عسل و التیام زخم

الهام فخر[1]، دکتر مهران حبیبی رضایی[2]

۱. کارشناس زیست شناسی سلولی و مولکولی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

۲. دانشیار دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

مقدمه

التیام زخم (Wound healing) یک فرآیند زیستی است که توسط بسیاری از عوامل شروع و با عوامل مختلف تحت تاثیر قرار می‌گیرد. این فرآیند پیچیده از زمان جراحت آغاز شده و بسته به وسعت زخم ادامه می‌یابد. التیام زخم را به سه مرحله کلی تقسیم می‌کنند.

- فاز التهاب
- فاز تکثیر (شامل: گرانول‌سازی، انقباض و اپیتلیال‌سازی می‌باشد.)
- فاز بازیابی شکل

عسل برای التیام زخم از سده‌های گذشته مورد توجه قرار گرفته است، به طوری که ۱۷۰۰ سال قبل از میلاد مسیح نیز خواص التیام بخشی عسل مورد توجه بوده است (۲، ۱). توجه به خواص دارویی عسل به عنوان جایگزین و یا مکمل داروهای شیمیایی از دو نظر بر آنتی‌بیوتیک‌ها ترجیح دارد:

- اثرات جانبی آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در محل زخم.
- مقاومت باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها.

برای به دست آوردن یک دیدگاه مفید و جامع از خواص التیام بخش عسل، نیاز است که ترکیبات شیمیایی عسل را مورد بررسی قرار داد. در این راستا، محققان همواره به دنبال پیداکردن رابطه معنادار میان ترکیبات عسل و خواص ضدمیکروبی آن بوده‌اند (۴، ۳).

■ تعریف عسل

عسل ماده غذایی با ارزشی است که توسط زنبوران عسل از شهد گل‌ها، ترشحات بخش‌های زنده گیاهی و یا عسلک، طی فرآیندهای جمع‌آوری انتقال، ترکیب با مواد ویژه از خود زنبورها و نگهداری در شانه‌های عسل برای رسیدن، ذخیره می‌شود. تحقیقات زیادی روی فرآورده‌های زنبور عسل از جمله عسل، ژله رویال[1]، گرده[2]، موم[3]، بره موم[4] و زهر زنبور عسل[5] و عسلک[6] صورت گرفته و خواص پزشکی آن‌ها مورد تایید قرار گرفته است. براساس آمارهای منتشر شده در سال‌های اخیر، میزان تولید جهانی عسل در سال به ۱/۲ میلیون تن بالغ می‌گردد و تجارت جهانی عسل امروزه از مرزهای ۱/۲ میلیارد دلار فراتر رفته است.

□ ژله رویال

ژله شاهی که زنبوران عسل آن را تولید می‌کنند از خوردن گرده گل حاصل می‌شود و از غده‌های حلقی زنبوران دایه می‌تراود. این ماده ژلاتینی با رنگ سفید و درخشندگی‌های صدفی در برخی از کشورها چون آمریکا، فرانسه، انگلستان، ایتالیا آلمان و... به رویال ژل معروف شده است.

مواد تشکیل دهنده ژله رویال عبارتند از: ۶۰ تا ۷۰ درصد آب، ۱۲ تا ۱۵ درصد پروتئین، ۱۰ تا ۱۶ درصد قند، ۳ تا ۶ درصد چربی، ویتامین‌ها از جمله ویتامین B_5 (اسید پانتوتونیک) ویتامین B_6 (پیرودوکسین)، ویتامین C (هیچ‌گونه ویتامین‌های محلول درچربی چون A,D,E,K در ژله رویال وجود ندارد)، نمک، ترکیبات ضدمیکروبی و ضدباکتریایی هم در ژله رویال وجود دارد. امروزه خواص ضدکلسترولی، ضدالتهابی، التیام‌بخشی زخم وخواص ضدمیکروبی برای ژله رویال گزارش شده است که سه اثرآخر زمانی بروز پیدا می‌کنند که هضم گردد (۳).

□ گرده

در کنار عسل و عسلک، گرده گل مهم‌ترین غذایی است که زنبور عسل برای زیستن و رشد بدان نیاز دارد و آن را از روی گله‌ای گیاهان جمع‌آوری و به کندو آورده و صرف تغذیه لاروها می‌نماید. بدون گرده لاروها و زنبورها قادر به ادامه حیات نیستند.

□ موم

موم توسط غدد مومساز در حلقه‌های شکمی از روز یازدهم تا زمانی که زنبور عسل شروع به جمع‌آوری شهد گل می‌کند، به صورت پولک ترشح و آن را به شکل شش ضلعی منظم کنارهم می‌چینند.

□ بره موم

مخلوطی از ترکیبات چسبناک می‌باشد که دارای ترکیبات پلی‌فنلی گیاهی است.

□ زهر زنبور

زهر زنبور عسل مایعی است تلخ مزه به رنگ روشن دارای بوی خاص و واکنش اسیدی، در مجاورت هوا به سرعت خشک می‌شود.

□ عسلک

بعضی از حشرات راسته جوربالان[7] مانند شته‌ها و شپشک‌ها ضمن تغذیه از نباتات مختلف کربوهیدرات (مواد قندی) اضافی خود را از طریق مخرج در روی سطح برگ‌های نباتات مورد تغذیه دفع می‌کنند. در مواردی که در طبیعت شهد کمیاب باشد، زنبور عسل بالاجبار مواد قندی مذکور و

هم‌چنین سایر ترشحات شیرین گیاهان (به غیر از شهد گلها) را جمع آوری و پس از تبدیل به صورت عسل، در داخل سلول‌های قاب ذخیره می‌نماید، این نوع عسل که عسلک نامیده می‌شود، از نظر عطر و رنگ و مواد متشکله آن از کیفیت کمتری نسبت به عسل معمولی برخوردار است. عسلک در مقایسه با عسل رنگ تیره‌تر و لوولوز[8] و دکستروز[9] کمتری دارد. قندهای مرکب، مواد معدنی، نیتروژن و مواد اسیدی عسلک بیشتر از عسل می‌باشد(۵).

■ مواد تشکیل دهنده عسل

گر چه ترکیب عسل در مناطق مختلف و از منابع گیاهی و زمان‌های متفاوت، تفاوت زیادی ندارند ولی همان مقدار تفاوت ناچیز، تأثیر قابل توجهی در کیفیت عسل‌های مختلف دارد.

گیاهان بسیار زیادی تولید شهد می‌کنند که زنبور عسل با جمع‌آوری شهد از آن‌ها نسبت به تولید عسل عمل می‌کند اما از نظر زنبورداران تعداد محدودی از این گیاهان به واسطه شهد زیاد و کیفیت عسل حاصل از آن‌ها، حائز اهمیت می‌باشد. هر نوع عسل، طعم، مزه، رنگ و بوی خاص خود را دارا می‌باشد.

در ادامه در مورد هر یک از مواد تشکیل‌دهنده عسل به اختصار توضیحی ارایه می‌گردد.

□ آب

عسل‌های مختلف ممکن است بین حدود ۱۳ تا بیش از ۲۰ درصد رطوبت داشته باشند. رطوبت عسل پس از استخراج ممکن است تغییر نماید. بر اساس استاندارد ملی ایران رطوبت قابل قبول برای عسل تا حدود ۲۰ درصد می‌باشد. به طور میانگین در هر ۱۰۰ گرم عسل حدود ۱۷/۱۰ گرم آب وجود دارد.

□ قندها

حدود ۹۵ تا ۹۹/۹ درصد مواد جامد عسل را قندها تشکیل می‌دهند. قندهای اصلی عسل را قندهای ساده مانند دکستروز (گلوکز) و لوولوز (فروکتوز) تشکیل می‌دهند (۶). تا کنون بیش از بیست نوع قند مختلف در عسل شناسایی شده‌اند، ولی همان‌طور که گفته شد قسمت اعظم قندهای عسل را لوولوز و دکستروز تشکیل می‌دهند که حدود ۸۵ تا ۹۵ درصد را به خود اختصاص می‌دهند. شیرینی عسل ۲۵ برابر بیشتر از شیرینی قند معمولی یعنی سوکروز است. اسمولاریته بالای عسل مربوط به مقادیر بالای قند آن می‌باشد. اسمولاریته بالا محیط نامناسبی را برای باکتری‌ها ایجاد کرده و در نتیجه از رشد آن‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد.علاوه بر این اسمولاریته بالای عسل سبب می‌شود که لنف بیشتری به محل زخم وارد گردد که این لنف مواد مغذی جهت بافت‌سازی را تامین می‌کند (۷).

□ مواد معدنی

به طور متوسط ۰/۱۷ درصد وزن عسل را تشکیل می‌دهند. این مقدار از ۰/۰۲ تا بیش از ۱ درصد متغیر است. بیشترین مقدار عناصر موجود در عسل به ترتیب پتاسیم، سدیم، کلسیم، منیزیم، آهن، مس، منگنز، کلر، فسفر، گوگرد و سیلیکون می‌باشند. عسل‌های تیره رنگ، مقدار مواد معدنی بیشتری در مقایسه با عسل‌های روشن دارند.

□ پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه

مقدار پروتئین‌های عسل بین ۰/۱ تا ۰/۶درصد وزنی است. این مواد گرچه مقدارشان در عسل کم

می‌باشد، ولی تاثیر زیادی روی طعم و مزه عسل دارند. باکتری‌های پروبیوتیک[10] در روده زنبور عسل رشد عوامل بیماری‌زا را مهار می‌کند. در هر ۱۰۰ گرم عسل، ۳/ ۰ گرم پروتئین وجود دارد.

□ آنزیم‌ها

عسل حاوی تعدادی آنزیم از جمله گلوکزاکسیداز انورتاز، دیاستاز(آمیلاز)، کاتالاز و اسیدفسفاتاز می‌باشد (۸).

■ گلوکز اکسیداز: وجود این آنزیم در عسل گلوکز را تبدیل به گلوکولاکتون، اسید گلوکونیک و پراکسید هیدروژن می‌نماید.

■ انورتاز: این آنزیم توسط زنبورها به شهد اضافه می‌شود و سوکروز را به فروکتوز و گلوکز تجزیه می‌کند. فعالیت انورتاز در عسل تداوم دارد، با این وجود درجه حرارت بالا ممکن است آن را غیر فعال سازد (۹).

■ آمیلاز: این آنزیم زنجیره‌های نشاسته را به دکسترین و مالتوز تبدیل می‌نماید. دیاستاز در هنگام عمل‌آوری شهد توسط زنبورها به شهد اضافه می‌شود. میزان دیاستاز عسل بر حسب نوع گل تفاوت دارد. نگهداری طولانی عسل و حرارت بالا منجر به بی اثر شدن این آنزیم می‌شود. محققان معتقد هستند که حرارت ۸۵ درجه در مدت ۵ دقیقه دیاستاز را در عسل غیر فعال ساخته و هم‌چنین pH نامناسب همانند اضافه کردن مواد اسیدی یا بازی به عسل، فعالیت این آنزیم را کاهش می‌دهد (۱۰).

■ کاتالاز : این آنزیم به میزان محدود در عسل وجود دارد و پراکسید هیدروژن را به اکسیژن و آب تبدیل می‌کند.

جدول (۲) نیمه عمر دو آنزیم آمیلاز و انورتاز را به‌صورت تابعی از دما ارایه کرده است.

جدول ۱ـ میزان عناصر و کربوهیدرات موجود در ۱۰۰ گرم عسل

نام عنصر	ارزش غذایی عسل در هر ۱۰۰ گرم
کلسیم	۶ میلی‌گرم (۱ درصد)
آهن	۰/۴۲ میلی‌گرم (۳ درصد)
منیزیم	۲ میلی‌گرم (۱ درصد)
فسفات	۴ میلی‌گرم (۱ درصد)
پتاسیم	۵۲ میلی‌گرم (۱ درصد)
سدیم	۴ میلی‌گرم (۰ درصد)
روی	۰/۲۲ میلی‌گرم (۲ درصد)
کربوهیدرات	۸۲/۴ گرم

جدول ۲ ـ نیمه عمر آنزیم‌های آمیلاز و اینورتاز موجود در عسل

دما (°C)	انورتاز (روز)	آمیلاز (روز)
۲۰	۸۲۰	۱۴۸۰
۳۰	۸۳	۲۰۰
۴۰	۹/۶	۳۱
۵۰	۱/۲۸	۵/۳۸
۶۰	۰/۲	۱/۰۵
۷۰	۰/۰۳۳	۰/۲۲
۸۰	۰/۰۰۶	۰/۰۵

■ لیپیدهای عسل لیپیدهای موجود در عسل در ترکیباتی چون ژله رویال و موم یافت می‌شوند (۱۱).

موم به طور طبیعی لیپیدی بوده و شامل هیدروکربن‌های اشباع نشده، اسیدها یا هیدروکسی اسیدها، الکل‌ها، رنگدانه‌ها، بیشتر از همه گرده و صمغ و ذرات کوچک حشرات می‌باشد.

حدود ۶ درصد مواد تشکیل دهنده ژله رویال لیپیدها می‌باشند.

■ مواد فرار[11] در عسل: تاکنون ترکیبات فرار زیادی در عسل شناسایی شده است (جدول ۳) و بسته به منبع شهد عسل این ترکیبات متفاوت خواهند بود. میزان مواد فرار عسل با افزایش زمان نگه‌داری کاهش می‌یابد (۱۲).

■ ویتامین‌ها: عسل شامل مقدار کمی ویتامین‌های تیامین(B_1)، ریبوفلاوین(B_2)، اسید پانتوتنیک(B_5) نیاسین(B_3) و پیرودوکسین(B_6) و اسیدآسکوربیک(C) است. با وجود این‌که مقدار ویتامین C اکثر عسل‌های جهان کمتر از ۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم عسل است، بعضی از عسل‌ها از جمله عسل نعناع دارای ویتامین C بالایی هستند (۲۸۰–۱۶۰ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ گرم). اگرچه ویتامین‌های مذکور در عسل به مقدار خیلی کم وجود دارند اما از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشند، زیرا آن‌ها مخلوط با کربوهیدرات‌ها، املاح معدنی و اسیدهای آلی می‌باشند. مقدار ویتامین‌های موجود در عسل بستگی به مقدار گرده گلی دارد که توسط زنبورهای عسل جمع‌آوری می‌شوند. عسل تصفیه نشده به‌صورت عسل باموم (شان) از نظر ویتامین غنی‌تر است و تصفیه باعث کاهش ویتامین‌های عسل می‌شود. دانشمندان ویتامین‌های موجود در عسل را مرهون دانه‌های گرده آن می‌دانند. شایان ذکر است که منشا ساختمانی عسل ارتباطی با دانه گرده ندارد و ممکن است بعضی مواقع گرده‌های ذخیره شده در کندو به مقدار جزئی با

جدول ۳ ـ برخی از مهمترین مواد فرار عسل

Lilac aldehyde D	2-Carene	Toluene	Ethanol
Octanoic acid	*p*-Cymene	Butanoic acid	Isobutane
trans-Sabinenehydrate	Limonene	4-Pentenal	Dimethyl sulphide
p-Cymen-8-ol	β-Phellandrene	Octane	Acetic formic anhydride
Verbenone	Benzyl alcchol	2,4-Dimethyl heptane	Hexane
p-Manth-1-en-8-ol	Benzenacetaldehyde	1-Octene	Ethyl acetate
Dodecane	trans-Linalool oxide	2-Octene	Chloroform
1,3,8-*p*-Menthatriene	Heptanoic acid	Hexanal	2-Methylpropanenitrile
Decanal	*p*-Cresol	2,3-Dihydroxypropanal	3-Methylbutanal
p-sec-Butyltoluene	*p*-Cymenene	Furfural	3-Methylhexane
Isopropyl phenylacetate	2-Nonanone	2-Hepten-1ol	Pentanal
2,3-Dimethylbenzofuran	Undecane	Hexanenitrile	1,4-Pentanediol
p-Ethyl-cumene	Linalool	4-Methylpentanenitrie	Heptane
Bornylere	Hotrienol	4-Butoxy-1-butene	2-Methylbutanenitrile
o-Anisaldehyde	Nonanal	3-Methyl butanoic acd	Pentanenitrile
Nonanoic acid	2-Ethyl hexanoic acid	4-Methyloctane	1-Pentanol
p-Cymen-7-ol	4-Methyl-2,7-octadiene	Pentanoic acid	Dimethyl disulphide
Carvacrol	Benzynitrie	2-Methyl butanoic acd	2,3-Dihydro-5-methylfura
5,9-Dimethyl-1-decanol	4-Oxosoptorone	Nonane	2-Methyl propanoic acid
Decanoic acid	Lilac aldehyde C	Heptanal	Isobutylbenzene

عسل مخلوط شوند (۱۳).

انرژی عسل در هر ۱۰۰ گرم برابر با۱/۲۷۲ کیلوژول (۳۰۴ KCal) می‌باشد.

■ مورفولوژی زنبور عسل

این حشره با تمام کوچکی‌اش دو معده دارد شهد گل‌های مکیده‌شده وارد معده اول می‌شود که به‌وسیله دریچه‌ای به معده دوم مربوط است. معده دوم عملیات گوارشی را انجام می‌دهد. معده اول را کیسه عسلی یا چینه‌دان[۱۲] می‌گویند. کلیه مراحل تبدیل شهد به عسل در این معده انجام گرفته و عسل رسیده و آماده شده از طریق خرطوم زنبور به سلول‌های مومی شکل ریخته می‌شود. کیسه عسلی به وسیله دریچه‌ای به معده دوم (معده اصلی[۱۳]) منتهی می‌شود. زنبور عسل در صورت لزوم جهت تغذیه خویش با اندک فشار بوسیله ماهیچه‌های اطرافش دریچه را باز می‌کند و از این طریق عسل مورد نیاز زنبور وارد معده اصلی شده و صرف تغذیه آن می‌گردد و سایر عملیات از جمله گوارش و دفع مدفوع مربوط به این معده می‌باشد. توجه به این نکته بسیار حائز اهمیت است که باکتری‌های پروبیوتیک معده زنبور، زنبور را در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند (۱۴).

■ تعریف زخم

هر گونه شکاف و از بین رفتن پیوستگی بافت‌های بدن چه در داخل و چه در سطح خارجی بدن را زخم می‌نامند. به عبارت دیگر، هر گونه

صدمه به نسج نرم را زخم گویند (نسج نرم در بدن شامل پوست، عضلات، عروق خونی و اعصاب می‌باشد) (۱۵).

زخم‌ها را به طور کلی به دو دسته باز و بسته تقسیم می‌کنند. باکتری‌هایی که معمولا در زخم‌های انسان و حیوانات حضور دارند عبارتند از:

استافیلوکوک اورئوس ۱۴، استافیلوکوک اپیدرمیدیس ۱۵، میکروکوکوس لوتئوس ۱۶ استرپتوکوک اوبرلیس۱۷، انتروکوک فکالیس۱۸ پسودوموناس آئروژینوزا۱۹، اشرشیا کلی۲۰ و کلبسیلا پنومونی۲۱.

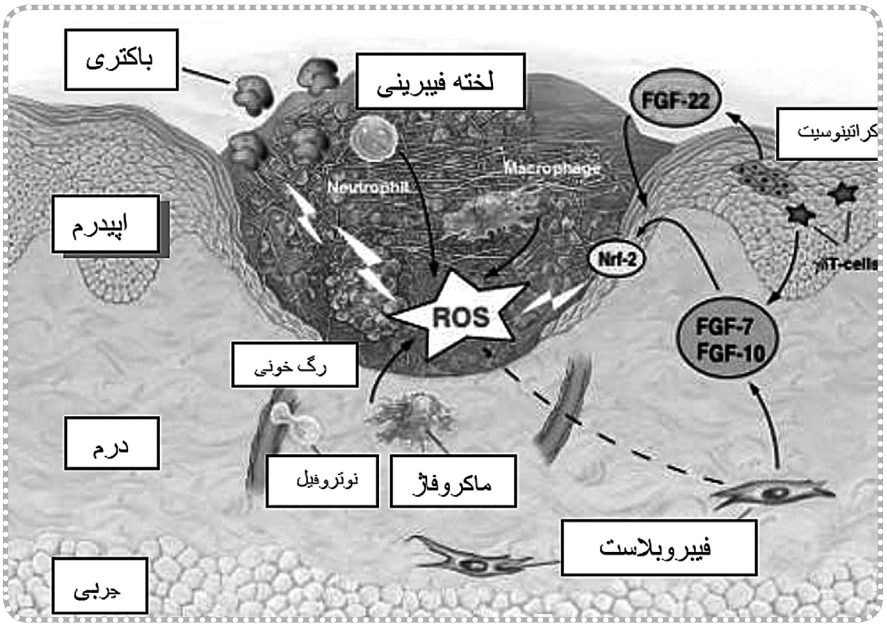
■ التیام زخم

التیام زخم یا ترمیم زخم، پدیده‌ای است که طی آن پوست (یا دیگر اندام‌ها)خود را بعد از جراحت ترمیم می‌کند. در پوست‌های عادی، اپیدرم (لایه خارجی) و درم (لایه ی داخلی و عمیق‌تر) در حالت پایدار حضور دارند و سد محافظی را در برابر محیط خارجی ایجاد می‌کنند.زمانی که این سد محافظ شکسته شود فرآیند طبیعی (فیزیولوژیک) التیام زخم بلافاصله شروع به‌کار می‌کند. مدل کلاسیک التیام زخم به ۳ یا ۴ قسمت که با هم هم‌پوشانی دارند تقسیم می‌شود: **۱ ـ** هموستازی[۲۲] (توسط بعضی از محققان به عنوان یک مرحله فرض نمی‌شود) **۲ ـ** التهاب[۲۳] **۳ ـ** تکثیر[۲۴] و بازیابی شکل[۲۵]

هنگام ایجاد زخم بر روی پوست، مجموعه‌ای از وقایع بیوشیمیایی، با دقت و به صورت موزون و آبشاری برای ترمیم زخم انجام می‌شوند. در دقایق بعد از آسیب، پلاکت‌ها،در محل زخم بهم پیوسته و لخته‌ای فیبرینی تشکیل می‌دهند. این لخته در کنترل خونریزی نقش فعال ایفا می‌کند. در فاز التهابی، باکتری‌ها فاگوسیتوز شده و عواملی ترشح می‌شوند که سبب مهاجرت و تقسیم‌بندی سلول‌های شرکت‌کننده در مرحله تکثیر، می‌گردند. مرحله تکثیر با چنین فرآیندهایی توصیف می‌گردد: رگ‌زایی[۲۶]،ته‌نشینی کلاژن‌ها[۲۷]،تشکیل بافت

جدول ٤ ـ ویتامین های موجود در ۱۰۰ گرم عسل

نام ویتامین	ارزش غذایی عسل در هر ۱۰۰ گرم
ریبوفلاوین (B_2)	۰/۰۳۸ میلی‌گرم (۳ درصد)
نیاسین(B_3)	۰/۱۲۱ میلی‌گرم (۱ درصد)
پنتاتونیک اسید(B_5)	۰/۰۶۸میلی‌گرم (۱ درصد)
ویتامین (B_6)	۰/۰۲۴ میلی‌گرم (۲ درصد)
فولات(B_9)	۲ میکروگرم (۲ درصد)
ویتامین C	۰/۵ میلی‌گرم (۱ درصد)



شکل ۱ ـ فرآیند التیام زخم با همکاری اجزای مختلفی شکل می‌گیرد و تولید رادیکال‌های آزاد بخش مهمی از این فرآیند محسوب می‌شود.

گرانولی[۲۸]، اپی‌تلیال‌سازی[۲۹] و انقباض زخم[۳۰]. در رگ‌زایی، رگ‌های جدید خونی به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال رگی تشکیل می‌گردند. در تشکیل بافت گرانولی و فیبروپلازی[۳۱]، فیبروبلاست‌ها زیاد شده و به‌وسیله دفع کلاژن و فیبرونکتین یک ماتریکس موقت خارج سلولی[۳۲] شکل می‌گیرد. همزمان با این فرآیند اپی‌تلیال سازی، اپیدرم رخ می‌دهد که طی آن سلول‌های اپی‌تلیال تکثیر شده و در بالای بستر زخم می‌خزند و پوششی را برای بافت جدید ایجاد می‌کنند. در مرحله انقباض، زخم در اثر فعالیت فیبروبلاست‌های ماهیچه‌ای[۳۳] کوچک‌تر شده که باعث چسبیدن لبه‌های زخم به هم شده و خودشان را با مکانیسمی مشابه سلول‌های ماهیچه‌ای صاف منقبض می‌کنند. زمانی که سلول‌ها نقش‌های خود را ایفا کردند، سلول‌های اضافی دست‌خوش مرگ برنامه‌ریزی شده[۳۴] می‌گردند. در فاز بلوغ و بازیابی شکل کلاژن دچار تغییر موضع وبازآرایی در خطوط بحران[۳۵] شده و سلول‌هایی که مورد استفاده نیستند دچار مرگ برنامه ریزی می‌گردند. در این فاز زمانی که میزان تولید و تجزیه کلاژن برابر شد، فاز بلوغ ترمیم پوست شروع می‌گردد. فاز بلوغ می‌تواند برای یک سال یا بیشتر طول بکشد که چنین چیزی بستگی به اندازه زخم دارد و این‌که ابتدا بسته شده و یا باز رها شده است. در بلوغ، کلاژن تیپ۳ که طی تکثیر بیشترین میزان را دارد، به آرامی تجزیه شده و جای خود را به کلاژن تیپ۱ که قوی‌تر

جدول ۵ـ فرآیند التیام زخم با همکاری اجزای مختلفی شکل می‌گیرد و تولید رادیکال‌های آزاد نیز بخش مهمی از این فرآیند می‌باشد.

نام فاکتور رشد	مخفف	منشاء اصلی	نقش
فاکتور رشد اپیدرمی	EGF	ماکروفاژهای فعال، غدد بزاقی،کراتینوسیت‌ها	■ مهاجرت کراتینوسیت ■ تشکیل بافت گرانولی
فاکتور رشد تغییر شکل دهنده α[۳۶]	TGF –α	ماکروفاژهای فعال لنفوسیت‌های T کراتینوسیت‌ها	■ تکثیر سلول‌های اپیتلیال وکبدی ■ بیان پپتیدهای ضدمیکروبی
فاکتور رشد سلول‌های کبدی[۳۷]	HGF	سلول‌های مزانشیمی[۳۸]	■ تکثیر سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال ■ تحرک سلول‌های کبدی[۳۹]
فاکتور رشد اندوتلیال رگی	VEGF	سلول‌های مزانشیمی	■ نفوذپذیری رگی ■ تکثیر سلول‌های اندوتلیالی
فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت‌ها	PDGF	پلاکت‌ها، ماکروفاژها سلول‌های اندوتلیال سلول‌های عضله صاف کراتینوسیت‌ها	■ جذب شیمیایی گرانولوسیت‌ها ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها ■ فعال‌سازی گرانولوسیت، ماکروفاژ و فیبروبلاست ■ تکثیر سلول‌های عضله صاف سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست ■ تولید هیالورونان[۴۰] و فیبرونکتین و متالوپروتئاز ماتریکسی[۴۱] ■ رگ‌زایی ■ بازیابی شکل زخم ■ تنظیم بیان پروتئین اینتگرین[۴۲]
فاکتور رشد فیبروبلاست ۱ و ۲	FGF-1,-2	ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها[۴۳] لنفوسیت‌های T، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها	■ جذب شیمیایی فیبروبلاست ■ تکثیر فیبروبلاست و کراتینوسیت ■ مهاجرت کراتینوسیت ■ رگ‌زایی ■ انقباض زخم ■ ته‌نشینی ماتریکس
فاکتور تغییر شکل دهنده β	TGF-β	پلاکت‌ها،لنفوسیت‌های T،ماکروفاژها،سلول‌های اندوتلیال، کراتینوسیت‌ها سلول‌های عضله صاف فیبروبلاست‌ها	■ جذب شیمیایی گرانولوسیت ماکروفاژ لنفوسیت،فیبروبلاست ■ رگ‌زایی ■ ممانعت از تولید متالوپروتئازهای ماتریکس، تکثیر کراتینوسیت
فاکتوررشدکراتینوسیت	KGF	فیبروبلاست‌ها	■ مهاجرت، تکثیر و تمایز کراتینوسیت

می‌باشد، می‌دهد (۱۶).

به هر حال، این فرآیند نه‌تنها پیچیده است بلکه شکننده هم می‌باشد و مستعد تعلیق و شکست است که این شکست منتهی به تشکیل زخم‌های التیام نیافته مزمن می‌شود. عواملی که در این نقص همکاری می‌کنند شامل بالا بودن سن، عفونت و بیماری‌های شریانی و نیز دیابت و واریس می‌باشد. فاکتورهای رشد متعددی در التیام زخم نقش ایفا می‌کنند. جدول (۵) به معرفی اجمالی این عوامل می‌پردازد. هم‌چنین شکل (۱) خلاصه رخدادهای مرتبط با التیام زخم را ارایه نموده است.

■ فرضیه‌های مربوط به اثر عسل روی التیام زخم

یکی از دلایل توجه به خواص ضدمیکروبی عسل، حضور باکتری‌های متنوع در محل زخم می‌باشد. فعالیت ضد میکروبی عسل را به هیدروژن پراکسید، اسمولاریته، اسیدیته، اسیدهای آروماتیک ترکیبات فنولی، بره موم و فلاوونوییدهای عسل نسبت می دهند. تمام این عوامل شیمیایی و فیزیکی خواص بی همتایی در راستای التیام زخم به عسل می‌بخشند از جمله: پاک‌سازی سریع عفونت، منع سریع التهاب، کوچک‌سازی زخم تحریک رگ‌زایی و هم‌چنین رشد اپیتلیوم وبافت گرانولی. به نظر می‌رسد که فعالیت ضدباکتریایی عسل‌ها هنگامی که با یکدیگر مخلوط می‌شوند کمتر می‌گردد، به طوری که فعالیت ضدباکتریایی کم یک عسل، فعالیت ضدباکتریایی بیشترعسل دیگر را، پوشش می‌دهد (۱۷).

■ ارتباط خواص ضدباکتریایی عسل و اجزای تشکیل‌دهنده آن

□ اسمولاریته

اسمولاریته بالای عسل را به مقادیر بالای قند آن نسبت می‌دهند. اسمولاریته بالا محیط نامناسبی را برای باکتری‌ها ایجاد کرده و در نتیجه از رشد آنها جلوگیری می‌کند. علاوه بر این اسمولاریته بالای عسل سبب می‌شود که لنف بیشتری به محل زخم وارد شود که این لنف مواد مغذی جهت بافت‌سازی را تامین می‌کند (۷).

□ بره موم[۴۴]

اخیرا برای بره‌موم عسل فعالیت ضداستافیلوکوکوسی درنظرمی‌گیرند. بره‌موم مخلوطی از ترکیبات چسبناک دارای پلی‌فنل گیاهی می‌باشد که از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی به شمار می‌آید (۱۸). فنل به دلیل داشتن یک حلقه آروماتیک با حلقه‌های هیدروکسیل که دارای هیدروژن‌های متحرک هستند، از بین برنده مناسبی برای رادیکال‌های پروکسیل محسوب می‌شود (۱۹).

گزارش شده است که پلی فنل‌های بره‌موم مانع فعالیت گلیکوزیل ترانسفراز Streptococcus mutans می‌شود. این باکتری در کرم‌خوردگی دندان نقش دارد. بنابراین، می‌توان برخاصیت حفاظت‌کنندگی بره‌موم در رابطه با کرم‌خوردگی دندان تاکید کرد.

■ بررسی اثر بره‌موم بر روی رگ‌زایی و التهاب

سطح فاکتور (vascular endothelial growth

factor)VEGF ومیزان TGF-β1 در گروه تحت درمان با بره‌موم به صورت تصاعدی افزایش می‌یابد. بره‌موم تاثیری بر تجمع نوتروفیل‌ها ندارد اما فعالیت NAG را (N-acetyl-β-D-gluscosaminidase) کاهش می‌دهد. آستانه سطح فاکتورTNF-α[45] نیزدر گروه درمان شده با بره موم بالا می‌باشد. نتایج حاکی از اثر ضد التهابی و ضد رگ‌زایی بره‌موم می‌باشد (۲۰).

□ فلاونویید

آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی به‌خصوص فلاونویید‌ها طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی را نشان می‌دهند وهمان‌گونه که اشاره شد عسل حاوی ترکیباتی چون فلاونویید‌ها می‌باشد. از جمله می‌توان به فعالیت ضدباکتریایی، فعالیت ضدالتهابی ضدآلرژِی، ضد ورم و فعالیت‌های مربوط به اتساع رگ اشاره کرد(۲۱).

□ پراکسید اکسیژن

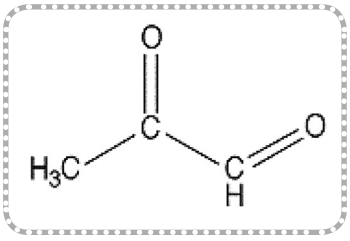
یکی از مهم‌ترین عوامل ضدمیکروبی عسل پراکسیدهیدروژن می‌باشد که این ترکیب در اثر فعالیت آنزیم گلوکز اکسیداز تولید می‌شود. این آنزیم زمانی فعال می‌گردد که عسل رقیق گردد هم‌چنین برای انجام واکنش نیاز به اکسیژن دارد بنابراین در زخم‌های پانسمان‌شده عمل نمی‌کند. آنزیم گلوکزاکسیداز زمانی که اسیدیته عسل توسط مایعات بدن خنثی شود فعال می‌گردد. اگر عسل در معرض نور و حرارت باشد این آنزیم از بین می‌رود.

$$C_6H_{12}O_6+H_2O+O_2 \longrightarrow C_6H_{12}O_7+H_2O_2$$

به طور معمول فعالیت آنتی‌اکسیدانی تمامی عسل‌ها با افزایش رقت عسل، افزایش می‌یابد. میان فعالیت آنتی‌اکسیدانی و محتوای کلی فنل در عسل‌های آزمایش‌شده، ارتباط مثبتی وجود دارد که با افزایش رقت عسل، بیشتر می‌شود (۲۲).

■ فعالیت ضدمیکروبی غیر پراکسیدی

این خاصیت عسل را مربوط به Methylglyoxal(MGO) (شکل ۲) می‌دانند که با یک جز ناشناخته همکاری می‌کند. Methylglyoxal هم‌چنین pyruvaldehyde یا oxopropanal نامیده می‌شود. این ترکیب، فرم آلدییدی پیروات است. در موجودات زنده MGO به عنوان محصول جانبی در مسیرهای متابولیکی تولید می‌شود اما منبع اصلی تولید آن گلیکولیز است. اکثر عسل‌ها حاوی مقادیر کم MGO هستند (۲۳).



شکل۲ ـ Methylglyoxal

در پاره‌ای از پژوهش‌ها فعالیت ضدمیکروبی عسل را مربوط به ترکیبات مکمل پروتئینی می‌دانند که توسط باکتری‌های گوارشی موجود در روده زنبور عسل پیش از تولید عسل تولید می‌شود. باکتری‌های پروبیوتیک در روده زنبور عسل رشد عوامل بیماری‌زا را مهار می‌کند اما با این وجود حضور پروتئین‌ها و پپتیدهای ضدمیکروبی در عسل را نمی‌توان نتیجه گرفت چرا که آنزیم‌های

پروتئازی قادر به غیر فعال کردن تمامی ترکیبات ضدمیکروبی پروتئینی نیستند و در نتیجه پپتیدهای فعال می‌توانند در فعالیت ضدمیکروبی عسل همکاری کنند و این فرض هم‌چنان باقی است که ترکیبات ضد میکروبی غیرپروتئینی ناشناخته مسئول فعالیت ضدمیکروبی عسل هستند (۲۴).

■ **فاکتور منحصر به فرد** Manuka(UMF)

در استرالیا دو عسل Medihoney و Manuka به عنوان عسل‌های درمانی برای زخم‌ها و عفونت‌ها به صورت تجاری عرضه می‌شوند. تحقیقات قبلی نشان داده که این عسل‌ها فعالیت ضدباکتریایی مخصوص داشته که مربوط به مکانیسم غیروابسته به هیدروژن پراکسید است و آن را فاکتور منحصر به فرد Manuka یا (UMF[46]) نامیدند، هرچند که تفاوت فعالیت ضدباکتریایی عسل‌های UMF و سایر عسل‌ها کمتر از ۵ درصد می‌باشد (۲۵). دو مورد از ترکیبات ضدباکتریایی عسل‌های بومی نیوزلند عبارتند از: متیل ۴ ـ هیدروکسی۳ و ۵ دی متوکسی بنزوات و متیل ۳ و ۴ و ۵ تری متوکسی بنزوات. هم‌چنین فعالیت غیرطبیعی و بسیار بالای ضدباکتریایی عسل Manuka را مربوط به اسیدهای آروماتیک و ترکیبات فنولی دانسته‌اند که مستقیما ازمنابع عسل و بوته‌های Manuka به دست می‌آید.

□ **اسید آسکوربیک (ویتامین C)**

اسید آسکوربیک که میزان آن در ۱۰۰ گرم عسل از ۳ تا ۵۴ میلی‌گرم متغیر است، برای هیدروکسیلاسیون پرولین و لایزین موجود در کلاژن مورد نیاز است و مهم‌ترین نقش این ویتامین در سنتز کلاژن می‌باشد. همان‌گونه که اشاره شد در مرحله بلوغ و بازیابی شکل در پدیده التیام زخم سنتز کلاژن را داریم. پس ویتامین C عسل دراین مرحله از التیام زخم می‌تواند نقش کمکی و تسریع‌کننده ایفا کند.

■ عسل و باکتری‌های محل زخم

همانگونه که قبل‌تر اشاره شد باکتری‌های محل زخم عبارتند از:

استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس، میکروکوکوس لوتئوس، استرپتوکوک اوبرلیس، انتروکوک فکالیس، پسودوموناس آئروژینوزا، اشرشیا کلی و کلبسیلا پنومونی.

بررسی میزان تاثیر عسل‌های مختلف بر رشد هر یک از باکتری‌های موجود در محل زخم هدف بسیاری ازپژوهش‌های علمی بوده است. از میان تمامی این باکتری‌ها توجه به اثر عسل بر روی باکتری استافیلوکوک اورئوس بسیار قابل توجه می‌باشد چرا که این باکتری به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شده است. بنابراین به راه‌کارهای تازه‌ای برای درمان زخم‌های عفونی ایجاد شده توسط این باکتری نیاز می‌باشد. بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته از میان باکتری‌های مذکور انتروکوک فکالیس و میکروکوک لوتئوس نسبت به فعالیت ضدمیکروبی عسل مقاوم بوده و به رشد خود ادامه می‌دهند (۲۶).

هم‌چنین مشاهده شده است که فعالیت ضدمیکروبی عسل تهیه شده توسط پرورش دهنده‌های زنبور عسل بیشتر از فعالیت ضدمیکروبی نمونه‌های عسلی می‌باشد که توسط نگه‌دارنده‌های عسل فراهم شده است (۲۶).

■ منشا و طبیعت مواد ضدباکتریایی در عسل

به منظور پی بردن به منشا مواد ضدباکتریایی عسل، عسل را به بخش‌های مختلف تقسیم می‌کنند. در عسل Manuka90% فعالیت ضدمیکروبی آن در بخش اسیدی می‌باشد اما به طور کلی می‌توان فعالیت ضدمیکروبی بخش‌های مختلف عسل را این‌گونه مقایسه کرد.

- فعالیت ضدمیکروبی بخش اسیدی بیشتر از بخش قلیایی
- فعالیت ضدمیکروبی بخش قلیایی برابر بخش غیرقطبی، مواد غیر فرار
- فعالیت ضدمیکروبی بخش قلیایی وبخش غیرقطبی، مواد غیر فرار بیشتر از بخش فرار

فعالیت ضدمیکروبی این بخش‌ها علیه باکتری‌های میکروکوک لوتئوس و استافیلوکوک اورئوس مورد بررسی قرار گرفته است (۲۷).

پاره‌ای از محققان موادی فرار با خواص ضدباکتریایی از عسل استخراج کرده‌اند اما سهم کیفی این ترکیبات در خاصیت ضدمیکروبی عسل بررسی نشده است (۲۸). گروهی دیگر ازمحققان خاصیت ضدباکتریایی عسل را مربوط به ترکیبات غیرپراکسیدی دانسته‌اند که توسط حلال‌های آلی از عسل استخراج می‌شود اما ترکیب شیمیایی این ترکیبات همچنان ناشناخته است (۲۹).

■ تاثیر عسل روی متابولیسم و ایجاد انرژی طی التیام زخم در موش صحرایی

متابولیسم کربوهیدرات منبع اصلی انرژی سلول‌ها طی التیام زخم می‌باشد. از آن‌جایی که عسل منبع غنی از کربوهیدرات است تاثیر عسل بر متابولیسم انرژی طی التیام زخم در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است. در پوست سالم و طبیعی تولید گلوکز از هر دو مسیر گلیکولیز و میتوکندریایی تامین می‌شود اما در پوست تازه تشکیل شده به خصوص در اپیتلیوم مهاجر، تولید گلوکز عمدتا از مسیر گلیکولیز می‌باشد. بنابراین اندازه‌گیری آنزیم‌های گلیکولیتیک شاخص مناسبی از میزان التیام زخم است(۳۱). مسیر گلیکولیتیک منبع اصلی انرژی برای فیبروبلاست‌هایی است که کلاژن را سنتز می‌کنند (۳۱).

فعالیت آنزیم‌های هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز گلیسرآلدیید ۳ فسفات دهیدروژناز و لاکتات دهیدروژناز و گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز در بافت گرانولی اندازه‌گیری شده‌اند (بافت گرانولی شامل: رگ‌های خونی جدید، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های التهابی، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌های ماهیچه‌ای و اجزای جدید و موقت ماتریکس خارج سلولی می‌باشد و به عنوان بافتی اولیه و ناقص در فاز التهاب عمل می‌کند).

■ نتیجه‌گیری

افزایش قابل توجه فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیک در زخم بررسی شده، در مقایسه با نمونه کنترل حاکی از آن است که عسل می‌تواند انرژی لازم به هنگام التیام زخم را برای سلول‌ها فراهم کند(۳۰).

■ جمع بندی

همان‌گونه که در این گزارش مشاهده گردید محققان همواره در پی یافتن منشا خواص منحصر به فرد عسل بوده‌اند تا به این وسیله از عسل به

عنوان یک داروی مفید و طبیعی برای بیماری‌های مختلف استفاده کنند. باتوجه به تحقیقات انجام شده دیگر هیچ شکی در خواص ضدمیکروبی عسل و سرعت بخشی آن در التیام زخم باقی نمی ماند.

توجه به این نکته حائز اهمیت است که تنها روش بدون خطا برای ارایه کارت هویت عسل تجزیه گرده گل می‌باشد. بر اساس پژوهش‌های انجام شده ثابت گردیده که خواص ضدمیکروبی عسل‌های مناطق مختلف با یکدیگر متفاوت است. اما محققان بسیاری در نقاط مختلف جهان در مورد عسل و خواص شفا بخش آن تحقیق می‌کنند و در پی بررسی دقیق نکات زیر می‌باشند:

- شناسایی گرده‌های گل موجود در عسل و ایجاد بانک اطلاعاتی گرده
- شناسایی بهترین نوع عسل درمانی جهان و بهترین نوع عسل درمانی باتوجه به منطقه جغرافیایی
- کیفیت عسل و میزان خواص ضدباکتریایی آن و اثر آن بر باکتری‌های موجود در زخم
- بررسی نقش عسل در ابعاد مولکولی در مسیرهای بهبود زخم
- چگونگی به کار بردن عسل به عنوان یک داروی درمانی
- بررسی رابطه میان هر یک از ترکیبات شیمیایی عسل و خواص ضدمیکروبی آن
- ایجاد پانسمان‌های آغشته شده به عسل به منظور تسریع التیام زخم‌ها

متاسفانه، در کشور ما که عسل تولیدی آن منحصر به فرد و در نوع خود بی‌نظیر است نه‌تنها به جنبه دارویی آن توجه نشده بلکه از نظر مصرف غذایی هم مورد کم لطفی قرار گرفته است و این نعمت خدادادی و هدیه آسمانی که به راحتی می‌توان آن را تولید و در اختیار همگان قرار داد هنوز ارزش واقعی خود را بین سایر مواد غذایی به دست نیاورده و موجب عدم توجه بیشتر مردم به آن گردیده است به طوری‌که هنوز هم مرباها و قندهای مصنوعی را به این غذای بهشتی و اکسیر حیات که از هر نظر برتری ممتاز و چشمگیری نسبت به همه مواد غذایی و خوراکی داشته و دارد رجحان می‌دهد که علل اصلی آن عدم شناخت از مزایا و ارزش‌های واقعی عسل می‌باشد. اگر به عنوان یک درس علمی و طبی به شناخت انواع عسل و میزان قابلیت‌ها و مواد موجود در آن پرداخته‌شود، تولید عسل را در سطح کشور پرورش دهیم، با عسل تقلبی مبارزه کرده و موارد منع مصرف آن پیدا شود، آیا به طب ساده، به اقتصاد کشور و به تعمیق تعالیم اسلامی کمک نشد؟ خوشبختانه تحقیق در این مورد هم جالب و هم کم هزینه است. نیازی هم به کمک‌های خارجی نداشته و یا کمتر دارد. امید است متخصصان امور پزشکی، داروسازان و محققان کشورمان هم در کنار کاوش و تحقیقات خود خواص طبی عسل را مد نظر قرار داده تا عسل بتواند جایگاه واقعی خود را در بین سایر محصولات غذایی پیدا کند.

زیرنویس‌ها

1. Royal jelly
2. pollen
3. wax
4. prpolis
5. Bee venom
6. Honeydew
7. Homotera
8. levulose
9. dextrose
10. probiotic
11. volatile
12. crop
13. Moneg Stomash
14. Staphylococcus aureus
15. Staphylococcus epidermidis
16. Micrococcus luteus
17. Streptococcus uberis
18. Enterococcus faecalis
19. Pseudomonas aeruginosa
20. Escherichia coli
21. Klebsiella pneumoniae
22. hemostasis
23. inflammatory
24. proliferative
25. remodeling
26. angiogenesis
27. collagen deposition
28. granulation tissue
29. epithelialization
30. wound contraction
31. fibroplasia
32. ECM, extarcellular matrix
33. myofibroblasts
34. apoptosis
35. tension lines
36. Transforming growth factor-α
37. Hepatocyte growth factor
38. Mesenchymal cells
39. Hepatocyte motility
40. hyaluronan
41. Matrix metalloproteinase
42. Integrin
43. Mast cells
44. Propolis
45. Tomur necrosis factor-α
46. Unique manuka factor

منابع

1. Yapucu GY. Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. J Wound Ostomy Continence Nurs 2007; 34(2):184-190.

2. Subrahmanyam M. Honey-impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns. Burns 1994;20(4):331-333.

3. Nguyen DT. Orgill DP. Murphy GF. The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration. Biomaterials For Treating Skin Loss. CRC Press (US) & Woodhead Publishing (UK), Boca Raton/Cambridge; 2009:25-57

4. Enoch S. Price P. cellular, Molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the elderly-2004-World wide wounds.com

5. http://www.petekbali.org/default.aspx

6. White JW. Detection of honey Adulteration by carbohydrate Analysis. J AOAC 1980; 63: 11-18.

7. Dunford C. Cooper R. Molan P. White R. The use of honey in wound management. Nurs Stand 2000;15:63–68.

8. The enzymes of honey: examination by ion-exchange chromatography, gel filtration, and starch-gel electrophoresis. Apicaulture Res 1976. 6(2): 69-89.

9. Schiweck H. Clarke M. "Sugar" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim;2007: a25_345.pub2

10. Gray GM.Carbohydrate digestion and absorption". N Engl J Med 1975; 292 (23): 1225–1230.

11. Semen MS. Blum J E. Department of Entomology, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana USA Received 4 April 1967. Available online 1 October 2003. ed. Vol. 2 جلد 2009 McGraw-Hill Professional.

12. composition of volatile compounds of honey of various floral origin and beebread collected in lithuania,food chemistry; 2008:111

منابع (ادامه)

۱۳. خدادادی ج؛ عسل درمانی چاپ اول تهران، موسسه نشر شهر؛ ۱۳۹۰

14. Apitherapy news. Probiotic Bacteria in Honey Bee Stomach Inhibits Pathogens, Novel Lactic Acid Bacteria Inhibiting Paenibacillus Larvae in Honey Bee Larvae. Apidologie 2010; 41: 99-108

15. Nguyen DT. Orgill DP. Murphy GF. The Pathophysiologic Basis for Wound Healing and Cutaneous Regeneration. Biomaterials For Treating Skin Loss. Woodhead Publishing (UK/ Europe) & CRC Press (US), Cambridge/Boca Raton, ;2009:25-57

16. Dealey C. The care of wounds: A guide for nurses. Oxford ; Malden, Mass. Blackwell Science. Electronic book

17. Comparison of the antibacterial activity of honey from different provenance against bacteria usually isolated from skin wounds,Claudia Basualdo a, Vero´nica Sgroy a, Mo´nica S. Finola a, Juan M. Marioli, Veterin Microbiol; 2007:124: 375–381

18. Larson RA. The antioxidants of higher plants. Phytochem 1988;27:969–78.

19. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. Free Rad Res Commun 1990;9:1–32.

20. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model/ apitherapy news, Received May 11, 2009; accepted October 31, 2009

21. Cook NC. Sammon S. Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources.Nutr Biochem 1996;7:66–76.

22. Al-Mamarya M. Al-Meerib A: Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey Nutr Res 2002; 22: 1041–1047

23. Inoue Y. Kimura A Methylglyoxal and regulation of its metabolism in microorganisms". Adv Microb Physiol 1995; 37: 177–227

24. Churey JJ. Worobo RW. Antimicrobial activity of bacterial isolates from different floral sources of honey. Int: Food Microbiol 2008; 126: 240–244

25. Molan PC. Russell KM. Non-peroxide antibacterial activity in some New Zealand honeys. J Apicult Res 1988;27:62–67.

26. Bogdanov S. Nature and Origin of the Antibacterial Substances in Honey. Federal Dairy Research Institute, Bee Department, 3003 Bern, Liebefeld (Switzerland) (Received August 21; 1996:

27. Obaeiseki-Ebor EE. Afonoya TCA. ONYEKWELI AO. Preliminary report on the antimicrobial activity of honey destillate. J Pharmacy Pharmacol 1983; 35: 748–749

28. Radwan SS. El-Essawy AA. Sarhan MM. Experimental evidence for the occurrence in honey of specific substances active against micro-organisms. Zentralblatt für Mikrobiologie 1984; 139: 249–255 g, 6, 6

29. Sumitra M. Manikandan D. Influence of Honey on Energy Metabolism during Wound Healing in Rats 2009; 15320

30. Im Hoopes JE. Enzyme activities in the repairing epithelium during wound healing.J Surg Res1970; 10: 173–179

31. Im MJC. Freshwater MF. Enzyme activities in granulation tissue: energy for collagen synthesis.J Surg Res1976;20:121-128