biyolojik aktif özellikleri bulunmaktadır. Kestane balı bazı karakteristik özelliklerinden dolayı apiterapik uygulamalar için ideal bir baldır. Nispeten düşük glisemik indeksi (GI) değerine sahiptir. Kolay kristalize olmadığı için ısıl işleme maruz bırakılmayan bu bal genelde ham ve doğal haliyle kullanılmaktadır. Tıbbi bal olarak da adlandırılan kestane balı içerdiği yüksek miktarda polifenollerden (fenolik asitler, flavanoidler, tanenler gibi) dolayı yüksek antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar, anti-viral ve anti-tumoral özelliklere sahiptir. Çoğu çiçek ballarından daha yüksek K, Na, Mg, Ca, P ve Mn mineral ve vitamin içeriğe sahiptir. Terapötik özellikleri tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, bu balın gastrointestinal sistem yolu enfeksiyonları, karaciğer hasarları, yara ve diyabetik yara, üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı ve immün sistemin desteklenmesi gibi pek çok kullanım alanı bulunmaktadır. Dolayısıyla, kestane balı hem fonksiyonel bir gıda ve hem de iyi bir apitarapötik ajan olup, tıbbi değeri giderek artmaktadır. Ancak, gerçek değerinin aydınlatılması için daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kestane balı; apiterapi; antioksidan; polifenol; flavanoid

ABSTRACT Chestnut honey (Chestnut sativa L.) is among the honeys with high biological value. This monofloral flower honey, which is produced in abundance in our geographical region and especially in our country, has physicochemical and biological active properties that are quite different from other flower and forest honeys. Chestnut honey is an ideal honey for apitherapeutic applications due to some of its characteristics. It has a relatively low glycemic index (GI) value. This honey, which is not exposed to heat treatment because it does not crystallize easily, is generally used in its raw and natural state. Chestnut honey, also called medicinal honey, has high antioxidant, anti-microbial, anti-inflammatory, anti-viral and anti-tumoral properties due to the high amount of polyphenols it contains (such as phenolic acids, flavonoids, tannins). It has higher K, Na, Mg, Ca, P and Mn mineral and vitamin content than most flower honeys. Although its therapeutic properties have not been fully elucidated, this honey has many uses such as treatment of gastrointestinal tract infections, liver injuries, wounds and diabetic wounds, upper respiratory tract infections and supporting the immune system. Therefore, chestnut honey is both a functional food and a good apitherapeutic agent, and its medicinal value is gradually increasing. However, more research is needed to elucidate its true value.

Keywords: Chestnut honey; antioksidan; apitherapy; polifenol; flavanoid

Bal, bal arılarının (*Apis mellifera*) çiçek nektarlarından ve çeşitli bitkisel salgılardan topladıkları şekerli maddeleri petek gözlerinde yoğunlaştırdıkları, oldukça viskoz ve tatlı bir doğal karışımdır. Bal arıların temel besin ve enerji kaynağı olup, kuru ağırlığının yaklaşık %96-99'luk kısmı şekerlerden oluşmaktadır. Şeker dışında bileşimini çeşitli polifenoller, aminoasitler, peptitler, enzimler ile mineral maddeler, pigmentler ve vitaminler oluşturur.[1-3] Üretildiği nektar biçimine ve florasına göre dünyada çok farklı bal türleri bulunur. Ballar nektar kaynaklarına göre çiçek ve salgı balları olarak iki sınıfta toplanır. Çiçek balları (blossom honey) çiçek

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Kolaylı S. Kestane balı ve apiterapideki yeri. Atayoğlu AT, editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.75-80.

nektarlarından toplanırken, salgı balları (dew honey) ağaçların kabuk, gövde veya yapraklarından terleme veya afitler (böcekler) tarafından salgılardan sıvılardan oluşur.[4] Çam, meşe, sedir gibi ballar salgı balları ve kestane, ıhlamur, orman gülü, lavanta, akasya gibi ballar çiçek ballarındandır.

Dünya da en yoğun olarak Türkiye de üretilen kestane balı daha çok Karadeniz ve Marmara bölgesi ile kuzey Ege bölgesi kıyılarında üretilmektedir. Kestane balı Gürcistan, Bulgaristan, Yunanistan ile Akdeniz bölge ülkelerinden İtalya, İspanya, Portekiz ve Fransa daha az miktarlarda üretilmektedir.

Koyu ve hafif bulanık görünümlü, acımtırak ve odunsu tadı, karakteristik kokusu ve aroması ile karakterize edilen kestane balının yüksek polifenolik madde miktarı, iletkenlik değeri ve mineral madde içeriği ile çiçek ballarından oldukça farklıdır.[1,5-8] Fruktoz/Glukoz oranı yüksek olan kestane balı kolay kristalize olmayan bir bal olduğu için raf ömrü oldukça uzun ve ısıl işleme gerek kalmayan ballardandır. Bu özelliği kestane balının doğal yani ham bal özelliğini uzun süre muhafaza etmesine neden olmaktadır.

Bir derleme çalışması olarak hazırlanan bu makale de farmosötik ve apiterapötik potansiyeli yüksek kestane balının karakteristik özellikleri ile apiterapik fonksiyonlarının aydınlatılması amaçlandı.

KESTANE BALI MARKERLERİ

Benzaldehit türevleri olan asetofenon ve aminoasetofenonlar kestane balının önemli markırlarından olup, 3-/4-aminoasetofenonun tirozinaz enziminin önemli inhibitörü olduğu bildirilmektedir.[5,9,10] Tirozinaz inhibitörlerinin kozmetik endüstrisinde önemli rol oynadıkları ve güneş kremlerine hem UV ışıktan korunmada ve hem de ağartıcı olarak katıldıkları bilinmektedir.[11]

Kynurenik asit kestane balının ikinci önemli markeri olup, bu doğal organik molekül tüm ballarda bulunur, ancak kestane balında maksimum seviyede bulunduğu için önemli bir coğrafik işaret olarak kabul edilir. Kynurenic asit, L-triptofan aminoasit metabolizmasının bir ürünü olup nörobiyolojide önemli bir ajan olduğu ve ionotropik glutamat reseptörlerinin ve α-7-nikotinik reseptörlerin bir antagonisti olarak rol oynadığı bildirilmektedir.[12] Her iki reseptörün beyin ile ilişkili olduğu ve bu reseptörlerin gastrointestital sistemle de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu molekülün gastrik ve duodonal ülserlerine karşı da koruyuculuğu olduğu ileri sürülmektedir.[12]

KESTANE BALININ FENOLİK KOMPOZİYONU VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ

Polifenoller bitkilerin sekonder metabolitleri olup, bir veya birden daha fazla fenol grubu içeren hidroksillenmiş doğal moleküllerdir. Fenolik asitler, flavanoidler, prosyaninler, antosyaninler, kalkonlar, stilbenler ve tanenler gibi alt sınıfları bulunan polifenoller içerdikleri substutiye gruplara göre (hidroksil, metil, etil, vinil, glikozil, vs) farklı indirgenme yükseltgenme basamaklarına sahip olduklarından farklı antioksidan özellikleri mevcuttur. Bal antioksidanca zengin bir gıda olup antioksidan özellikleri daha çok balda bulunan polifenollerin miktarı ve türlerine bağlı değişim gösterir. Balın polifenolik kompozisyonu üretildiği floraya bağlı değişmekle birlikte yaklaşık 15 mg/100 g ile 120 mg/100g arasında balda toplam fenolik bileşik olduğu bildirilmektedir. Balın fenolik içeriği balın büyük oranda rengini etkilediği için açık renkli ballardaki polifenol içeriği düşüktür, yaklaşık 30-40 mg/100 g'ın altında, ve koyu renkli ballarda bunun üzerinde olduğu bildirilmektedir. Ülkemiz kestane ballarında daha önce yaptığımız bir çalışmalarda total polifenolik madde miktarının 80 mg/100 üzerinde olduğu bulundu. Kestane balının içerdiği kestane poleni yüzdesi arttıkça total polifenol madde miktarı da artmakta ve ona bağlı olarak total antioksidan kapasitesi de artmaktadır.[4,13] Ülkemiz kestane balları ile yapılan bir başka çalışmada toplam polifenolik madde miktarının 96 mg GA/100 g ve toplam flavanoid madde miktarının 8.0 mg QU/100 g olduğu bildirilmektedir.[14]

Kestane balının polifenol kompozisyonunun HPLC-UV ile aydınlatıldığı çalışmalarda polifenol çeşitliliği bakımından da balın zengin olduğu ve gallik asit, p-kumarik asit, kaffeik asit, vanillik asit, protokatekuik asit, p-hidroksibenzoik asit, ferulik asit, rutin, ellagik asit, apigenin, kuersetin ve tananlerce zengin bir olduğu rapor edilmiştir.[14,15]

Balın antioksidan değeri yapısında bulunan bitkisel sekonder metabolitler polifenoller, vitaminler (askorbik asit, α-tokoferol ve β-karotenler gibi) ve bazı peptitlerden ileri geldiği ve bu biyomoleküllerin indirgeyici, şelat oluşturucu, serbest radikalleri nötralizeedici (scavenging) özellikerinden ileri gelmektedir. Kestane balının yüksek polifenolik içeriğinden dolayı yüksek antioksidan değere sahip ballardandır. Standart antioksidan maddeler olan Troloks, BHT, askorbik asit ile karşılaştırılarak yapılan antioksidan çalışmalarda, kestane balının demir (III)-TPTZ kompleksinin, bakır (II) neokuprein kompleksini, DPPH, ABTS, nitrik oksit gibi serbest radikalleri nötralize ettiği gösterilmiştir. Nitekim yapılan bu çalışmalar kestane balının antioksidan değerinin çok sayıda çiçek ballarından yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.[1,7,8,13,14,16]

KESTANE BALININ ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİĞİ

Bal antimikrobiyal değeri yüksek bir doğal üründür. Yapılan bilimsel çalışmalar balın antimikrobiyal özelliğinin 4 temel unsurdan ileri geldiği bildirilmektedir; (i) düşük pH değeri (pH4,0-5.5), (ii) yüksek osmolarite, (iii) balda bulunan glukoz oksidaz enzimi ile birlikte üretilen düşük miktarda H_2O_2 ve (iv)balın sekonder metabolitleriniv varlığı.[18] Balın asidik değeri, düşük su aktivitesi ve yüksek osmotik basıncı gibi fiziksel özelliği balda bakteri, maya ve mantarların yaşamasına izin vermemektedir ve balın uzun yıllar bozunmadan korunmasına neden olmaktadır. Zikredilen ilk üç faktör balın florasına bağlı olmaksınız her balda benzer sonuçlar gösterirken, 4. faktör tamamen bal florasına bağlı olup floral çeşitliliğine göre değişim gösterir.[2,17,18]

Nitekim, yapılan *in vitro* çalışmalar kestane balının çok geniş antibakteiyal spektruma sahip olduğunu ve Staphylococcus aureus, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Yersinia pseudotuberculosis enterocolitica*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* gibi gram pozitif, gram negatif bakteriler ile maya ve mantarlar üzerinde inhibisyonlara neden olduğu gösterilmiştir.[8,10,19-22]

Kestane balının yüksek antimikrobiyal değerinin yapısında bulunan biyoaktif moleküllerin ileri geldiği düşünülmektedir, özellikle kestane balı flavanoidlerinin bakteri hücre duvarı bütünlüğünün bozunmasına neden olduğundan antimakteriyal etki gösterdiği ileri sürülmektedir.[2,20]

Yapılan bir çalışmada *Erwinia carotovora*, *Yersinia enterocolitica*, ve Aeromonas hydrophila bakterilerine karşı kestane balının biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir.[23] Kestane balının antimikrobiyal özelliği onun aynı zamanda bakteriyal enfeksiyonları tedavisinde önemli bir doğal ürün kılar. Ilık su ile sulandırılmış balın kısaca bal şerbetinin baldan daha yüksek antimikrobiyal özelliği bulunduğu bildirilmektedir. Bal şerbetinin yüksek antimikrobiyal değeri balın yapısında bulunan glukoz oksidaz enziminden ileri geldiği ifade edilir. Bu enzim aktivitesinin yaklaşık 40˚C de pik yaptığı ve ortamdaki enzimin aktivasyonu sonucu ortamdaki H_2O_2'nin miktarını artırdığı için balın antimikrobiyal değerinin de arttığı ifade edilmektedir.[24,25] Asemptomatik tedavilerde geleneksel olarak kestane balının çok sık kullanıldığı ve özellikle soğuk algınlığı, nezle, hafif öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada veya tedavide etkisi olduğuna inanılmaktadır.[26, 27]

KESTANE BALININ GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİNİNE ETKİSİ

Balın gastrointestinal yolu sistemi enfeksiyonlarda kullanılması çok öncelerden beri bilinen bir apiterapik yöntem olup, yapılan bilimsel çalışmalar ile son zamanlarda yeniden önem kazandı.[13,28] Kestane balının pek çok bakteriye karşı antibakteriyal aktivitesi olduğu bilimsel olarak ispatlanmıştır. *Helicobacter pylori* peptit ülser oluşumuna yol açan gram negatif, mikroaerofik spiral şekilli bir ve antibiyotiklere karşı oldukça dirençli bir suştur. Asidik ortamda yaşayamayan bu bakteri ancak, ekstraseluler ortama salgıladığı üreaz enzimi sayesinde yaşamını sürdürür. Bakteri salgıladığı üreaz ile üreyi hidroliz ederek oluşan amonyak ile mide duvarına tutunur. Dolayısıyla üreaz inhibitörleri bu bakterinin dolaylı olarak inhibisyonuna neden olmaktadır. İn vitro olarak üzerinde en çok çalışılan inhibitörlerden biri de üreaz inhibitörleridir, kestane balının hem üreaz enzimine karşı hem de direk bakteriye karşı inhibisyon gösterdiği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir.[29-31] Deneysel olarak HCI/etanol ile indüklenmiş sıçanlarda oluşturulan gastrik ülserlerinde kestane, ormangülü ve meşe ballarının antiulseratif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.[31]

KESTANE BALININ YARA TEDAVİSİNDEKİ ÖNEMİ

Balın topikal olarak yara tedavisinde kullanılması çok eski tarihlere dayanır. Eski Sümer, Mısır yazıtlarında, kutsal kitaplarda ve Kur'ani Kerim ve Hazreti Muhammed hadislerinde balın bir şifa kaynağı olduğu ve özellikle yara tedavisinde kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır.[17, 32.]

Farklı bal türlerinin farklı tedavilere cevap verdiği ve antimikrobiyal değeri yüksek balların daha çok yara tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir. Balın antibakteriyal ve antiinflammatuar özelliği onu yara tedavisinde önemli bir doğal ürün kılar. Nitekim Yeni Zelanda'nın Manuka balının yüksek antimikrobiyal değere sahip olduğu ve Manuka balının yüksek antimikrobiyal özelliğinin yapısında bulunan metilglioksilat (MGO) dan kaynaklandığı bildirilmektedir.[33] Ancak bugün Manuka balından daha yüksek antimikrobiyal değere sahip ballar bulunmaktadır ve kestane balı bunlardan biridir.

Nitekim medihoney (tıbbi balı) olarak piyasaya sürülen yara ve özellikle diyabetik yara tedavisinde kullanılan çok sayıda etiketli ve FDA onaylı ürünler bulunmaktadır.[32] Yara bandı olarak Karboksimetil selüloz (CM) yüzeyine kestane balının uygulandığı hidrojellerin kullanıldığı bir diabetik yara/deney hayvanı çalışmasında, kestane balının yüksek potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir.[15,34] Yapılan in vivo yara modeli çalışmasında kestane balının yara iyileştirici po-

tansiyele sahip olduğu ve anti-biyofilm oluşturma özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir.[21]

Yapılan bir çalışmada kutanöz yara tedavisinde kestane balının antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan yönden çok etkili olduğu ve histopatolojik olarak epitelizasyon, angiogenez ve fibroplasi'yi hızlandığı rapor edilmiş.[35] İtalya da yapılan bir çalışmada kestane balının yara iyileşmesi için iyi bir antimikrobiyal ajan olduğu bildirilmiş.[36]

KESTANE BALININ ANTİDİABETİK AKTİVİTESİ VE GLİSEMİK İNDEKS DEĞERİ

Bal yüksek karbohidrat içeriği diyabetliler için uygun bir gıda değildir. Ancak balın karbohidratlar dışındaki flavanoidlerinin α-glukozidaz ve α-amilaz enzimleri için iyi bir inhibitör olduğu ve tip II diyabet tedavisinde kullanılan inhibitörler olan acarbose, miglitol, ve oglibose gibi yarışmalı inhibitörler olduğu bildirilmektedir.[24]

Gıdalardaki karbohidratların kana geçiş süresi glisemik indeks olarak adlandırılır ve 1 ile 100 arasında değer alır. Balın glisemik indeksinin (GI) 32 ile 85 arasında değişim gösterdiği ve fruktoz oranı yüksek balların GI'nin düşük olduğunu bildirilmektedir.[17] Kestane balı fruktoz/glukoz oranı yüksek ballardan biri olup, düşük GI değeri ile diyabet hastalarının kullanımı için en uygun baldır. Ayrıca kestane balında diğer ballara göre yüksek oranda bulunan flavanoidlerin varlığı nişastanın sindiriminde sorumlu α-glukozidaz ve α-amilaz enzimleri için birer yarışmalı inhibitörleri olması dikkat çekicidir. Yapılan glisemik indeks çalışmalarında koyu renkli balların kestane, püren gibi düşük glisemik indeks değerine sahip olduğu ve gıda olarak tüketilmeleri halinde kan şekerini hemen yükseltmediği ortaya konmuştur.[37,38]

Ayrıca açık renkli çiçek ballarının F/G oranı 1.0 ile 1.3 arasında değişim gösterirken, kestane balında bu değer 1.4-1.8 arasında değişmektedir.[14] Fruktoz bir meyve şekeri olup, insülin salgılanmasına yol açmaz ve insülinden bağımsız olarak hücreye alınır. Bu özelliği ile kestane balı diyabetliler için en ideal baldır, tüketilmesi insülin salgılanmasını uyarmaz.[39]

KESTANE BALININ KARACİĞER HASARLARINDA (HEPATOPROTECTİVE) ROLÜ

Balın hepatit, tüberküloz ve verem gibi hastalıkların iyileşmesinde önemli bir gıda olduğu öteden beri bilinir. Karaciğer ksenobiyotik metabolizmasının en önemli organı olup, vücuda alınan tüm ksenobiyotiklerin(sentetik ve kimyasal ajanların) detoksifikasyonunda tek organdır. Bundan dolayı karaciğerde herhangi sebeple oluşmuş hasarlarda sentetik ilaçlar fayda sağlamadığı için daha çok bitkisel doğal tedaviler uygulanır. Enginar ekstresinin etken maddelerinden olan silimarin (silibin, silibinin) flavanoidleri karaciğer hasarlarının tedavisinde yüksek potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada kestane balının slimarin ile aynı hepatoprotective etkiye sahip olduğu gösterilmiş.[40,41]Kestane balında yüksek miktarda bulunan ve karaciğer dostu olduğu bildirilen krisin flavanoidinin, sıçanlarda SIRT1/NRF2 yolunu aktive etmek suretiyle karaciğer hasarını önlediği bildirilmektedir.[27]

KESTANE BALI VE KANSER İLİŞKİSİ

Değişik bal türleri ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında, ve deney hayvanları çalışmalarında balın hem sitotoksik, antiproliferatif, apoptotik özellikleri ile karsinojenik aktiviteye sahip olduğu ve hem de bağışıklık sistemini güçlendiren ve anti-ulseraftif özelikleri ile kansere karşı protektif özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir.[42] Fakat onkolojide yüksek şeker içeriğinden dolayı kanser hastalarının bal tüketmesi tavsiye edilememektir. Balın yapısında buluna kaffeik asit, krisin, kaffeik asit fenil ester, rutin, kuersetin, galangin gibi flavanoidlerin antitumral aktivitelere sahip olduğu çok sayıda araştırmada gösterilmiştir. Yüksek polifenol ve flavanoid içeriğine sahip balların daha yüksek antitumoral aktiviteye sahip olduğu çalışmalar ile bildirilmektedir.[13,27,42] Ancak kestane balı ile ilgili literatür de yeterince antitumoral aktivite çalışması bulunmamaktadır. Türkiye de yapılan bir çalışma MCF7, SKBR3 ve MDAMB-231 meme kanseri hücre kültürlerinde kestane balının multiflloral ballardan daha yüksek antitumoral aktiviteye sahip olduğunu ve bu aktivitenin yapısında bulunan flavanoidlerden ileri geldiği bildirilmektedir.[43]

KAYNAKLAR

1. Rodríguez-Flores S. Escuredo O. Seijo MC. Characterization and antioxidant capacity of sweet chestnut honey produced in North-West Spain. J. Apicultural Sci, 2016;60(1):19-30.
2. Miguel MG, Antunes MD, Faleiro, ML. Honey as a complementary medicine. Integ. Med. Ins. 2017;12:1178633717702869.
3. Kolayli S, Kongur N, Gundogdu A, Kemer, Duran, Aliyazicioglu R. Mineral composition of selected honeys from Turkey. Asian J. Chem. 2008;20(3):2421.
4. Kolayli S, Can Z, Çakir HE, Okan OT, Yildiz O. An investigation on Trakya region Oak (Quercus spp). honeys of Turkey: Their physico-chemical, antioxidant and phenolic compounds properties. Turk J. Biochem, 2018;43(4):362-74.
5. Machado AM, Miguel MG, Vilas-Boas, Figueiredo AC. Honey Volatiles as a Fingerprint for Botanical Origin-A Review on their Occurrence on Monofloral Honeys. Molecules, 2020;25(2):374.
6. Kropf U, Korošec M, Bertoncelj J, Ogrinc N, Nečemer M, Kump P, Golob T. Determination of the geographical origin of Slovenian black locust, lime and chestnut honey. Food Chem., 2010;121(3):839-46.
7. Bertoncelj J, Doberšek U, Jamnik M, Golob T. Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey. Food Chem. 2007;105(2):822-828.
8. Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu Ş, Ulusoy E, Baltacı C, Candan F. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. Food Chem. 2007; 100(2):526-34.
9. Garcia-Jimenez A, Teruel-Puche JA, Ortiz-Ruiz CV, Berna J, Tudela J, Garcia-Canovas F. Study of the inhibition of 3-/4-aminoacetophenones on tyrosinase. Reac. Kin, Mech. Cat. 2017;120(1):1-13.
10. Ronsisvalle S, Lissandrello E, Fuochi V, Petronio Petronio G. Straquadanio C, Crasci, L, et al.. Antioxidant and antimicrobial properties of Casteanea sativa Miller chestnut honey produced on Mount Etna (Sicily). Nat. Pro. Res. 2019;33(6):843-50.
11. Fan M, Zhang G, Hu X, Xu X, Gong D. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: Inhibitory activity, conformational change and mechanism. Food Res. Int. 2017;100:226-33.
12. Turski MP, Chwil S, Turska M, Chwil M, Kocki T, Rajtar G, Parada-Turska J. An exceptionally high content of kynurenic acid in chestnut honey and flowers of chestnut tree. J. Food Comp. Anal. 2016;48:67-72.
13. Kocyigit A, Aydogdu G, Balkan E, Yenigun VB, Guler EM, Bulut H, et al. Quercus pyrenaica Honeydew honey with high phenolic contents cause DNA damage, apoptosis, and cell death through generation of reactive oxygen species in gastric adenocarcinoma cells. Integ. Cancer Therap. 2019;18:1534735419876334.
14. Can Z, Yildiz O, Sahin H, Turumtay EA, Silici S, Kolayli S. An investigation of Turkish honeys: their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. Food Chem. 2015;180:133-41.
15. Cho JY, Bae SH, Kim HK, Lee M, Choi YS, Jin BR, et al. New quinolinone alkaloids from chestnut (Castanea crenata Sieb) honey. J. Agric. Food Chem. 2015;63(13):3587-92.
16. Baltas N, Karaoglu SA, Tarakci C, Kolayli S. Effect of propolis in gastric disorders: inhibition studies on the growth of Helicobacter pylori and production of its urease. J.Enz. Inhib. Med. Chem. 2016;31(2):46-50.
17. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for nutrition and health: a review. J. Am. Col. Nut. 2008;27(6):677-89.
18. Molan PC, Russell KM. Non-peroxide antibacterial activity in some New Zealand honeys. J. Apic. Res. 1988;27(1):62-67.
19. Kolayli S, Can Z, Yildiz O, Sahin H, Karaoglu SA. A comparative study of the anti-hyaluronidase, antiurease, antioxidant, antimicrobial and physicochemical properties of different unifloral degrees of chestnut (Castanea sativa Mill.) honeys. J. Enz. Inhib. Med. Chem, 2016;31(3):96-104.
20. Combarros-Fuertes P, Estevinho M, Teixeira-Santos RG, Rodrigues A, Pina-Vaz C, Fresno, JM, et al. Antibacterial action mechanisms of honey: physiological effects of avocado, chestnut, and polyfloral honey upon Staphylococcus aureus and Escherichia coli. Molecules. 2020;25(5):1252.
21. Oliveira A, Sousa JC, Silva AC, Melo LD, Sillankorva S. Chestnut honey and bacteriophage application to control Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli biofilms: evaluation in an ex vivo wound model. Fron. Microbiol. 2018;9:1725.
22. Nasuti C, Gabbianelli R, Falcioni G, Cantalamessa F. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. Nut. Res. 2006;26(3):130-7.
23. Truchado P, Gil-Izquierdo A, Tomas-Barberan F, Allende A. Inhibition by chestnut honey of N-Acyl-L-homoserine lactones and biofilm formation in Erwinia carotovora, Yersinia enterocolitica, and Aeromonas hydrophila. J. Agric. Food Chem. 2009;57(23):11186-93.
24. Sahin H, Kolayli S, Beykaya, M. Investigation of variations of invertase and glucose oxidase degrees against heating and timing options in raw honeys. J Chem. 2020;2020.
25. Meteoglu I, Kavas NC, Saricaoglu M, Ilkaya F, Guzel H, Alici O, Öztürk F. Chestnut honey and sherbet enhance the healing of burn wounds in rat model. Clin. Inves. Med. 2015; 38(4):E267.
26. Dinh A, Davido B, Bouchand F, Duran C, Ropers J, Crémieux AC. Honey, I shrunk the antibiotic therapy. Clin. Infec. Dis. 2018.
27. Yang Z, Guan Y, Li J, Li L, Li, Z. Chrysin attenuates carrageenan-induced pleurisy and lung injury via activation of SIRT1/NRF2 pathway in rats. Eu. J. Pharm. 2018;836:83-8.
28. Fazalda A, Quraisiah A, Azlina N, Fahami M. Antiulcer effect of honey in nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastric ulcer model in rats: A systematic review. Evid-Based Comp. Alter. Med, 2018;2018.
29. Shi J, Jiang, Y, Zhao Y. Promising in vitro and in vivo inhibition of multidrug-resistant helicobacter pylori by linezolid and novel oxazolidinone analogues. J. Global Antimic. Res, 2016;7:106-9
30. Kolaylı S, Baltas N, Sahin H, Karaoglu S. Evaluation of anti-Helicobacter pylori activity and urease inhibition by some Turkish authentic honeys. JFSE, 2017;7:67-73.
31. Sahin H, Kaltalioglu K, Erisgin Z, Coskun-Cevher S, Kolayli, S. Protective effects of aqueous extracts of some honeys against HCl/ethanol-induced gastric ulceration in rats. J. Food Biochem. 2019;43(12): e13054
32. Saikaly SK, Khachemoune A. Honey and wound healing: an update. American journal of clinical dermatology. 2017;18(2):237-51.
33. Molan P, Betts JA. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. Journal of wound care, 2004;13(9):353-6.
34. Park JS, An SJ, Jeong SI, Gwon HJ, Lim YM, Nho YC. Chestnut honey impregnated carboxymethyl cellulose hydrogel for diabetic ulcer healing. Polymers. 2017;9(7):248.
35. Nisbet HO, Nisbet C, Yarim M, Guler A, Ozak A. Effects of three types of honey on cutaneous wound healing. Wounds, 2010;22(11): 275-83.
36. Grego E, Robino P, Tramuta CLARA, Giusto, GESSICA, Boi M, Colombo R, et al. Evaluation of antimicrobial activity of Italian honey for wound healing application in veterinary medicine. Schweiz Arch Tierheilkd. 2016;158 (7):521-7.
37. Gourdomichali T, Papakonstantinou E.Short-term effects of six Greek honey varieties on glycemic response: a randomized clinical trial in healthy subjects. European journal of clinical nutrition. 2018;72(12):1709-16.

38. Atayoğlu AT, Soylu M, Silici S, Inanc N. Glycemic index values of monofloral Turkish honeys and the effect of their consumption on glucose metabolism. Turk. J. Med. Sci. 2016; 46(2):483-8.

39. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. J. Clin. Inves. 2018;128(2):545-55.

40. Yıldız O, Can Z, Saral Ö, Yuluğ E, Öztürk F, Aliyazıcıoğlu R., et al. Hepatoprotective potential of chestnut bee pollen on carbon tetrachloride-induced hepatic damages in rats. Evid-Based Comp. Alter. Med. 2013;2013.

41. Saral Ö. Determination of antioxidant activities of the chestnut and flower honeys collected from Eastern Black Sea Region in Turkey. Apiterapi ve Doğa Dergisi. 2018;1(1):28-32.

42. Othman NH. Honey and cancer: sustainable inverse relationship particularly for developing nations-a review. Evid-Based Comp. Alter. Med. 2012;2012.

43. Seyhan MF, Yılmaz E, Timirci-Kahraman Ö, Saygılı N, Kısakesen Hİ, Eronat AP, et al. Anatolian honey is not only sweet but can also protect from breast cancer: Elixir for women from Artemis to present. IUBMB life. 2017;69(9): 677-88.