

**T.C.**  
**SİNOP ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**DISİPLİNLERARASI ÇEVRE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**



**SİNOP BÖLGESİ KESTANE BALININ BAZI BİYOAKTİF VE  
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**NURAY TÜRK DENİZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ahmet TABAK**

**SİNOP – 2023**

## TEZ KABUL

**NURAY TÜRK DENİZ** tarafından hazırlanan “**SİNOP BÖLGESİ KESTANE BALININ BAZI BİYOAKTİF VE FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ** ” başlıklı bu çalışma, 22.06.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak, jürimiz tarafından **YÜKSEK LİSANS tezi** olarak kabul edilmiştir.

|               |                                                                                           |      |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Başkan</b> | Prof. Dr. Ahmet TABAK<br>Ondokuz Mayıs Üniversitesi / Eczacılık Fakültesi                 | İmza |
| <b>ye</b>    | Prof. Dr. Bülent ÇAĞLAR<br>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi | İmza |
| <b>ye</b>    | Dr. ÖĞretim yesi, Cumhuriyet AVŞAR<br>Sinop Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi        | İmza |

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Fadime DİRİK

.....

## ETİK BEYANI

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nuray TÜRK DENİZ

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### SİNOP BÖLGESİ KESTANE BALININ BAZI BİYOAKTİF VE FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

NURAY TÜRK DENİZ

SİNOP ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DISİPLINLERARASI ÇEVRE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. AHMET TABAK

Bu tezde, Sinop ili Ayancık, Türkeli ve Erfelek ilçelerinin farklı noktalarından elde edilen 43 adet kestane balının, antioksidan, antimikrobiyal, renk ve polen içerik özellikleri incelenmiştir. İncelenen ballar üç ilçeden toplandıkları adede göre 1'den 43 kadar numaralanmış ve kodlanmıştır. Antioksidan özelliklerinin belirlenmesi için DPPH yöntemi kullanılmıştır. Yapılan ölçümlerde sırasıyla 18, 27, 20 ve 2 numaralı ballar en yüksek antioksidan özelliği göstermiştir. Bal örneklerinin 2 Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Bacillus cereus* ATCC 7064), 2 adet Gram (-) (*Escherichia coli* ATCC 11293 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve 2 fungus (*Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* 22019) referans mikroorganizmaları için antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında *C. parapsilosis* ve *C. krusei* mantarlarına karşı tüm bal örneklerinde herhangi bir etkileşim görülmemiştir. Yapılan kuyucuk difüzyon yöntemi sonuçlarına göre bal örneklerinin tümü *B. cereus* bakterisine karşı herhangi bir etki göstermemiştir. *P. aeruginosa* bakterisine karşı 32 numaralı bal örneği 7 mm ve 33 numaralı bal örneği 8mm çapında etki göstermiştir. *E. coli* bakterisine karşı 22 numaralı bal 10 mm çapında; 1, 7, 11, 21, 25, 33 ve 39 numaralı ballar 8mm çapında; 19, 20, 32, 35 ve 42 numaralı ballar 7 mm çapında etkili olmuştur. *S. aureus* bakterisine karşı 4, 5, 12, 16, 17, 18, 20 ve 24 numaralı ballar etkili olmamıştır. 1 numaralı bal 20mm en geniş çapla etkili bulunmuştur. Balların bazı fizyokimyasal özelliklerinin incelenmesi kapsamında, polen analizi ve renk tayinleri gerçekleştirilmiştir. Deneysel sonuçlar incelenen 36 balın %90 üzerinde kestane poleni (*Castanea sativa*) içerdiğini ortaya koymuştur. Pfund skalasında 635nm'de yapılan ölçüm sonuçlarına göre yapılan renk tayininde ise bir bal koyu amber rengine sahip, üç bal çeşidi beyaz renkli, dört bal çeşidi çok açık amber rengi, dokuz bal çeşidi amber rengi, yirmi altı bal çeşidi açık amber renkli olarak sınıflandırılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELE:** Sinop kestane balı; Biyoaktivlik, Renk analizi, Polen içeriği, İnsan sağlığı

Haziran 2023, 97 Sayfa

## **ABSTRACT**

### **MSC THESIS**

## **INVESTIGATION OF SOME BIOACTIVE AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CHESNUT HONEY FROM SİNOP REGION**

**NURAY TÜRK DENİZ**

**SINOP UNIVERSITY INSTITUTE OF GRADUATE PROGRAMS**

**DEPARMENT OF INTERDISCIPLINARY ENVIRONMENTAL HEALTH**

**SUPERVISOR:PROF. DR. AHMET TABAK**

In this thesis, 43 pieces of chestnut honeys produced in Sinop province and its districts were examined to determine their antioxidant, antimicrobial and physicochemical properties. The examined honeys were numbered and coded from 1 to 43 according to the name they were collected from three districts. DPPH method was used to determine the antioxidant properties. In the measurements, honeys numbered 18, 27, 20 and 2 showed the highest antioxidant properties, respectively. Antimicrobial activities of honey samples were investigated for 2 Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Bacillus cereus* ATCC 7064), 2 Gram (-) (*Escherichia coli* ATCC 11293 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) and 2 fungi (*Candida krusei* ATCC 6258 and *Candida parapsilosis* 22019) reference microorganisms. No interaction was observed in all honey samples against *C. parapsilosis* and *C. krusei* fungi. According to the results of the well diffusion method, all honey samples did not show any effect against *B. cereus* bacteria. Against *Pseudomonas aeruginosa* bacteria, honey sample number 32 and honey sample number 33 showed an effect with a diameter of 7 mm and 8 mm, respectively. Against *E. coli* bacteria, honey number 22 was effective with a diameter of 10 mm; honeys numbered 1, 7, 11, 21, 25, 33, 39 were effective with a diameter of 8 mm; honeys numbered 19, 20, 32, 35, 42 were effective with a diameter of 7 mm. honeys numbered 4, 5, 12, 16, 17, 18, 20, 24 were not effective against *S. aureus* bacteria. honey number 1 was found effective with the widest diameter of 20 mm. In the physicochemical properties of honeys, pollen analysis and color determinations were performed. Accordingly, it was determined that 36 honey varieties contained over 90% chestnut pollen. In the color determination made according to the results of the measurement at 635nm on the Pfund scale, one honey was classified as dark amber, three honey varieties as white, four honey varieties as very light amber, nine honey varieties as amber, and twenty-six honey varieties as light amber.

**KEYWORDS:** Sinop chesnut honey; Bioactivity, Color analyses; Pollen content, Human health.

June 2023, 97 Page

## TEŞEKKÜR

Bu tez sürecinde bana destek veren, sabırla yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Ahmet Tabak'a derin bir minnettarlık duyuyorum. Aynı zamanda, projede birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. Hakan Aslan, Dr. Cumhuriyet Avşar ve Dr. Tuğrul Yumak'a da kıymetli katkıları için teşekkür ediyorum.

Bu süreçte bana sonsuz sevgi ve sabır gösteren aileme, eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunuyorum. Sizlerin varlığı, benim için en büyük ilham ve motivasyon kaynağı oldu.

Bu tez, FEF-1901-21-008 numaralı proje kapsamı içinde yürütülmüş ve desteklenmiştir. Bu destek bağlamında, Sinop Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve ayrıca sağladıkları katkılardan dolayı da Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezine (SÜBİTAM), Sinop İli Arı Yetiştiricileri Birliğine ve Üyelerine ve Sinop Orman Bölge Müdürlüğü ve İşletme Müdürlüklerine teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| <b>TEZ KABUL .....</b>                                | <b>ii</b>  |
| <b>ETİK BEYANI.....</b>                               | <b>iii</b> |
| <b>ÖZET .....</b>                                     | <b>iv</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                  | <b>v</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                 | <b>vi</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>                              | <b>vii</b> |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                          | <b>ix</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                          | <b>x</b>   |
| <b>1. GİRİŞ .....</b>                                 | <b>1</b>   |
| <b>2. BAL .....</b>                                   | <b>6</b>   |
| 2.1. Balın Biyolojik Etkileri.....                    | 12         |
| 2.1.1. Antioksidan etki .....                         | 12         |
| 2.1.2. Anti-Enflamatuvar etki.....                    | 13         |
| 2.1.3. Anti-Mikrobiyal Etki.....                      | 15         |
| 2.1.4. Apoptotik etki.....                            | 26         |
| <b>3. BALIN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ .....</b>  | <b>29</b>  |
| 3.1. Bal ve yara .....                                | 29         |
| 3.2. Bal ve gastrointestinal sistem .....             | 30         |
| 3.3. Bal ve solunum sistemi .....                     | 32         |
| 3.4. Bal ve diyabet .....                             | 33         |
| 3.5. Bal ve kanser.....                               | 36         |
| 3.6. Bal ve kalp-damar hastalıkları .....             | 37         |
| <b>4. MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>                    | <b>39</b>  |
| 4.1. Bal Örnekleri.....                               | 39         |
| 4.2. Kimyasallar ve Cihazlar.....                     | 42         |
| 4.2.1. Kullanılan Ticari Antibiyotikler.....          | 42         |
| 4.2.2. Kullanılan Cihaz.....                          | 42         |
| 4.3. Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi ..... | 43         |
| 4.3.1. Polen analizi .....                            | 43         |
| 4.3.2. Balda renk tayini .....                        | 45         |

|                        |                                        |           |
|------------------------|----------------------------------------|-----------|
| 4.4.                   | Biyolojik Aktivite Ölçümü .....        | 46        |
| 4.4.1.                 | Antimikrobiyal aktivite tayini .....   | 46        |
| 4.4.2.                 | Antioksidan aktivite ölçümü .....      | 50        |
| <b>5.</b>              | <b>BULGULAR ve TARTIŞMA .....</b>      | <b>54</b> |
| 5.1.                   | Balın Fizikokimyasal Özellikleri ..... | 54        |
| 5.1.1.                 | Polen analizi .....                    | 54        |
| 5.1.2.                 | Renk tayini .....                      | 58        |
| 5.2.                   | Biyolojik Aktivite Özellikleri .....   | 61        |
| 5.2.1.                 | Balın antimikrobiyal özellikleri ..... | 61        |
| 5.2.2.                 | Balın antioksidan özellikleri .....    | 67        |
| <b>6.</b>              | <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>          | <b>71</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b> |                                        | <b>74</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>  |                                        | <b>87</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1 Türk Gıda Kodeksi (2020/7) Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken özellikler (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020)..... | 8  |
| Tablo 4.1 Toplanan balların sınıflandırılması ve rakımları (Tabak, A. 2022).....                                                                       | 39 |
| Tablo 4.2 Polen sayısına göre bal kategorileri (Paredes ve Bryant 2019).....                                                                           | 44 |
| Tablo 4.3 Pfund skala .....                                                                                                                            | 46 |
| Tablo 4.4 Örnek olarak 1 numaralı bal için ölçüm sonuçları .....                                                                                       | 52 |
| Tablo 5.1 Kestane balı örneklerinin polen konsantrasyonları ve kategorilendirilmesi (Tabak, A. 2022 ve Aysar et al. 2023).....                         | 56 |
| Tablo 5.2 Balların renk ölçüm değerleri (Tabak, A. 2022) .....                                                                                         | 59 |
| Tablo 5.3 Agar kuyu difüzyon yöntemi ile belirlenen biyolojik aktivite (Tabak, A. 2022) .....                                                          | 62 |
| Tablo 5.4 MIC sonuçları (Tabak, A. 2022) .....                                                                                                         | 64 |
| Tablo 5.5 Her bir bal için $R^2$ ve hesaplanan IC50 değerleri (Tabak, A. 2022) .....                                                                   | 68 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1 Bal numunelerinin absorbans değerlerinin UV-VIS spektrofotometresinde ölçülmesi.....                                          | 43 |
| Şekil 4.2 Bazı bal numunelerinin disk kuyucuk yöntemi ile <i>S.aureus</i> 'a karşı gösterdikleri aktivite çapları (Tabak, A. 2022)..... | 49 |
| Şekil 4.3 DPPH yöntemi ile dalga boyu ölçülen bir bal numunesi.....                                                                     | 51 |
| Şekil 4.4 Örnek olarak 1 numaralı bal için doğrusal denklem grafiği.....                                                                | 53 |



## 1. GİRİŞ

Bal, dünya genelinde yaygın olarak bulunan doğal bir tatlandırıcıdır. Doğal ürünler arasında, bazıları klinik olmak üzere çeşitli uygulamalar için yaygın olarak kullanılır (Viteri vd., 2021).

Balın antioksidan, anti-enflamatuvar, anti-bakteriyel, antiviral, anti-ülser aktiviteleri ve antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antikanser özellikleri gibi biyolojik özellikleri çeşitli araştırmalarla doğrulanmıştır (Cianciosi vd., 2018).

Bal, vitaminler, enzimler, amino asitler ve mineraller gibi yaklaşık 200 çeşit bileşik içerir ve ana içeriği su ve şekerlerdir. Şekerler balın kuru maddesinin yaklaşık %95-99'unu oluşturur. Baldaki şekerler arasında fruktoz en yaygın olanıdır ve toplam şekerin yaklaşık %32-38'ini oluşturur. Fruktoz ve glikoza ek olarak, sükroz, maltoz, maltotrioz ve panoz dahil olmak üzere diğer birçok disakkarit ve oligosakkarit bulunabilir. Organik asitler, mineraller ve kalsiyum, potasyum, sodyum, magnezyum, fosfor, sülfür, demir, çinko, bakır ve manganez gibi eser elementler mevcut diğer bileşenlerdir (Akgün 2017). Ayrıca askorbik asit (Vitamin C), tiamin (Vitamin B1), pantotenik asit (Vitamin B5), riboflavin (Vitamin B2), nikotinik asit (Vitamin B3), piridoksin (Vitamin B6), biotin (Vitamin B8), folik asit (Vitamin B9) ve siyanokobalamin (Vitamin B12) gibi çeşitli vitaminler de mevcuttur.

Enzimler ve proteinler balda bulunan az miktarda bulunan bileşenlerdir. Enzimler antimikrobiyal aktivite ve kalsiyum emilimini kolaylaştırma gibi çeşitli faaliyetlerde hayati rol oynarlar (Rao vd., 2016).

Balın bileşimi, coğrafi köken, botanik nektar kaynakları, çevre ve iklim koşulları ile işleme tekniği gibi bir dizi faktörden etkilenir (Erejuwa vd., 2012).

Bal, insan sağlığı için önemli bir besin maddesidir. Binlerce yıldır insanlar tarafından tüketildiği bilinmektedir. Bal, zengin bir vitamin ve mineral içeriği ile insan vücudunun ihtiyaç duyduğu önemli besin maddelerini sağlar. Aynı zamanda antioksidan özelliği sayesinde vücutta bulunan serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltarak insan sağlığına katkıda bulunur. Bal ayrıca antibakteriyel özelliğe de sahiptir ve bu özelliği sayesinde insan vücudunun hastalıklardan korunmasına yardımcı olabilir. Balın fizyolojik etkileri araştırılması halinde, sağlıklı bir beslenme programına dahil edilmesinin insan sağlığı açısından önemli faydaları olduğu ortaya çıkabilir (Arıhan, 2003).

Balın antioksidan özelliği insan sağlığı için en değerli özelliklerinden birini oluşturur. Antioksidanlar, vücudumuzda bulunan zararlı serbest radikalleri nötralize ederek, hücre hasarını ve vücutta oluşan hastalıkların neden olduğu inflamasyonu azaltabilir (Khalil vd., 2012).

Bal, birçok antioksidan madde içerir ve bu maddelerin en önemlileri arasında flavonoidler, polifenoller ve kafeik asit bulunur. Bu maddeler, vücuttaki zararlı serbest radikalleri ortadan kaldırarak vücudun savunma sistemini güçlendirir ve aynı zamanda hastalıklara karşı vücudu daha dirençli hale getirir (Ajibola vd., 2012, Marshall vd., 2015).

Ayrıca, balın içinde bulunan antioksidanlar, kalp ve damar sağlığını koruyabilir (Samarghandian vd., 2017), cildi gençleştirebilir ve vücuttaki zararlı etkileri azaltabilir (Çelik, 2021). Balın antioksidan etkisi, vücuttaki hücre hasarını azaltarak, yaşlanma belirtilerini geciktirebilir ve ayrıca kansere karşı vücutta bir koruyucu rol oynayabilir (Kocyigit vd., 2019, Çelik, 2021).

İnflamasyon, vücutta oluşan birçok hastalığın nedeni olabilecek bir süreçtir ve bu nedenle inflamasyonu azaltmak, hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar (Ahmed, 2011). Bal, anti-inflamatuar özelliği ile vücuttaki inflamasyonu azaltabilir (Silva vd., 2021). Bal, artrit, osteoartrit ve diğer eklem hastalıklarının tedavisinde de kullanılarak ağrı ve şişmeyi azaltabilir (Oner vd., 2011). Ayrıca, bal, astım hastalığında ödem gibi durumlarda da inflamasyonu azaltmak için kullanılabilir (Medeiros vd., 2008).

Bakteriyel enfeksiyonlar, insan vücudunda çok sayıda hastalığa neden olabilir. Bal, özellikle, fruktoz ve glikoz gibi maddeleri içererek bakteriyel enfeksiyonları önler ve bakterilerin çoğalmasını engelleyen bir ortam oluşturabilir (Aksoy ve Dığrak, 2006). Ayrıca, bal, birçok bakteri türüne karşı aktif olarak mücadele edebilir ve bu bakteriler arasında Streptokoklar, Stafilokoklar ve *Escherichia coli* gibi patojenik bakteriler bulunur (Aksoy ve Dığrak, 2006).

Bal tüketimi, solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan popüler bir tedavi olarak kabul edilir. Bal, boğaz ve burun mukozasının iltihaplanmasını azaltarak, nefes almada rahatlama sağlar. Ayrıca, nezleye neden olan virüs ve bakterilerin çoğalmasını engelleme potansiyeline sahiptir. Bal aynı zamanda, solunum sistemi üzerinde anti-inflamatuar bir etki yaparak, solunum yolu hastalıklarının semptomlarını azaltabilir.

Solunum yollarındaki mukozaların nem oranını arttırarak, burun akıntısını azaltabilir ve nefes almayı kolaylaştırabilir (Cianciosi vd., 2018).

Apoptozis, hücresel yaşam döngüsünde oluşan ve hücrelerin programlı olarak ölümüne neden olan bir süreçtir. Bal, özellikle, kanser hücrelerinin apoptotik ölümünde kullanılarak kanser tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Bu sayede kanser tedavisi için alternatif bir yol sunabilir (Afrin vd., 2020).

Bal, insan vücudunda sinir sistemi üzerinde bazı olumlu etkiler gösterir. Bal, sinir sistemi üzerinde stresi azaltır ve rahatlama sağlar. Ayrıca, beyindeki sinir hücrelerinin çalışmasını düzenleyerek dikkat ve bellek gibi sinirsel fonksiyonlar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bal, sinir hücrelerinin zararlı maddeler tarafından hasar görmesini engelleyerek beyin fonksiyonlarını korur (Korkmaz, 2017).

Bal, gastrointestinal sistem üzerinde de olumlu etkiler gösterir. Mide ve bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların dengesini koruyarak sindirim sisteminde rahatlama sağlar. Ayrıca, mide asidi ve bağırsak mukoza tabakasının hasar görmesini önleyerek mide rahatsızlıklarını azaltabilir. Bal, gastrointestinal sistemde bulunan toksinleri ve zararlı maddeleri atmaya yardımcı olarak, sindirim sistemindeki temizliği arttırabilir, sindirim sisteminde bulunan bakterilerin çoğalmasını engelleyerek, mide ve bağırsaklardaki enfeksiyonları önleyebilir (Ajibola vd., 2012, Zanini vd., 2015).

Bal kullanımı, yaraları iyileştirmek için kullanılan eski bir yöntemdir ve bugün hala etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Antibakteriyel özelliği sayesinde yaraların enfeksiyon riskini azaltabilir ve anti-inflamatuvar özelliği sayesinde yaraların iyileşme sürecini hızlandırabilir. Ayrıca, balın içinde bulunan besleyici maddeler yara iyileşmesi sırasında vücutta bulunan hücrelerin üretimini artırarak yara iyileşmesini hızlandırabilir. (Çelebi ve Ulusoy, 2012).

Diyabet hastalığı, insülinin kana salındığında kan şekeri seviyelerini kontrol etme yeteneğinin kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Diyabet hastalığı, insülin üretimindeki bir bozukluk veya insülin direncinin sonucu olarak ortaya çıkar. Bal, diyabet hastalığı tedavisinde kullanılan bir alternatif tedavi olarak kabul edilir. Bal, düşük glisemik indeksli bir şekerdir ve bu nedenle diyabet hastalığı için daha iyi bir seçenek olabilir (Silici ve Soylu, 2015).

Balın sağlık üzerindeki bu geniş etkilerinin yanı sıra, bazı bilimsel çalışmalar, balın hücre yaşam döngüsünde önemli bir rol oynayabileceğini de ortaya koymaktadır. Apoptozis adı verilen süreç, hücrelerin programlı olarak ölümünü içerir. Bu özellikle kanser hücrelerinin apoptotik ölümünde önemli bir rol oynar ve balın kanser tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu sayede bal, kanser tedavisi için alternatif bir yol sunabilir (Afrin vd., 2020).

Tarım ve Orman Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliğinde; kaynağına göre bal eşitleri: bitki nektarlarından elde edilen iek balı ve bitkilerin canlı kısımlarının salgılarından veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin (Hemiptera) salgılarından elde edilen salgı balı olarak ikiye ayrılmıştır. Tek çeşit iek kaynaklı “monofloral” (kestane, narenciye, ıhlamur, kekik, lavanta) ve karışık çiçekler kaynaklı “polifloral” (multifloral) ballar iek ballarını meydana getirir.

Bu ballardan çok önemli bir yere sahip olan kestane balı da yerel ve doğal ürünler olarak insan sağlığına katkıda bulunan özelliklere sahiptir. Kestane balının incelenmesi, insan sağlığı açısından faydalı olabilecek çeşitli özelliklere sahip olabileceğini ortaya koyabilir (Haroun, 2006).

Kestane balı, insanlar tarafından uzun yıllardır tüketilen ve birçok faydası olduğu bilinen bir besin kaynağıdır. Arıların kestane ağaçlarının çiçeklerinden ürettikleri bu bal, zengin bir vitamin ve mineral içeriği ile insan sağlığı için önemli bir maddedir (Haroun, 2006).

Sinop, Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde yer alan ve hem doğal güzelliği hem de zengin flora ve faunasıyla dikkat çeken bir ildir. Bu bölge, birçok farklı ağaç türüne ev sahipliği yapmaktadır. Bunlardan biri de kestane ağaçlarıdır. Yıl boyunca ılıman bir iklim ve bol yağış alır, bu da kestane ağaçlarının büyümesi için ideal koşullar oluşturur. Bu ormanlık bölgenin önemli bir kısmını da bu kestane ağaçları oluşturmaktadır. Bu bölgenin yıl boyunca ılıman bir iklime sahip olması ve bol yağış alması, kestane ağaçlarının büyümesi için ideal koşullar oluşturur.

Sinop kestane balının kendine özgü özelliklere sahip olduğu, Sinop Üniversitesi Doğal rnler Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Sinop İli Arı Yetiştiricileri Birliği tarafından ortaklaşa yürütülen çalışmalar neticesinde belirlenmiştir ve bu değerli ürün tescillenmiştir. Bu tescil, Türk Patent Enstitüsü tarafından ürünün coğrafi işaret alması ve Sinop-Ayancık-Türkeli-Erfelek (SİNATE) adı altında markalaştırılması ile sağlanmıştır. Bu süreç, aynı zamanda Sinop Kestane Balı üretiminin yaygınlaştırılması ve Birlik

Üyeleri tarafından markaya ve kaliteye sahip çıkılarak belirli kriterlere uygun kaliteli kestane balı üretilmesi konusunda çok önemli bir adımdır.

Bu tez çalışmasında, Sinop kestane ballarının fizikokimyasal, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu özelliklerin belirlenmesinin, Sinop Kestane Balı'nın üretimine ve kalite standartlarının yükseltilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarının, bu ürünün insan sağlığı üzerindeki potansiyel faydalarının belirlenmesine yardımcı olabileceği ve tüketicilerin sağlıklı beslenme konusunda daha bilinçli tercihler yapmasına imkân sağlayabileceği düşünülmektedir.



## 2. BAL

Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'ne göre balın tanımı "Bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının, bal arısı tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirilerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı, doğası gereği kristallenebilen doğal ürünü" şeklindedir.

Bal, bal arıları (*Apis mellifera*; Apidae Ailesi) tarafından çiçeklerin nektarından yapılır (Dashora vd., 2011). Çoğu eski kültürde bal hem beslenme hem de tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. İnsanlar ve arılar arasında ilişki taş devrine kadar uzanmaktadır. Milattan önce 6000'lerde yapıldığı düşünülen İspanya'da bulunan mağara duvarı çiziminde bal almak için kendini tehlikeye atan bir insan resmedilmiştir.

Milattan önce 2100-2000'lerde kaydedilen Sümer tabletlerinde balın ilaç ve merhem olarak kullanıldığı yazmaktadır (Bogdanov vd., 2008).

Arı ürünlerinin kullanımları milattan öncesine dayansa da son yıllarda doğala dönüş akımıyla oldukça ön plana çıkmıştır. Sentetik ve yarı sentetik ilaçların yan etkileri sebebiyle insanlar doğal, alternatif ilaç arayışına girmişlerdir. (Haspolat ve Ertuğrul, 2022). Günümüzde, akut hastalıklardan kronik ve ölümcül hastalıklara kadar çeşitli hastalıklar için tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımına yönelik artan bir ilgi vardır (Waheed vd., 2019).

Bal, çağlar boyunca geleneksel tıpta önemli bir yer tutmuştur (Rao vd., 2016). Geçmişte bala atfedilen sağlık faydalarının çoğu, herhangi bir bilimsel destek olmaksızın sadece gözlemlere veya genellemelere dayanmaktaydı. Ancak son yıllarda, çeşitli hastalıkların tedavisinde doğal ve işlenmemiş balın potansiyel sağlık faydalarını araştıran araştırmalara olan ilgi yeniden artmıştır. Bu araştırmalarla balın kardiyoprotektif, hepatoprotektif, hipoglisemik, antioksidan ve antihipertansif, antibakteriyel, antifungal, antiviral antienflamatuar ve antitümör özellikleri içeren tıbbi etkileri bulgularla gösterilmiştir (Erejuwa vd., 2012).

Arılardan elde edilen tamamen doğal ürün olan bal, gıda, kozmetik, ilaç ve endüstride birçok kullanım alanına sahiptir (Bansal vd., 2005). Besin değeri ve yaygın etkisi nedeniyle bal hem gençlerin hem de yaşlıların diyetlerinde temel bir madde haline gelmiştir (Bell, 2007). Balın su aktivitesi 0,56 ila 0,62 arasında, pH değeri ise yaklaşık

3,9'dur. Yüksek fruktoz içeriğinin bir sonucu olarak (bal, tablet şekerden %25 daha tatlıdır) bal, binlerce yıldır doğal bir tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Hassapidou vd., 2006, Babacan ve Rand, 2007). Ayrıca bal bazlı içecekler de popülerlik kazanmaktadır (Babacan ve Rand, 2007). Balın bağışıklık sistemi (Ahmed ve Othman, 2013), sindirim sistemi (Abdulrhman vd., 2008), solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi (Ghosh ve Playford, 2003) dahil olmak üzere sağlıklı yaşam için bir dizi yararlılara sahip olduğu gösterilmiştir.

Bal çok çeşitli vitaminler, organik asitler, fenolik bileşikler ve serbest amino asitler içerir ve kesin kimyasal bileşimi coğrafi ve botanik kökenlerine bağlıdır. Ayrıca balın fiziksel ve kimyasal özellikleri, üretimine katılan arıların cinsinden etkilenebilir. Çeşitli çalışmalar arı türlerinin balın fizikokimyasal özellikleri ve antioksidan özellikleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Örneğin, Malezya iğnesiz arı balı üzerine yapılan bir çalışmada, botanik köken ve arı türlerinin balın fizikokimyasal özelliklerini ve antioksidan özelliklerini önemli ölçüde etkilediği bulunmuştur (Shamsudin vd., 2019). Ancak genel olarak balın yaklaşık %82'si karbonhidrat, %17'si su, %0,7'si mineraller, %0,3'ü protein vb.'den oluşur. Yaklaşık iki yüz kimyasal element balın karmaşık bileşimini oluşturur. Potasyum, fosfor, demir, magnezyum, sodyum, manganez, klor, kükürt ve iyot gibi mineraller ve eser elementlerin tümü balda bulunabilir ve bu da balı mükemmel bir gıda yapar. Araştırmacılar bazı bal örneklerinde ağır metaller bulmuşlardır ve arı ürünlerinin çevre kirliliğinin bir göstergesi olarak hizmet edebileceği ve bu çevre kirliliğinin tespitinde bu yaklaşımın hem uygun maliyetli hem de takibinin kolay olduğu sonucuna varmışlardır (Nisbet vd., 2013). Balın içerdiği flavonoidler (luteolin, kuersetin, apigenin, galangin vb.), fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit vb.) ve bu kimyasalların türevlerini içeren polifenoller balın estetik ve fonksiyonel niteliklerine katkıda bulunur. Açık renkli bal örneklerinin fenolik bileşen konsantrasyonunun koyu renkli ballardan daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır (Escuredo vd., 2012, Karadal ve Yıldırım, 2012). Bal, glukonik, bütirik, asetik, formik, laktik, süksinik, malik, sitrik ve oksalik asit gibi hayvansal ve bitkisel kaynaklı organik asitler içerdiğinden asidik bir besindir. Titrasyon ile belirlenen ortalama asitlik %0,57'dir ve ortalama pH 3,9'dur (Özmen Ve Alkın, 2006).

Ülkemizde, Türk Gıda Kodeksi'nin 2020/7 Bal Tebliği'ne göre balların sağlaması gereken belirli kriterler bulunmaktadır. Bu kriterler balın nem, glukoz+fruktoz, sakkaroz, fruktoz/gluktoz, serbest asitlik dercesi, maltoz, suda çözünmeyen madde, elektrik

iletkenliği, 5-hidroksimetilfurfural (HMF), prolin, diastaz içeriği gibi özelliklerdir. Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken bu zellikler Tablo 2.1 de yer almaktadır (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020).

**Tablo 2.1** Türk Gıda Kodeksi (2020/7) Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken zellikler (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020)

|                           | ek Balı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Salgı Balı    | ek ve Salgı Balı Karışımı | Fırıncılık Balı                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Nem<br>(en fazla)         | %20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | %20           | %20                         | %23                                                                 |
|                           | %23 Püren ( <i>Calluna vulgaris</i> )<br>ve Funda ( <i>Erica spp</i> )<br>ballarında                                                                                                                                                                                                                                                      |               |                             | %25 Püren<br>ve<br>ve Funda<br>kaynaklı<br>fırıncılık<br>ballarında |
| Sakkaroz<br>(en fazla)    | 5g/100g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5g/100g       | 5g/100g                     | 5g/100g                                                             |
|                           | 10g/100g<br>Yalancı akasya ( <i>Robina pseudoacacia</i> ), Adi yonca ( <i>Medicago sativa</i> ),<br>Menzies Banksia ( <i>Banksia meziesii</i> ), Tatlı yonca ( <i>Hedysarum</i> ), Kırmızı okalıpts ( <i>Eucalyptus camadulensis</i> ), Meşin ağacı ( <i>Eucryphia fucida</i> ,<br><i>Eucyrphia milliganii</i> ) ve Narenciye ballarında |               |                             |                                                                     |
|                           | 15 g/100g<br>Lavanta ieği ( <i>Lavandula spp.</i> ), Hodan ( <i>Boraga offtcinalis</i> )<br>ballarında                                                                                                                                                                                                                                  |               |                             |                                                                     |
| Fruktoz+Glukoz<br>(en az) | 100 g'da 60 g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 100 g'da 45 g | 100 g'da 45 g               | -                                                                   |

**Tablo 2.1**'in devamı

|                                   | Çiçek Balı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Salgı Balı                  | Çiçek ve Salgı Balı Karışımı                                | Fırıncılık Balı                |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Fruktoz/Glukoz                    | 0,9 -1,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,0-1,4                     | 1,0-1,4                                                     | -                              |
|                                   | 1,0-1,85<br>Kestane ( <i>Castanea sativa</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |                                                             |                                |
|                                   | 1,2-1,85<br>Akasya ( <i>Robinia pseudoacacia</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                                                             |                                |
|                                   | 1,0-1,65<br>Kekik ( <i>Thymus spp.</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |                                                             |                                |
| Maltoz (% , fazla)                | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4                           | 4                                                           | -                              |
| Suda çözünmeyen madde (en fazla)* | 0,1g/100g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,1g/100g                   | 0,1g/100g                                                   | 0,1g/100g                      |
| Serbest asitlik (en fazla)        | 50 meq/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 50 meq/kg                   | 50 meq/kg                                                   | 80 meq/kg                      |
| Elektrik iletkenliği              | En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm Kocayemiş ( <i>Arbutus unedo</i> ), Funda ( <i>Erica spp.</i> ), Okaliptus ( <i>Eucalyptus comaldulensis</i> ), ıhlamur ( <i>Tilia spp.</i> ), Püren ( <i>Calluna vulgaris</i> ), Okyanus mersini ( <i>Leptospermum</i> ), Çay ağacı ( <i>Melaleuca spp.</i> ), ve Pamuk ( <i>Gossypium spp.</i> )' dan elde edilen ballar hariç | En az 0,8 iletkenliği mS/cm | En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm                              | En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm |
|                                   | En az 0,8 mS/cm Kestane balında                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                             | En az 0,8 mS/cm (Kestane balı ve salgı balı Karışımlarında) |                                |

**Tablo 2.1**'in devamı

|                        | <b>Çiçek Balı</b>                                                                                                                         | <b>Salgı Balı</b> | <b>Çiçek ve Salgı Balı Karışımı</b> | <b>Fırıncılık Balı</b> |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Diastaz sayısı (en az) | 8                                                                                                                                         | 8                 | 8                                   | -                      |
|                        | 3<br>Narenciye balı gibi yapısında doğal olarak düşük miktarda enzim bulunan ve doğal olarak HMF miktarı 15 mg/kg'dan fazla olmayan balda |                   |                                     |                        |
| HMF(en fazla)**        | 40mg/kg                                                                                                                                   | 40mg/kg           | 40mg/kg                             | -                      |
| Prolin miktarı (en az) | 300mg/kg                                                                                                                                  | 300mg/kg          | 300mg/kg                            | 180mg/kg               |
|                        | 180mg/kg Kanola, ıhlamur, narenciye, lavanta, okaliptüs ballarında                                                                        |                   |                                     |                        |
|                        | 120 mg/kg<br>Biberiye, akasya ballarında                                                                                                  |                   |                                     |                        |
|                        | 500mg/kg, Kestane ballarında                                                                                                              |                   |                                     |                        |

Bal yapısında doğal olarak bulunan enzimleri yok edecek veya çoğunlukla etkisiz hale getirecek bir ısıtma işlemi tabi tutulamaz. Isıtma işlemi, monosakkaritler ve azotlu kimyasallar arasındaki Maillard reaksiyonunu hızlandırarak, HMF ve akrilamid gibi olumsuz sağlık etkileri olan moleküllerin oluşumuna yol açar. Isıtma işlemin işaretlerinden biri hem depolama süresi boyunca hem de ısıtma işlemi sırasında ortaya çıkan HMF bileşiği miktarındaki artıştır. Balın tazeliği tipik olarak HMF içeriği ile ilişkilidir ve düşük HMF seviyesi bunu gösterir (Gomes vd., 2010, Kahraman vd., 2010).

Bal tipik olarak, arıların nektar için beslendiği yere bağlı olarak "çiçek balı" veya "salgı balı" olarak sınıflandırılır. Çiçek balı, tatlılığını çiçeklerden toplanan nektardan alır; yaygın türleri arasında ıhlamur, yonca, narenciye, pamuk, kekik ve akasya bulunur. Bitki

salgılarından veya bitkilerle beslenen böceklerden elde edilen bala "salgı balı" denir. Çok yaygın olan çam balı, meşe balı, köknar balı ve yaprak balı bu kategoriye örnektir (Karabagias vd., 2014, Mutlu vd., 2017). Çalışmamızda incelediğimiz kestane balı, bal arısının kestaneden hem polen hem nektar hem de salgı toplamasıyla üretilir. Kestane balı, diğer bal türlerine göre daha koyu renkte ve belirgin bir aromaya sahiptir. Genellikle hafif acı bir tada sahip olmasıyla bilinir ve bu özelliği, onu diğer bal türlerinden ayırt eder. Ayrıca, kestane balının antioksidan seviyeleri yüksek olması ve sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Özkök ve Bayram, 2021).

Balın kalitesi ve bileşimi, nektarın toplandığı çiçeklerin türüne ve arı türlerine bağlıdır. (Shamsudin vd., 2019) yaptığı çalışmada arı türlerinin ve bitkisel kökenin, iğnesiz arı balının fizikokimyasal özelliklerini ve antioksidan özelliklerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Balın polen içeriği, arılar tarafından ziyaret edilen çiçeklerin türüne bağlı olarak değişebilir. Balın polen analizi, balın çiçek kaynakları hakkında bilgi sağlayabilir ve balın coğrafi kökenini belirlemek için kullanılabilir (Rosdi vd., 2016). Daha önce de ifade edildiği üzere; çiçek balları eğer tek çeşit çiçekten köken alıyorsa monofloral bal; karışık çiçeklerden köken alıyorsa multifloral bal olarak adlandırılır. Türk Gıda Kodeksi'nin Bal Tebliği'ne göre monofloral ballar polen içeriğine göre az, normal ve yoğun olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Polen içeriği, yoğun ballarda %70 normal olan ballarda %45 (geven, ayçiçeği, püren, funda balları) ve az olan ballarda en az %5 (ıhlamur balı), 10 (kekik, narenciye, biberiye balları), 15 (akasya balı) olmalıdır. Buna göre kestane balının da yer aldığı sınıf olan yoğun unifloral bal türlerinin polen içeriği en az %70 olmalıdır (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020).

Bal rengi, balın botanik ve coğrafi kökenine dair önemli bilgiler sunan diğer önemli bir özelliktir. Balın rengi, beyazdan soluk sarıya, koyu kırmızıya ve hatta siyaha kadar çeşitlilik gösterebilir (González-Miret vd., 2005). Bu renk çeşitliliği hem nektarın toplandığı çiçek türüne hem de balın işlenme ve depolama koşullarına bağlıdır (Escuredo vd., 2019). Ayrıca, balın rengi ile içeriğindeki fenolik bileşiklerin varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur (Roy ve Mandal, 2019). Çalışmamızda kullandığımız kestane ballarının rengi; bitki kaynağına, balın coğrafi kökenine ve işlem gördüğü koşullara göre farklılık gösterebilir (Bodó vd., 2021).

## **2.1. Balın Biyolojik Etkileri**

### **2.1.1. Antioksidan etki**

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile antioksidan sistemin bu bileşikleri nötralize etme yeteneği arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur. Artan oksidatif stres, artan ROS üretiminin ve/veya azalan ROS temizleme yeteneğinin bir sonucudur ve doku hasarına yol açar (Pizzino vd., 2017).

Antioksidanlar oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olabilen bileşiklerdir. Bunlar: endojen (indirgenmiş glutatyon ve katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve redüktaz gibi antioksidan enzimler) veya eksojen (A, C ve E vitaminleri gibi antioksidan vitaminler) olabilir. Her iki antioksidan türü de serbest radikalleri temizleyerek veya ayrışmalarını teşvik ederek oluşumlarını önlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, reaktif metabolitleri daha az reaktif moleküllere dönüştürebilirler (Pizzino vd., 2017).

Son birkaç on yılda, artan kanıtlar oksidatif stresi kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik inflamatuvar hastalık, postiskemik organ hasarı, diabetes mellitus ve ksenobiyotik gibi çok sayıda patolojik durumla ilişkilendirmiştir (Pizzino vd., 2017).

Canlı organizmalar, metabolizma sürecinde meydana gelen aşırı reaktif oksijen türlerine karşı oksidatif stresle mücadele etmek için çeşitli antioksidanlar ve enzimler geliştirmiştir. Bu antioksidan mekanizmaları, önemli enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi bileşenleri içerir. Bu enzimlerin asıl görevi, oksijenin süperoksit ve hidrojen peroksit gibi zararlı formlarını etkisiz hale getirmektir. Bu şekilde, organizmalar hücrelerindeki reaktif oksijen türlerinin neden olduğu zararı azaltarak sağlıklı bir dengeyi korur. Hücrelerde glutatyon ve vitaminler de dahil olmak üzere hücre homeostazında önemli rolleri olan çok sayıda başka antioksidan da mevcuttur (Pasupuleti vd., 2020).

Doğası gereği balın antioksidan özellikleri vardır. Balın antioksidan konsantrasyonu bir mevsimden diğerine ve bir tür bitki kaynağından diğerine farklılık gösterir (Spilioti vd., 2014). (Džugan vd., 2018) melissopalinojik analize alternatif olarak balın botanik kökenini belirlemede antioksidan aktivitenin yararlı bir parametre olabileceği gösterilmiştir.

Flavonoidler, fenolik asitler (benzoik, ferulik, kumarik ve kafeik asit), karotenoidler, tokoferoller, vitaminler (tiamin, riboflavin ve askorbik asit) ve enzimlerin (glikoz

oksidaz, katalaz ve peroksidaz) tümü balın antioksidan kapasitesine katkıda bulunur (Khalil vd., 2012).

Literatüre göre genel fenolik madde içeriği arttıkça balın antioksidan gücü de artar (Khalil vd., 2012). Çalışmalar ayrıca koyu renkli balların, artan fenolik içerikleri nedeniyle daha hafif muadillerine göre daha fazla antioksidan niteliklere sahip olduğunu göstermiştir (Ajibola vd., 2012, Marshall vd., 2015).

Balın pankreas, böbrek ve karaciğerde oksidatif stresi iyileştirdiğini gösteren destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Balın antioksidan etkisinin yalnızca bu dokularla sınırlı kalmayacağı düşünüldüğünde, bağırsak oksidatif stresinin iyileştirilmesi diyabet sırasında bağırsak sağlığını geliştirebilir. Bağırsak oksidatif durumunun besinlerin ve ilaçların biyoyararlanımını etkileyebileceği bilinmektedir. Balın bildirilen antioksidan etkisi göz önüne alındığında, diyabetik sıçanlarda glibenklamid veya metforminin bal ile birlikte uygulanmasının glisemik kontrolü her iki hipoglisemik ilaçtan daha iyi iyileştirmesinin nedenlerinden biri olabilir (Erejuwa vd., 2012).

Oksidatif stres, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklarda önemli bir rol oynar. Balın antioksidan özellikleri biyolojik olarak dolaşan reaktif oksijen türlerini sönmeler ve hücrel antioksidan savunma sistemini geri yüklerken oksidatif strese karşı koyar. Bal takviyesinin, dolayısıyla beyin fonksiyonlarını ve bilişsel yeteneği koruması muhtemeldir (Azman ve Zakaria, 2019).

Ali ve Kunugi (2019), balın oksidatif strese maruz kalan astrositlerin hayatta kalması üzerindeki etkisini incelemişler ve balın antioksidan aktivitesi ile nöroprotektif bir etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.

Gül ve Pehlivan (2018), Türkiye'den toplanan bal örnekleri arasında ormangülü ve maydanoz balı fenolik bileşikler ve antioksidan aktivite açısından en yüksek olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte, en düşük antioksidan aktivite seviyeleri narenciye balı ve akasya balında görülmüştür.

### **2.1.2. Anti-Enflamatuvar etki**

Enflamasyonun ana tetikleyicileri patojen enfeksiyonları veya travma ve doku yaralanmalarıdır. Dolayısıyla enflamasyon, bu enfeksiyonlardan kaçınmaya ve etkilenen dokuyu onarmaya çalışan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir tepkisidir. Öte yandan,

sürekli aktivasyon, ilk tetikleyicilerle ilişkisi olmayan düzensiz bir yanıt da üretebilir. Bu düzensizliğin ana özelliği, kemokinler ve sitokinler gibi bağışıklık hücreleri tarafından inflamatuvar aracılardan aşırı üretimidir. Sonuç olarak, kanser, astım, diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan vücutta kronik hasarlar gözlenir (Silva vd., 2021).

Enflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, artrit ve tedavi için büyük zorluklar içeren nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıkların geliştirilmesinde ana anahtar roldür. Enflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesinde beslenme modülasyonunun oynadığı rolün önemli kanıtları ile, terapötik ve önleyici eylemlerle doğal işlevsel gıdalar arayışına artan bir ilgi var. Farklı fenolik ve flavonoid bileşiklere sahip olan balın, son zamanlarda enflamasyona bağlı kronik hastalıklara karşı biyolojik ve klinik etkilerine yoğun bir ilgi vardır. Özellikle bal polifenollerinin biyoyararlanımı ve bunların gastrointestinal sistem bozuklukları, ödem, kanser, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve bağırsak mikrobiyotasında inflamatuvar yolları hedeflemedeki rolleri araştırmalara konu olmuştur (Ranneh vd., 2021). Balın antienflamatuvar aktivitesi sayesinde yara yerinde ödem ve eksüdayı azalttığı, hipertrofik skar oluşumunu önlediği veya en aza indirdiği bilinmektedir (Yapucu ve Eşer, 2007). Ayrıca, Tualang balının hayvanlarda antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Rao ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir çalışma, Tualang balının kimyasal olarak indüklenmiş yaralanmalara karşı tavşan korneasında geleneksel tedaviye benzer etkiler sağladığını göstermiştir (Rao vd., 2016).

Bal flavonoidler açısından zengin olan doğal bir üründür. Balda bulunan flavonoidler, antioksidan özellikler ve COX, LOX, iNOS gibi proinflamatuvar enzimleri ve nitrik oksit, sitokinler dahil proinflamatuvar mediatörleri inhibe etme yeteneği göstermiştir. İn vitro anti-enflamatuvar aktivite ile ilgili umut verici çalışmalara rağmen, enflamasyon epizotlarını içeren hastalıklarda balın farklı botanik kaynaklardan sağladığı faydaları doğrulamak için iyi tasarlanmış klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Silva vd., 2021).

Kansere bağlı yorgunluk, baş ve boyun kanseri hastalarının, özellikle kemoradyoterapi görenlerin yaşadığı bir problemdir. Hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde bozabilir. Kansere bağlı yorgunluk, inflamatuvar mediatörlerle ilişkilidir. Kemoterapi veya

radıyoterapi sonrası baş ve boyun kanseri hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için Tualang balından destek alınabilir (Ramasamy vd., 2019).

Sun vd., (2020) yaptıkları çalışmada, kuzeybatı Çin'de yerel bir bal olan aspir balının antioksidan ve antienflamatuar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Balın serbest radikalleri etkili bir şekilde temizlediği, nitrik oksit salınımını inhibe ettiği ve enflamasyonla ilgili genlerin ekspresyonlarını azalttığı görülmüştür.

### **2.1.3. Anti-Mikrobiyal Etki**

Bal çeşitli bakteri, mantar ve virüs türlerine karşı çok çeşitli antimikrobiyal aktiviteler gösterir (Rao vd., 2016). Düşük su içeriği (düşük su aktivitesi), yüksek viskozite, asitlik ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeriği dahil olmak üzere çeşitli parametreler balın antibakteriyel potansiyelini etkiler. Ek olarak, balın dikkate değer özellikleri olan ve antimikrobiyal etkileriyle ilişkili fitokimyasallar, peptidler, peroksidaz olmayan glikopeptidler ve proteinler dahil olmak üzere çeşitli bileşikler balla ilişkilendirilir ve balın antibakteriyel potansiyelini sağlar (Almasaudi, 2021).

Birçok farklı çiçek kaynağından üretebilen balın antibakteriyel aktivitesi, kökenine ve işlenme sürecine göre değişir. Bal yüksek viskozitesi sayesinde yara yerinin mikroorganizmalar tarafından enfekte olmasını önleyen koruyucu bir bariyer sağlar (Yapucu ve Eşer, 2007).

Balların asitlik ve ozmotik özelliğinin yanı sıra balların yara iyileştirici etkisi hidrojen peroksit ve flavonoidler gibi bileşiklerle de ilişkilidir. Bu ajanlar kronik yara dokusunda bulunan mikroorganizmalara, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı etkilidir (Silva vd., 2021).

Doğal olarak balda bulunan ancak düşük pH sebebiyle aktif olmayan glukoz oksidaz enzimi bal seyreltildiğinde aktifleşir ve hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit balın antibakteriyel etkinliğini sağlar. Balın hidrojen peroksit içeriği ile antibakteriyel potansiyeli arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (Brudzynski, 2006).

Bal, farklı ortamlarda çok sayıda bakteriye karşı antibakteriyel aktivite gösterir. Balın doğal bileşenleri farklı mikroorganizmalara karşı çeşitli aktivitelere sahiptir. Balın antibakteriyel aktivitesi muhtemelen arıların yetiştirildiği meraya, iklim koşullarına ve çiçek nektarının doğal bileşimine bağlıdır (Abd-El Aal vd., 2007).

Almasaudi (2021), balın antibakteriyel etkinliğine çeşitli bileşenler katkıda bulunur: şeker içeriği; polifenol bileşikler, hidrojen peroksit, 1,2-dikarbonil bileşikler. Tüm bu elementler nektar kaynağı, arı türü ve depolamaya bağlı olarak farklı konsantrasyonlarda mevcuttur. Bu bileşenler, çoklu ilaç direncine sahip bakteriler dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü olmasına ve bunların antimikrobiyal maddelere karşı direncini modüle etmesine izin vererek sinerjik olarak çalışır. Balın mikroorganizmalara karşı etkinliği ve gücü, botanik kökenine, arının sağlığına, kökenine ve işleme yöntemine bağlı olarak üretilen balın türüne bağlıdır. Bal ile antibiyotiklerin uygulanması daha iyi antimikrobiyal potansiyel sağlamış ve biyofilmlere karşı sinerjik etkiler kaydedilmiştir.

Balın nem ve sıcaklık gibi saklama koşullarının, balın içindeki mikroorganizmaların çoğalmasını ve dolayısıyla balın bozulmasını etkileyebildiği bilinmektedir. Bal, genel olarak mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen antimikrobiyal etkiye sahip olsa da bu genel durumun istisnaları mevcuttur. Bazı özel mikroorganizma türleri, balın antimikrobiyal etkisine rağmen hayatta kalabilir (Snowdon ve Cliver, 1996).

#### **2.1.3.1. Mikroorganizmalar**

Çalışmamızda balın insan vücudu için zararlı olabilen farklı mikroorganizmalara karşı etkisi araştırılmıştır. Bu mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ve mantar olan *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* kullanılmıştır. İnsanla etkileşim halinde bulunan mikroorganizmalar virüsler, arkeler, tek hücreli ökaryotlar ve sayıca çok zengin olan bakterilerdir. Dünyada yaşayan her insanın vücudunda yaklaşık olarak  $10^{14}$  (yüz trilyon) kadar bakteri bulunduğu bilinmektedir (Sender vd., 2016). Hayatta kalabilmek için gerekli faaliyetleri yerine getirmek için insan vücuduna zarar veren mikroorganizmalara patojen mikroorganizma denilmektedir. Patojen mikroorganizmalar insan vücuduna girdikten sonra doğal bariyerleri aşar ve vücut savunma sistemlerinden kaçarak insanda enfeksiyona neden olur (Çetin vd., 2015).

#### ***Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus* cinsi gram pozitif koklar üzüm benzeri dizilim eğilimi gösteren bakterilerdir. Katalaz pozitiflerdir (Ryan ve Ray, 2004). Stafilokoklar otuzdan fazla alt türe sahiptir (Kayser vd., 2005). *Staphylococcus aureus* koagülaz pozitif olarak

diğerlerinden ayrılır. *S. aureus* dünya genelinde en yaygın akut pürülan ve ölümcül enfeksiyonlara neden olan alt türdür (Ryan ve Ray, 2004).

*S. aureus* %10'a kadar tuzlu besiyerinde büyüyebilir ve koloniler genellikle altın sarısı veya sarı renkte gözlenebilir. Bu mikroorganizmalar aerobik veya fakültatif anaerobik olarak ve 18 C ile 40 °C arasındaki sıcaklıklarda büyüyebilir (Taylor ve Unakal, 2022).

Koloniler etrafında hemolitik zon çoğunlukla görülür (Kayser vd., 2005).

*Staphylococcus aureus* hem kommensal bir bakteri hem de bir insan patojenidir (Tong vd., 2015).

*Staphylococcus aureus* (MRSA gibi ilaca dirençli türler dahil) deri ve mukoza zarlarında bulunur ve insanlar bu organizmalar için başlıca rezervuardır (Taylor ve Unakal, 2022).

*S. aureus* un genel habitatı burnun ön kısmı ve perine bölgesidir. İnsanların yüzde 30'u burun ön kısmında *S. aureus* taşır. Bu oran hastalar ve hastane personeline daha yüksektir.

Toplumda edinilen *S. aureus* enfeksiyonlarının çoğu, deneğin ön burun deliklerinde, ciltte veya her ikisinde taşıdığı suşlarla otoenfeksiyonlardır (Ryan ve Ray, 2004).

Topluluk salgınları genellikle kötü hijyen ve bireyden bireye fomit bulaşması ile ilişkilidir. Birçok patojenik vejetatif organizmanın aksine, *S. aureus* uzun kuruma periyotlarında hayatta kalabilir; örneğin, tekrarlayan cilt enfeksiyonları, önceki bir enfeksiyondan irin bulaşmış giysilerin kullanılmasından kaynaklanabilir.

*S. aureus*'un ilgili suşlarına ve enfeksiyon bölgesine bağlı olarak, bu bakteriler invazif enfeksiyonlara, toksin aracılı hastalıklara veya karışık tiplere neden olabilir (Tong vd., 2015).

*S. aureus* çok sayıda enzim ve toksin salgılar. Alfa toksin, lökosidin, eksfoliatinler ve lökosidinler sayesinde konağa zarar verir. Plazma koagülaz, enzimi sayesinde fibrinle çevrili mikrokolonilerin fagosit edilmesi zorlaşır. Gıda zehirlenmesi semptomlarına, serolojik olarak farklılaştırılmış sekiz enterotoksin (A-E, H, G ve I) neden olabilir (Kayser vd., 2005).

Ayrıca, Stafilokok süperantijenleri (toksik şok sendromu toksini 1), enfeksiyöz endokardit, sepsis ve toksik şok sendromunda önemli virülans faktörleridir (Taylor ve Unakal, 2022).

Konakçı bağışıklık yanıtından kaçınma mekanizmaları arasında antifagositik kapsül üretimi, konakçı antikorlarının sekestre edilmesi veya Protein A ile antijen maskeleyme, biyofilm oluşumu, hücre içi hayatta kalma ve lökositlerin kemotaksisinin engellenmesi yer alır (Foster, 2005).

*S. aureus* insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Bakteriyemi, enfektif endokardit, osteomyelit, septik artrit, protez cihaz enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem gibi pulmoner enfeksiyonlar, gastroenterit, menenjit, toksik şok sendromu ve idrar yolu enfeksiyonları gibi çok çeşitli tablolara neden olan enfeksiyon ajanıdır. Ayrıca impetigo, folikülit, fronkül, karbonkül, selülit, haşlanmış deri sendromu gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur (Taylor ve Unakal, 2022).

*S. aureus* bakteriyemisi özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Antibiyotik öncesi dönemde, *S. aureus* bakteriyemisi için vaka ölüm oranı yaklaşık %80 olarak bildirilmiştir (van Hal vd., 2012).

Tedavide penisilinlerin kullanılmasıyla bu oran oldukça azalmış ve son yıllarda %15 ve %50 arasında sabitlenmiştir (Tong vd., 2015).

*S. aureus* penisiline duyarlılığı ilk keşfedildiğinde ve 2.dünya savaşı sırasında yüksek olmasına rağmen şu an çoğu *S. aureus* suşu penisiline dirençlidir (Ryan ve Ray, 2004).

Toplum ve hastane kaynaklı yaygın olan *S. aureus* enfeksiyonlarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* gibi çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle tedavinin yönetilmesi zorlaşmaktadır (Boucher ve Corey, 2008).

Bazı antibiyotikler de novo direnç gelişimini desteklemek yerine endojen florada değişiklik yaparak mikroorganizmalarda direnç gelişmesine yardımcı olur (Lin vd., 2005).

Örneğin levofloksasin, siprofloksasin kullanımı MRSA(metisilin duyarlı *S.aerus* için değil) gelişimi için risk faktörüdür (Weber vd., 2003).

### ***Bacillus cereus***

*Bacillus cereus*, 1887 de izole edilmiştir. Çeşitli bağırsak ve bağırsak dışı hastalıkların etiyolojik ajanı olduğu 1960'lerden sonra anlaşılmıştır.

*Bacillus cereus*, Gram-pozitif, aerobik-fakültatif, spor oluşturan, bir çomaktır. Başta *B. anthracis* olmak üzere diğer birçok *Bacillus* türüyle fenotipik ve genetik olarak yakından ilişkilidir (Bottone, 2010).

*Bacillus* sporları toprak, su, toz, hayvansal ürünlerde, çevrede yaygındır. *Bacillus* sporlarının dezenfektanlara karşı göreceli direnci, ısıyla sterilize edilemeyen tıbbi cihazlarda hayatta kalmalarına yardımcı olur (Ryan ve Ray, 2004).

*B. cereus* sporu, diğer *Bacillus* türlerinin sporlarından daha hidrofobiktir ve bu da çeşitli yüzey türlerine yapışmasını sağlar (Granum ve Lindbäck, 2012).

Aerobik koşullar altında %5 koyun kanlı agarda 37°C'de büyütüldüğünde, *B. cereus* kolonileri donuk gri ve opaktır ve pürüzlü keçeleşmiş bir yüzeye sahiptir (Senesi vd., 2002).

*B. cereus*, gözenek oluşturan toksinler, sereulid, hemolizinler, enterotoksinler, proteazlar ve fosfolipazlar dahil olmak üzere bir dizi virülans faktörü üretir (Enosi Tuipulotu vd., 2021).

*B. cereus* için doğal çevresel rezervuar, çürüten organik maddeler, tatlı ve deniz suları, sebzeler ve fomitler ve omurgasızların bağırsak yollarından oluşmaktadır (Bağcıoğlu vd., 2019). Toprak ve gıda ürünleri kontamine olabilir ve bu da insan bağırsağında geçici kolonizasyona yol açabilir. Konakçının dışkılanması veya ölümü, hücreleri ve sporları toprağa bırakır; burada vejetatif hücreler sporlaşabilir ve başka bir konakçı tarafından alınana kadar hayatta kalabilir (Jensen vd., 2003).

*Bacillus cereus* insanlarda gıda zehirlenmesine neden olan önemli mikroorganizmalardan biridir (Enosi Tuipulotu vd., 2021).

*B. cereus*, ishal ve karın ağrısı (diyare sendromu) veya mide bulantısı ve kusma (emetik sendrom) ile karakterize edilen iki farklı gıda zehirlenmesine neden olur (Jensen vd., 2003).

*B. cereus* gıda kaynaklı hastalık, kısa süreli ve nispeten hafif semptomları nedeniyle büyük olasılıkla yeterince bildirilmemektedir. Bununla birlikte, uzun raf ömrüne sahip önceden pişirilmiş, soğutulmuş gıda ürünlerine yönelik artan tüketici ilgisi, *B. cereus*'un hayatta kalması ve büyümesi için çok uygun olabilir (Granum ve Lindbäck, 2012).

Gıda zehirlenmesine ek olarak, *B. cereus* hem immünolojik olarak zayıf hem de immünokompetan bireylerde bir dizi sistemik ve lokal enfeksiyona neden olur. En sık

enfekte olanlar arasında yenidoğanlar, intravenöz ilaç bağımlıları, travmatik veya cerrahi yaraları olan hastalar ve kalıcı kateteri olanlar yer almaktadır. Enfeksiyon spektrumunda fulminan bakteriyemi, merkezi sinir sistemi tutulumu (menenjit ve beyin apseleri), endoftalmi, pnömoni ve gazlı gangren benzeri deri enfeksiyonları yer almaktadır (Bottone, 2010).

*Bacillus cereus*'un klinik spektrumu geniş olduğundan tedavide izole edilen suşun antibiyotik duyarlılığına bakılır.

Genelde *B. cereus* izolatlarının çoğu,  $\beta$ -laktamaz üretiminin bir sonucu olarak penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidir (Kiyomizu vd., 2008).

### ***Escherichia coli***

*Escherichia coli* (E. coli), oldukça büyük *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan ve çeşitli gram negatif çubuk bakterilerini içeren bir türdür (Ryan ve Ray, 2004).

Gram negatif, spor oluşturmayan, fakültatif bir anaerob olan *E. coli*, sıcakkanlı hayvanların ve sürüngenlerin bağırsaklarında ve dışkıında yaşar (Tenailon vd., 2010).

*E. coli* ayrıca su, toprak, gübre ve yiyecek gibi konakçı olmayan ilişkili habitatlarda bulunur. Oldukça aktif metabolik yeteneği sayesinde büyümeme dönemlerinde de uzun süre canlı kalabilir ve farklı ekolojik ortama uyum sağlayabilir (Foster-Nyarko ve Pallen, 2022).

Genetik ve klinik açıdan bakıldığında, insanlar için biyolojik öneme sahip *E. coli* suşları genel olarak; kommensal suşlar, intestinal patojenik suşlar ve ekstraintestinal patojenik *E. coli* olarak sınıflandırılabilir. Çoğu insanda ve diğer memelilerde normal fakültatif bağırsak florasının büyük bölümünü oluşturan kommensal *E. coli* varyantları, çoğunlukla konakçılarına kolonizasyon direnci gibi faydalar sağlar (Russo, 2003).

Patojenik *E. coli* suşları, yeni nişlere uyum sağlamalarını ve çok çeşitli hastalıklara neden olmalarını sağlayan yapışma/kolonizasyon faktörleri, toksinleri ve efektörleri içeren spesifik virülans faktörlerine sahiptir (Kaper vd., 2004).

*E. coli*, insan bağırsağında zararsız kolonizasyondan bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi invaziv hastalıklara kadar geniş hastalık yelpazesine sahiptir.

*E. coli*, bakteriyemiye neden olan diğer önde gelen patojenleri geride bırakan, yüksek gelirli ülkelerde bakteriyeminin en yaygın nedenidir. Yenidoğanlarda menenjitin önde gelen nedenidir (Bonten vd., 2020).

Bağırsak patojenleri arasında iyi tanımlanmış altı kategori bulunmaktadır: enteropatogenik *E. coli*, enterohaemorajik *E. coli*, enterotoksijenik *E. coli*, enteroagregatif *E. coli*, enteroinvaziv *E. coli* ve diffüz olarak yapışan *E. coli* (Kaper vd., 2004).

Her grup hastalığa farklı bir mekanizma ile neden olur ve ortaya çıkan sendromlar genellikle klinik ve epidemiyolojik olarak farklılık gösterir (Ryan ve Ray, 2004).

Bağırsak patojeni *E. coli* suşları, enterit, enterokolit ve kolit dahil olmak üzere gastrointestinal hastalıklara neden olma konusunda özel bir yetenek geliştirmiştir. Bağırsak patojeni suşların gastrointestinal sistem dışındaki enfeksiyonlardan sorumlu olması çok nadirdir (Russo, 2003).

İdrar yolu enfeksiyonları en yaygın ekstraintestinal *E. coli* enfeksiyonlarıdır ve üropatojenik *E. coli* 'den kaynaklanır (Kaper vd., 2004).

*Escherichia coli*'nin tüm yaş aralıklarında idrar yolu enfeksiyonlarının birincil etiyolojik ajanı olduğu bilinmektedir (Croxall vd., 2011).

Bağırsak dışı enfeksiyonların giderek yaygınlaşan bir nedeni menenjit ve sepsisten sorumlu patotip olan menenjit ile ilişkili *E. coli* 'dir (Kaper vd., 2004).

*E. coli*'nin neden olduğu gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıkları tedavi etmek için sıklıkla antibiyotiklere başvurulur. Tedavide antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci gelişimi ile bağlantılıdır (Foster-Nyarko ve Pallen, 2022).

### ***Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas*lar Gram-negatif, hareketli, sporsuz, kapsülsüz, aerob, çevre koşullarına rahatlıkla uyum sağlayabilen basillerdir. Suda ve nemli ortamda daha iyi üreme gösterirler (Tuncer ve Akova, 1997).

*Pseudomonas* suşları, toprak, tatlı su ve deniz ortamlarının yaygın sakinleridir. *Pseudomonas aeruginosa*, insan hastalıklarına neden olan fırsatçı bir patojendir (Michel-Briand ve Baysse, 2002).

Çok sayıda *Pseudomonas* türü olmasına rağmen diğer türler tarafından üretilen toplam enfeksiyon sayısı, tek başına *P. aeruginosa* tarafından üretilen enfeksiyon sayısından çok daha düşüktür (Ryan ve Ray, 2004).

UV altında sadece *P. aeruginosa*'ya özgü pigment olan pyosisanin ve bazı *Pseudomonas* türlerinin içerdiği flöresin pigmentlerinin kombinasyonu ile ortama yeşil ışık yayılır.

*P. aeruginosa*'ya bağlı olarak yanık, yara, kulak, göz, deri, üriner yol, solunum yolu enfeksiyonlarının hepsi oluşabilir ve bakteriyemiye ilerleyebilir.

*P. aeruginosa*, sahip olduğu flagella ve pili sayesinde hareketlilik sağlayarak ve solunumsal müesine bağlanarak solunum yolu epiteline tutunur ve enfeksiyona sebep olur (Lau vd., 2005).

*P. aeruginosa*'ya bağlı idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda diyabet, hipertansiyon gibi altta yatan hastalığın ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların olması, idrar yolu kateterinin olma olasılığı yüksektir. Mortalitesi %20'den fazladır (Lamas Ferreira vd., 2017, Bassetti vd., 2018)

İmmün sistemi baskılanmış kişiler özellikle nütropenili hastalar *P. aeruginosa* enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda kritik derecede önemli bir patojendir (Tofas vd., 2017).

*P. aeruginosa* selülit, ameliyat sonrası enfeksiyon gibi selim enfeksiyonlardan ölümcül enfeksiyonlara kadar çok çeşitli yumuşak doku enfeksiyonlarının sebebi olabilir. Nütropenik hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu, selülit ve kronik dekübit ülserlerinin yaygın sebeplerinden biridir. Bu yumuşak doku enfeksiyonlarında en uygun tedavi duyarlılık testlerine bağlıdır (Lamas Ferreira vd., 2017).

*P. aeruginosa*, pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi şeklinde ortaya çıkan hastane enfeksiyonlarının yaygın bir nedenidir. *P. aeruginosa*'nın tüm sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasında yaklaşık %7'lik bir prevalansa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Yoğun bakım ünitesi hastalarında, *P. aeruginosa* sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların daha da yüksek bir yüzdesinden sorumludur (Reynolds ve Kollef, 2021).

*P. aeruginosa*'ya bağlı nozokomiyal pnömoni, diğer tipik organizmalara göre daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. *P. aeruginosa*'ya bağlı ventilatöre bağlı pnömoni nedeniyle ölüm

oranının %32-%42,8 gibi yüksek bir oranda olduğu tahmin edilmektedir (Fujitani vd., 2011).

*P. aeruginosa*, yanık yarası olan hastalarda enfeksiyona yol açan en yaygın Gram-negatif organizmadır ve sepsis ve ölümle ilişkilidir. (Norbury vd., 2016).

Kistik fibrozisli hastalarda *P. aeruginosa* morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olduğundan kritik öneme sahip bir patojendir (Mogayzel vd., 2014).

*P. aeruginosa*'nın rutin teşhiste tanımlanması, konvansiyonel besiyerinde büyüyen mikrobiyal kolonilerin morfolojisine ve fenotipik olarak tanınmasına dayalı basit prosedürlerle gerçekleştirilir. Şüpheli kolonilerin tanımlanması, modern teknolojiler kullanılarak hızla gerçekleştirilebilir (Croxatto vd., 2012).

Kültürde *P. aeruginosa*'nın tanımlanması yapıldıktan sonra, direnci belirlemek ve uygun antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için antimikrobiyal duyarlılık testi önemli bir sonraki adımdır (Bassetti vd., 2018).

Dünya çapında büyük bir tehdit olan çoklu ilaç direnci çarpıcı bir şekilde artmıştır (Potron vd., 2015).

İlaça dirençli suşların ortaya çıkması yüksek ölüm oranlarına yol açan en büyük sorundur (Bassetti vd., 2018).

Bakteriler ilaçlara karşı azalmış permeabilite, akış sistemleri ekspresyonu, inaktive edici enzimler üretmeleri ve hedef modifikasyonlarla çoklu direnç gösterir. *P. aeruginosa*,  $\beta$ -laktamlar, aminoglikozitler, kinolonlar ve polimiksinler gibi ana antibiyotik sınıflarını etkileyen bu bilinen direnç mekanizmalarının çoğunu sergiler (Bassetti vd., 2018).

### ***Candida krusei***

İnsanlarda mantar enfeksiyonlarında en sık izole edilen Kandidalar 4-6 mikrometre çapında, tek hücreli, gerçek ve yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlardır (Temiz vd., 2015). Kandidalar insan ve bazı hayvanlarda kommensal yaşar. Bağışıklığı zayıflayan kişilerde endojen enfeksiyonlara neden olabilirler. Candida enfeksiyonlarının en az %70'i *Candida albicans* kaynaklıdır. Geri kalanı *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve diğer birkaç nadir tarafından meydana gelir (Kayser vd., 2005). Candida alt türlerinin nedeniyle hem hastane hem toplum kaynaklı fungal enfeksiyonların insidansı artmaktadır (Irish vd., 2006). İmmünosupresif ilaç, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravasküler kateterler, yoğun bakım

ünitesinde uzun süreli tedavi ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu artışıyla yüzeyel ve sistemik Kandida enfeksiyonları artmıştır (Samaranayake ve Samaranayake, 1994).

Nozokomiyal kandida enfeksiyonlarına en sık *C. albicans* neden olsa da son yıllarda antifungal tedaviye zor yanıt veren *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* gibi albicans-dışı Kandida türlerinin sıklığı da artmıştır (Temiz vd., 2015).

1839 da Lagbeck'in tıfıslı bir hastada oral aftındaki Kandidaları görmesinden yaklaşık 75 yıl sonra *C. krusei*'nin patojen olabileceği Castellani tarafından bildirilmiştir (Samaranayake ve Samaranayake, 1994).

*C. krusei* atmosfer, toprak, kanalizasyon ve meyveler gibi doğal ortamlardan izole edilmiştir. Ayrıca şarap, bira gibi bazı içecekler et ve süt ürünlerinde bulunmuştur. Fakültatif saprofit olarak kabul edilir (Samaranayake ve Samaranayake, 1994).

*C. krusei* karbon kaynağı olarak yalnız glikozu kullanır. Bu özelliğinden endüstride fermentatif işlemlerde gliserol üretimi için ve bazı afrika topluluklarında alkollü içecek üretmek için faydalanılır (Gómez-Gaviria ve Mora-Montes, 2020).

*C. krusei* sistemik enfeksiyonlara ve yüzeyel enfeksiyonlara neden olabilir (Gómez-Gaviria ve Mora-Montes, 2020). *Candida krusei* kandidemilerin %1,5-8 inden sorumludur (Faria vd., 2020).

Hematolojik malin neoplazi hastalarında *C. krusei* fungemisi yüksek sıklıkla ve mortaliteyle ilişkilidir (Abbas vd., 2000). Literatürde *C. krusei*'nin endoftalmit, oküler ülser, artrit, endokardit ve renal kandidiazise neden olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Samaranayake ve Samaranayake, 1994). *C. krusei* risk faktörleri nötropeni, splenektomi, son 30 günde cerrahi operasyon geçirmiş olmak, akut lösemi, solid tümörler, kök hücre transplantasyonu, özellikle vankomisin, piperasilin-tazobaktam gibi antibakteriyel ajan kullanmak ve lenfoma dan oluşur (Gómez-Gaviria ve Mora-Montes, 2020).

### ***Candida parapsilosis***

*Candida* türleri deri, oral kavite, gastrointestinal sistem, vajen gibi bazı anatomik bölgelerde kolonize olarak hastalığa neden olabilir. Fırsatçı patojenlerin hastalık oluşturmak için immün sistemden kurtulup çoğalmaları ve sistemik enfeksiyonda çeşitli organ ve dokulara yayılmaları gerekir (Silva vd., 2012). Kandida enfeksiyonları herhangi

bir organ, sistemi içerebilir. Tıp teknolojisindeki gelişmeler daha önce fatalitesi yüksek hastalıkların morbidite ve mortalitesinde düşmesinde büyük fayda sağlamıştır. Ancak başta Kandida enfeksiyonları olmak üzere nozokomiyal mantar enfeksiyonlarda artış olmuştur. Semptomatik mukozal kandidiazis, Kandidanın kolonize olduğu ve bağışıklığı veya bölgedeki lokal direnci düşen kişilerde kendi floralara elemanı olan mayaların aşırı üremesi ile meydana gelir. Orofaringeal, özefagial ve vajinal kandidiyazis en sık görülen mukozal enfeksiyonlardandır.

Sistemik Kandida enfeksiyonları herhangi anatomik yapıyı içerebilir ve diğer sistemik mikozlardan daha ölümcüldür (Fidel Jr vd., 1999). 150’den fazla tür içeren Kandidalardan *C. albicans*’ın hayvanlarda yapılan çalışmalarda en patojen tür olduğu görülmüştür (Calderone ve Clancy, 2011).

Sağlıklı insanların yaklaşık %31-55’inde Kandida türleri en sık oral kaviteden, idrar yollarından ve vulvovajinal bölgeden izole edilebilir (Silva vd., 2012). Kandida türleri hastanede yatan hastaların kan kültürlerinde en sık saptanan mantardır. Yoğun bakımlarda, ameliyat sonrası bakım ünitelerinde bulunan ve kanser hastaları dahil immünsüprese kişilerde Kandida türleriyle mantar enfeksiyonları sıklığı artmıştır. Kandida türlerinin (kandidoz) neden olduğu enfeksiyonların insidansı, esas olarak AIDS salgınının artması, giderek yaşlanan bir nüfus, daha fazla sayıda bağışıklığı baskılanmış hasta ve kalıcı tıbbi cihazların daha yaygın kullanımı nedeniyle son otuz yılda önemli ölçüde artmıştır (Silva vd., 2012). Mantar hastalığının bu artan oluşumunda bir dizi faktör rol oynamıştır, ancak genel olarak immünosupresif tedaviler, invaziv cerrahi prosedürler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı gibi belirli tıbbi uygulamaların artan ve yaygın kullanımının önemli olduğu kabul edilmektedir (Fonseca vd., 2014). Fungeminin semptomları herhangi Kandida türüne özgü değildir. Bu nedenle laboratuvar tanısı önemlidir. PCR kullanımının artışına rağmen standart yaklaşım moleküler olmayan yöntemlerin kullanımındır. CHROMagars Candida (CHROMagars, Paris, Fransa), Candida türlerinin tanımlanması için nispeten yeni bir diferansiyel agar besiyeridir (Silva vd., 2012).

*C. parapsilosis* 1928 de maltozu fermente edemeyen bir monilia olarak Ashford tarafından diyareli bir hastanın dışkılarından Porto Riko’da izole edildi (Weems Jr, 1992).

*Monilia parapsilosis* olarak adlandırılan ve başlangıçta patojen olmadığı düşünülen mikroorganizmanın 1940'ta intravenöz uyuşturucu bağımlısı bir hastada ölümcül endokardite neden olduğu görülmüştür (Joachim ve Polayes, 1940).

2005 ten önce üç *C. parapsilosis* üç ayrı grupta inceleniyordu. Ancak çalışmalarda *C. parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* ve *Candida metapsilosis* genomik olarak birbiriyle yakın ilişkili ancak üç ayrı tür olduğu görüldü. *Candida albicans* 'ın en sık görülen tür olduğu düşünülse de 1990'lardan beri diğer *Candida* türlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Latin Amerika ülkelerinde ve Asya da en sık görülen ikinci *Candida* türü *Candida parapsilosis*'tir (Tavanti vd., 2005).

*C. parapsilosis* doğada geniş alanda yayılım gösterir. Evcil hayvanlar böcekler, toprak deniz de bulunur (Fell ve Meyer, 1967).

*C. parapsilosis* hücreleri oval silindirik ve yuvarlak şekillidir. Sabouraud dekstroza agarda yetiştirildiğinde, *C. parapsilosis* kolonileri beyaz, kremi, parlaktır. Pürüzsüz veya kırışık olabilir (Trofa vd., 2008). *C. parapsilosis* gerçek hif üretmez. Ancak karakteristik olarak dev hücreler olarak adlandırılan büyük kavisli pödohif oluşturabilir (Trofa vd., 2008). *C. parapsilosis* kritik bir hastalığı olan yenidoğanlarda önemli bir endişe kaynağıdır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde *C. parapsilosis*'in önemli bir patojen olması yenidoğan ünitelerindeki değişik uygulamalarla ilişkili olabilir. Daha erken doğan bebekler hayatının ilk günlerinde hastanede hastane enfeksiyonlarına sebep olabilen birtakım prosedürlere maruz kalırlar. Birleşik Krallıkta yapılan araştırmada çok düşük doğum ağırlıklı(<1500gr) yenidoğanlarda görülen invaziv mantar enfeksiyonlarının dörtte birinden sorumlu olduğu bulunmuştur. Parenteral beslenme sağlamak için santral venöz kateter kullanımı fungal enfeksiyonlar için önemli risk faktörüdür (Clerihew vd., 2007).

#### **2.1.4. Apoptotik etki**

Tüm dünyada başlıca ölüm nedenlerinden biri olan kanserin tedavi yöntemlerinden biri kanser hücrelerini apoptoz yoluyla yok etmek için antikanser ilaçların kullanıldığı kemoterapidir (Kunjachan vd., 2013).

Apoptoz, vücudun homeostazı koruduğu veya hücre mekanizmasını kullanarak kanser hücrelerini öldürdüğü programlı bir hücre ölümüdür (Jaganathan vd., 2014).

Veriler, güçlü yara iyileşmesi, antibakteriyel, antienflamatuvar, antifungal, antiviral ve antidiyabetik etkiler sergilediğini bildirmektedir. Aynı zamanda immünomodülatör,

östrojenik düzenleyici, antimutajenik, antikanser ve çok sayıda diğer canlılık etkisini korur. Kanıta dayalı araştırma, balın çoklu sinyal yollarının ve moleküler hedeflerin düzenleyici bir yolundan geçtiğini amaçlamaktadır. Bu yol, apoptozda kaspazların indüksiyonu; TNF-a, IL-1 p, IFN-y, IFNGR1 ve p53'ün uyarılması; hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve hücre döngüsü durması; lipoprotein oksidasyonu, IL-1, IL-10, COX-2 ve LOX'lerin inhibisyonu ve diğer çeşitli hedeflerin modülasyonudur. İnceleme, yapılan araştırmanın yanı sıra araştırılacak açıklıkların altını çiziyor. Literatür, tek başına veya adjuvan tedavi olarak uygulanan balın, daha ileri deneysel ve klinik araştırmaları garanti eden potansiyel bir doğal antioksidan tıbbi ajan olabileceğini öne sürmektedir (Ahmed vd., 2018).

Kaempferol doğal balın önemli flavonoidlerinden biridir (Eteraf-Oskouei ve Najafi, 2021). Song ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, insan renal hücreli karsinomunun büyümesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kaempferol ile muamele edilen renal hücreli karsinom hücre büyümesinin inhibe edildiğini, apoptozun indüklendiğini ve hücre döngüsünün durduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, EGFR/p38 sinyal yollarının aktivitesi kaempferol tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilmiştir (Song vd., 2014).

Morales ve arkadaşları üç İspanyol ham bal örneğinin (biberiye, funda ve heterofloral) insan periferik kan promyelositik lösemi hücre hattındaki antiproliferatif ve apoptotik etkilerini araştırmışlardır. Örneklerin kullanımıyla zamana ve konsantrasyona bağlı apoptoz indüksiyonu rapor etmişlerdir.

Balın antiproliferatif ve apoptotik etkilerini floral orijine ve fenolik içeriğe göre değiştiği gösterilmiştir (Haza ve Morales, 2013).

Balın kanser üzerindeki terapötik etkisini derlemişlerdir. Bulgular, balın oksidatif stresi modüle edebilen bir ajan olduğunu ve anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-enflamatuvar, immün modülatör ve anti-metastatik özelliklere sahip olduğunu doğrulamaktadır. (Afrin vd., 2020).

(Kocayigit vd., 2019) yaptıkları çalışmada Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 14 farklı bal çeşidi toplanmış ve mide kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini test etmek için toplam fenol, flavonoid ve antioksidan içeriklerine ilişkin özellikleri belirlenmiştir. Kolaylık sağlamak için en yüksek fenolik ve antioksidan içeriğe sahip İda Dağları Quercus pyrenaica özü balı ve en düşük fenolik ve antioksidan içerikli Çanakkale multifloral bal

olmak üzere 2 bal çeşidi seçilmiş. Bu bal numunelerindeki 11 farklı fenolik bileşiğin seviyeleri belirlenmiştir. Mide kanser hücreleri, 24 saat boyunca bu balların farklı konsantrasyonları ile inkübe edildikten sonra hücre canlılığı, DNA hasarı, apoptoz ve ROS oluşumu belirlendi. İda Dağları *Quercus pyrenaica* özü balının Çanakkale multifloral balından daha fazla sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkilere sahip olduğunu bulunmuştur. Bu etkilerin, mevcut yüksek fenolik içerik nedeniyle muhtemelen pro-oksidan aktivitelerle ilişkili olduğunu düşünülmüştür. Bu nedenle, yüksek fenolik bal ile ilgili daha fazla araştırma, kanser terapötiklerinin gelecekteki gelişimine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır.

Neamatallah vd., (2018), Manuka ve talh ballarının koruyucu etkilerini, sisplatin ile uyarılan hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin bir sıçan modeli kullanılarak değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, her iki balın da karaciğer ve böbrek fonksiyonunun azalmasıyla gösterildiği gibi, sisplatin kaynaklı hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye karşı koruyucu bir etki uyguladığını ortaya koymuştur. Manuka balı ayrıca karaciğerde gözlenen sisplatin kaynaklı histopatolojik değişiklikleri önlemiş ve böbreklerde görülen değişiklikleri azaltmıştır. Talh balı, sisplatin kaynaklı karaciğer histopatolojik değişikliklerini azaltmış ancak sisplatin kaynaklı böbrek histopatolojik değişiklikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Her iki bal da karaciğerdeki oksidatif stresi azaltmıştır.

### 3. BALIN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

#### 3.1. Bal ve yara

Bal, yara iyileşmesi için kullanılan en etkili doğal ürünlerden biridir (Rao vd., 2016).

Yaralarda pansuman olarak bal, nemli bir iyileşme ortamı sağlar, enfeksiyonu hızla temizler, koku giderir ve iltihap, ödem ve eksüdasyonu azaltır. Ayrıca, anjiyogenez ve epitelizasyonu uyararak iyileşme hızını artırır, cilt greftlemesini gereksiz kılar ve mükemmel kozmetik sonuçlar verir (Molan, 2001).

Balın doğrudan besin etkisi ile ve osmotik olarak yara yerine lenf çekmesi ile yara yerini iyileştirdiği birçok hayvan modeli çalışmasında gösterilmiştir. Birçok antiseptikten farklı olarak bal doku hasarına yol açmadan yara iyileşmesini sağlar. Osmoz, yara yüzeyi ile temas halinde bir bal çözeltisi oluşturarak sargının yara yatağına veya yara çevresi derisine yapışmasını önler, böylece sargılar değiştirildiğinde ağrı veya doku hasarı olmaz. Balın asitliği de iyileşmeyi teşvik edebilir.

Bal yara yerinde bakterilerin metabolize ettiği serum amino asitleri ve ölü hücrelere alternatif sağlayarak kötü kokunun oluşumunu azaltır. Kötü kokuya yol açan amonyak, aminler ve kükürtlü bileşiklerin yerine laktik asidin oluşumunu artırarak bunu gerçekleştirir.

Yapılan çalışmada basınç ülserlerinin bal pansumanı ile tedavisi, etoksidaminoakridin artı nitrofurazon pansumanına kıyasla iyileşme oranını önemli ölçüde artırmıştır (Yapucu ve Eşer, 2007).

Yapılan çalışmada çoğu (yüzde 80) geleneksel tedavi ile iyileşmeyen yara ve ülserleri olan 59 hasta işlenmemiş bal ile tedavi edilmiştir. Sonuçta balın yaraları hızla debride ederek granülasyon dokusu oluşumunu sağladığı, hızlı epitelizasyonu ve ülser kenarlarındaki ödemin emilimini teşvik ettiği görülmüştür (Efem, 1988).

Almasaudi (2021), tıpta bal, yüzey yaralarının, yanıkların ve iltihaplanmanın tedavisinde kullanılmıştır ve antibiyotiklerle birlikte uygulandığında sinerjik bir etkiye sahiptir. Doku onarımı, balın düşük pH'ı (3.5-4) ile güçlendirilir: yara bölgesinde proteaz aktivitesinde bir azalmaya neden olur, hemoglobinden oksijen salınımını yükseltir ve fibroblast ve makrofaj aktivitesini uyarır. Ayrıca hidrojen peroksit antiseptik etkiye sahiptir ve yara bölgesini dezenfekte eder ve vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini uyarır. Bal

kullanımı, yaraları veya yanıkları serbest radikallerden temizler ve yara izlerini ve kontraktürleri azaltır. Balın anti-enflamatuvar ve antibakteriyel potansiyeli, yaralı bölgeyi nemli tutar ve böylece bozulmasını ve fibrozunu önler. Bal, hızlı iyileşmeyi teşvik edebilir ve yara izini azaltabilir ve plastik cerrahi için çok uygundur. Yüksek ozmolaritesi sayesinde cilt maserasyonu bal ile korunur ve zedelenmeyi nemli tutar. Enfekte olmayan bölgelerde bal, ağrıyı ve iltihabı azaltmaya devam ediyor. Genel olarak, tıbbi ortamlarda balın kullanılması ekonomik kaybı azaltmış ve geleneksel tedavilere kıyasla doğrudan maliyetleri düşürerek ve daha az antibiyotik kullanarak, daha hızlı iyileşme ve daha az hastanede kalış süresi ile kanıtlanmış ekonomik faydalar sağlamıştır.

Birçok çalışma balın yara iyileşmesini iyileştirebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, sistemik bir etkinin ardından gelebilecek büyük yaralar için etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Bal bazlı pansumanların büyük diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde etkinliği hala bilinmemektedir. Astrada ve arkadaşları yaptığı çalışmada 38 yaşında bir kadın hastanın geniş bir enfekte derin ayak ülseri vakası sunulmuştur. Hastanın açık bir kemikle başvurduğu gözlemlenmiştir. Diyabetik ayak ülseri, propolis ile Trigona balı kullanılarak bir ev ziyareti ortamında tek bir tedavi olarak uygulanmıştır. İki aylık takip sürecinden sonra, yara tamamen yeniden epitelizasyon göstererek, hastanın başlangıçtaki kötü durumu düzelmiştir. (Astrada vd., 2019).

### **3.2. Bal ve gastrointestinal sistem**

Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalıkta önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda artık bağırsak mikrobiyotasının rolünün bağırsağın ötesine uzandığı hatta karaciğer ve beyin gibi sistemik organlardaki çeşitli işlevleri etkileyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir dengesizlik veya değişikliğin insülin direnci ve obezite gelişiminde rol oynadığı gerçeği göz önüne alındığında önemlidir (Erejuwa vd., 2012).

Balın faydalı veya patojenik olmayan bağırsak mikroorganizmaları üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbrukei* bakterilerinin artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bakteriler tarafından laktik asit üretiminin de arttığı görülmüştür. Bu bakış açısıyla balın, yoğurt gibi fermente süt ürünlerinin üretimi için uygun bir tatlandırıcı olabileceği düşünülebilir (Chick vd., 2001).

Balda bulunan monosakkaritlerin (fruktoz ve glukoz) ve disakkaritlerin (sukroz ve maltoz) balın gastroprotektif etkisine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar çeşitli çalışmalar sonucunda bulunmuştur. Balın mide ülserini iyileştirmedeki potansiyel rolünü destekleyen ek kanıtlar, balın mide ve duodenal ülserlerde ana etken patojen olan *Helicobacter pylori*'nin büyümesini engellediğini gösteren çalışmalarla sağlanmıştır (Erejuwa vd., 2012).

Osato ve meslektaşları tarafından yapılan in vitro araştırmada belli konsantrasyonlarda glukoz ve fruktoz kombinasyonları ya da bal içeren solüsyonlar *H. pylori* üremesini engellediği gösterilmiştir (Osato vd., 1999).

Bal takviyesinin sindirim sisteminde bağırsak morfolojisinin iyileştirdiği ve kolon rezeksiyonu, anastomoz sonrası sıçanlarda karın içi yapışıklıklara ve anastomoz açılmasına karşı koruma gibi birçok etki sağladığı gösterilmiştir (Erejuwa vd., 2012).

Balın antibakteriyel özellikleri, mide ülserlerinden en çok sorumlu olan bakteri olan *Helicobacter pylori* ile savaşma kabiliyetiyle ilişkilendirilmiştir (Ajibola vd., 2012). Başka bir çalışmada düzenli olarak bal tüketmek farelerde gastrointestinal lezyonları azaltmıştır (Taylor vd., 2014).

Ülseratif kolit, uzun süreli güçlü farmakolojik tedavi gerektiren çok yönlü ve tekrarlayan bir immün bozukluktur. (Zhao vd., 2019) yaptığı çalışmada balın -doğal bir besin ve farmasötik değeri olan gıda olarak kolite karşı etkili olduğu bulunmuştur.

(Fazalda vd., 2018) balın antioksidan ve sitoprotektif aktivitelerine dayanarak mide ülseri için etkinliğini bildirmişlerdir.

(Konuk Sener vd., 2019) tarafından çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi gören çocuklarda klorheksidin, E vitamini ve bal kullanılarak ağız bakımının oral mukozit yönetimi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çalışma yapılmıştır. Çalışma sonunda, E vitamininin oral mukozit yönetiminde en etkili ajan olduğu, ardından balın ikinci en etkili ajan olduğu belirlenmiştir. Klorheksidinin ise oral mukozitte diğer iki ajana göre daha az etkili olduğu bulunmuştur.

Al-Masaudi vd., (2020), balın *Shigella sonnei*'nin (ishale neden olabilir) büyümesine direnip direnemeyeceğini ve engelleyip engelleyemeyeceğini araştırmışlardır. *Shigella sonnei*, bir besin kaynağı ile aşılırsa midenin asidik ortamında yaşayabilir. Asidik pH

ve pepsin, balın antibakteriyel özelliği üzerinde zararlı bir etkiye sahip değilken safra, balın bağırsak ortamındaki antibakteriyel aktivitesini azaltmıştır.

### **3.3. Bal ve solunum sistemi**

Spesifik olmayan öksürük, tanımlanabilir bir solunum yolu hastalığı veya bilinen bir etiyoloji olmaksızın prodüktif olmayan öksürük olarak tanımlanır. Kronik öksürük çocuklarda 4 haftayı geçen öksürüktür. Kronik spesifik olmayan öksürük genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı yansıtmasa da sıklıkla yaşam kalitesinin artırılması için rahatlama aranır.

Bal ucuz ve potansiyel olarak etkili antitüssif özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan popüler bir seçimdir. Bal, bir yaşından küçük bebeklerde kontrendike olması dışında genellikle güvenli bir tedavi olarak kabul edilir (Mulholland ve Chang, 2009).

Çocuklarının üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı gece öksürüğü ve uyku güçlüğünde tek doz karabuğday balı, bal aromalı dekstrometorfan etkileri karşılaştırılmış ve sonuçta aileler semptomatik rahatlama için balı en olumlu şekilde değerlendirmiştir (Paul, 2007).

Bal antioksidan ve antibakteriyel özelliği sayesinde boğazı kaplayarak ve boğazda tahrişi azaltarak çocuk ve yetişkinlerde öksürüğün yatışmasını ve daha rahat bir uykuyu sağlar (Meo vd., 2017).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra bal, kronik solunum yolu enfeksiyonları, akciğerleri ve solunum yollarını etkileyen hastalıklar için de kullanılır. Yaygın türleri arasında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kistik fibrozis yer almaktadır (Mekkaoui vd., 2022).

Aerosolüze balın indüklenmiş astımlı tavşanda havayolu dokularındaki etkisi incelenmiştir. Balın dokularda meydana gelen yapısal değişikliği iyileştirdiği ve hava yolu iltihabını azalttığı görülmüştür (Kamaruzaman vd., 2014).

Rajai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ameliyatlardan sonra endotrakeal tüp ekstübasyonu sonucu oluşan ses kısıklığı, öksürük ve boğaz ağrısı üzerine ballı limonlu su ile gargara yapmanın etkisi araştırmıştır. Ekstübasyondan 12 saat sonra öksürük ve boğaz ağrısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiş, ancak ses kısıklığı puanı deney grubunda daha düşük bulunmuştur.

Çalışma, endotrakeal tüp komplikasyonlarını azaltmadaki olumlu etkileri ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle ekstübasyon sonrası bal ve limon suyu gargarasının kullanılmasını önermektedir (Rajai vd., 2022).

Abuelgasim vd., (2021) incelemelerinde, balın üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomlarını hafifletmede üstün olduğunu vurguladı. Antibiyotiklerin daha ucuz ve daha erişilebilir bir alternatifidir. Bal, antibiyotik direncine karşı mücadelede yardımcı olsa da daha sağlam, plasebo kontrollü araştırmaların gerekliliğini vurgulamışlardır.

Oduwale vd., (2018), ayaktan tedavi ortamlarında çocuklarda akut öksürük için balın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, balın muhtemelen öksürük semptomlarını tedavisiz, difenhidramin ve plasebodan daha büyük ölçüde hafiflettiğini, ancak dekstrometorfana kıyasla çok az fark yaratabileceğini veya hiç fark etmeyebileceğini bildirmişlerdir. Bal muhtemelen öksürük süresini plasebo ve salbutamolden daha iyi azaltır.

#### **3.4. Bal ve diyabet**

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda, insülin etkisi, ya da her ikisinde olan bozukluklardan kaynaklanan esas olarak hiperglisemi ile karakterize hastalıktır (Pasupuleti vd., 2020).

Diyabet, dünya çapında bireylerin, ailelerin ve toplumların yaşamları ve refahı üzerinde büyük etkisi olan ciddi ve uzun vadeli bir hastalıktır. Yetişkinlerde ilk 10 ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Diyabetin hastalığının Tip 1, Tip2 ve Gestasyonel olmak üzere temel üç tipi bulunmaktadır. Aslında, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), 2019 yılında bildirilen 4,2 milyon ölümle dünyada önde gelen hastalık ve erken ölüm nedenlerinden biridir (Saeedi vd., 2019).

Hastalık temel olarak hem gelişmiş bölgeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilemekte, fiziksel hareketsizlik ve yüksek yağ ve şeker tüketimi gibi sağlıksız yaşam tarzlarının da katkısıyla oluşmaktadır (Pasupuleti vd., 2020).

Dünya genelinde yarım milyardan biraz az insan diyabetle yaşamaktadır ve bu sayının 2030 yılında %25, 2045 yılında ise %51 oranında artacağı tahmin edilmektedir.

Diyabetle yaşıyan her iki kişiden biri (%50,1) diyabetli olduğunu bilmemektedir. Bozulmuş glukoz toleransının küresel prevalansının 2030 yılında %8,0'a (454 milyon), 2045 yılında ise %8,6'ya (548 milyon) ulaşacağı öngörülmektedir (Saeedi vd., 2019).

Çeşitli antidiyabetik ajan sınıflarının mevcudiyetine rağmen, diyabet dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, daha etkili ilaçlar aramak için önemli bir çaba sarf edilmiş ve hastalığının tedavisinde şifalı bitkilerin ve bal dahil doğal ürünlerin sağlığa faydalarını araştıran araştırmalara olan ilginin yeniden artmıştır (Erejuwa vd., 2012).

Uzun yıllar boyunca insanlar, yüksek şeker içeriği nedeniyle diyabet hastalarının bal tüketemeyeceğine inandılar. Ancak son yıllarda birçok araştırmacı "Bal diyabetik diyetle şekerin yerini alabilir mi?" "Baldaki şeker diyabetin önlenmesi ve tedavisinde anahtar rol oynar mı?" gibi soruların cevabını bulmak için balın biyolojik karakterizasyonu üzerine çalışma yapmaktadır.

Balda çeşitli polifenol türleri bulunmasına rağmen, kaempferol, kateşin, kuersetin, luteolin, apigenin gibi sadece birkaçının çeşitli mekanizmalarla kan glikoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Mekanizmalardan bazıları şunlardır: (1)  $\alpha$ -glukozit ve  $\alpha$ -amilaz gibi enzimlerin inhibisyonu (2) pankreatik  $\beta$ -hücre koruması (i) oksidatif stresi azaltarak, (ii) salgıyı artırarak ve (iii) insülin aktivitesini artırarak (3) daha yüksek glukoz emilimi ve insülin reseptörü ve GLUT4 üretimi; (4) glukoneojenik enzimlerin inhibisyonu; ve (5) aldoz redüktaz enziminin inhibisyonu (Pasupuleti vd., 2020).

Bal, oral emilim yoluyla kan glikoz seviyelerini yükseltebilen bir monosakkarit olan fruktozu yüksek oranda içerir. Bu nedenle araştırmacıların ve beslenme uzmanlarının diyabetik bireylerde balın bir besin takviyesi olarak kullanılmasını teşvik etmeleri bir paradokstur (Rao vd., 2016).

Çeşitli çalışmalar fruktozun diyabet hastalarında ve diyabetik sıçan modellerinde glukoz seviyelerini veya hiperglisemiye azalttığını bildirmiştir (Pasupuleti vd., 2020).

Fruktozdan sonra glukoz, çoğu bal çeşidinde ikinci ana bileşendir. Fruktozun bağırsak emilimi glukoz varlığında artış göstermektedir (Erejuwa vd., 2012).

Adesoji Oluwakemi (2008) yaptıkları çalışmada, üç hafta boyunca günlük bal alımının, alloksan ile diyabet oluşturulan sıçanlarda kan glikoz seviyesini aşamalı ve etkili bir şekilde düşürdüğü üç haftanın sonunda tespit etmişlerdir. Bal ayrıca, uzun süreli fruktoz

alımıyla indüklenen hiperglisemide, alloksanla indüklenen hiperglisemi üzerindeki etkisinden daha az olsa da bir azalmaya neden olmuştur (Adesoji ve Oluwakemi, 2008).

Bal çinko, selenyum, bakır, kalsiyum, potasyum, krom, manganez gibi bazı mineral içerir (Bogdanov, 2016).

Krom gibi bu minerallerden bazıları, yüksek kan glikozunun azaltılmasında, normal glikoz toleransının korunmasında ve pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasında rol alır. Ayrıca bakır ve çinkonun insülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyelerini düşürebildiğini göstermiştir. Bu minerallerin baldaki miktarları düşük olsa da günlük bal alımının bu minerallerin yeterli konsantrasyonlarına ulaşabileceği ve böylece farmakolojik yanıtlar verebileceği öne sürülmektedir (Erejuwa vd., 2012).

Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmada hipoglisemik ilaçlardan glibenklamid ve metformine tualang balı eklenmesinin çok daha düşük serum glukoz ve fruktozamin seviyelerine ulaşılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (Erejuwa vd., 2011).

Balın diabetes mellitus tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, balın veya diğer güçlü antioksidanların, diyabetin yönetimi için geleneksel antidiyabetik ilaçlara faydalı terapötik ilaveler olabileceğini düşündürmektedir (Yapucu ve Eşer, 2007).

Diyabet için standart tedaviye ek olarak, antioksidan kullanımının sakıncalarını gidermek için ROS oluşumunu azaltmayı amaçlayan alternatif tedaviler kullanılabilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli kişiler üzerinde yapılan klinik araştırmalar, balın sakkaroz veya glikozdan çok daha düşük glisemik indekse sahip olduğunu ve bu nedenle Tip 1 diyabetli kişiler için iyi bir seçim olduğunu göstermiştir (Erejuwa, 2014). Bal, glikoz ve sükroz, tip 2 diyabetliler üzerinde aynı etkiye sahiptir. Bal ile dekstran karşılaştırıldığında, balın diyabetik kişilerde plazma glikoz seviyelerini önemli ölçüde azaltabildiği görülmektedir (Samanta vd., 1985).

(Lori vd., 2019) PTP1B(Protein tirozin fosfataz1B), insülin sinyal yolunun en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir ve evrensel olarak tip 2 diyabet tedavisi için en umut verici farmakolojik hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir. Farklı bal türlerinin insülin sinyal yolu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bal özleri biyoaktif bileşenlerinin hem PTP1B'yi inhibe ederek hem de karaciğer hücrelerinde insülin reseptörü ekspresyonunu uyarak glisemik kontrolü iyileştirebileceğini göstermişlerdir.

### 3.5. Bal ve kanser

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kanserle ilgili önemli araştırmalara rağmen, önleme ve tedavi hala bir sorun olarak devam etmektedir. Son birkaç on yılda, geleneksel kanser tedavilerinin ciddi yan etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle, daha az toksik tedavi yöntemleri ve gıda veya doğal ürünlerden elde edilen kemopreventif ve kemoterapötik ajanlar üzerine yapılan araştırmalar önem kazanmıştır (Deo vd., 2022).

Bal, antikanser etkileri araştırılan en popüler doğal ürünlerden biridir (Waheed vd., 2019). Flavonoidler (kaempferol, kateşin ve kuersetin) ve fenolik asitler (kafeik asit ve gallik asit) balın bilinen anti-kanser aktivitesine sahip en önemli bileşenleridir (Waheed vd., 2019). Araştırmalar, nektar ve arı salgılarından yapılan balın kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebileceğini veya azaltabileceğini göstermektedir (Erejuwa vd., 2014). Balın içerdiği fenolik asitler ve flavonoidler gibi biyoaktif bileşenler, kanser hücrelerinin büyümesini sınırlayarak kansere neden olan serbest radikallerin ve oksidatif stresin üretimini azaltır (Othman, 2012). Mide, kolon, karaciğer ve diğer kanser türlerinde balın tedaviye yardımcı olabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Abdel-Latif, 2015).

Balın kanser önleyici özellikleri, meme, servikal, lösemi, böbrek, mesane, kolon, prostat, ağız, kemik ve beyin gibi çeşitli tümör hücrelerinde gözlemlenmiştir (M Alvarez-Suarez vd., 2013). Flavonoidler, antioksidan aktiviteleri aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı sinyal yollarını kontrol ederek anti-kanser etkilerini gösterir (Premratanachai ve Chanchao, 2014). Bal, quercetin adlı flavonoid içerir ve birkaç farklı tümör türünün büyümesini engelleyebilir (M Alvarez-Suarez vd., 2013). Özellikle prostat kanseri hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Samarghandian vd., 2011).

Kanserle mücadelede doğal ürünlerin potansiyeli hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu şekilde, daha az toksik ve etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilir ve kanserle mücadelede yeni bir yaklaşım sağlanabilir.

### 3.6. Bal ve kalp-damar hastalıkları

Diyette artan şeker tüketimi obezite, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Monosakkarit veya disakkarit sükrozun bir bileşeni olarak yüksek miktarda fruktoz içeren diyetlerin kilo alımına neden olduğu, plazma trigliserit konsantrasyonlarını artırdığı, insülin direnci/glikoz intoleransını tetiklediği ve hayvanlarda prooksidatif etkilere katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Johnson vd., 2009).

Nemoseck ve arkadaşları 33 gün boyunca sükroz bazlı diyet verdikleri ve bal bazlı bir diyetle beslenmenin kilo regülasyonu, adipozite ve ilgili biyobelirteçler ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Balın toplam kolesterol, LDL-C, CRP ve HDL-C konsantrasyonları ve antioksidan aktivitesi dahil olmak üzere diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Nemoseck vd., 2011).

Balın hiperlipidemik ve sağlıklı kişilerde de kan lipidlerini, homosisteini ve C-reaktif proteini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca bal, dekstroza ve sükroza kıyasla diyabet hastalarında daha düşük plazma glukoz yükselmesine neden olmuştur (Al-Waili, 2004).

Bal, hepsi daha düşük kardiyovasküler yetmezlik riskiyle bağlantılı olan flavonoidler, polifenolikler, C vitamini ve monofenolikler gibi antioksidanlar içerir. Koroner kalp hastalığı riski, antioksidan, antitrombotik, anti-iskemik ve damar gevşetici özellikleri sayesinde flavonoidler tarafından azaltılır. Bal çok çeşitli antioksidanlar bulunmasına rağmen bazıları diğerlerinden daha fazladır. Balda özellikle kafeik asit, kersetin, fenetil ester, kaempferol, galangin ve asetin bol miktarda bulunur. Çeşitli araştırmalar, baldaki belirli polifenollerin kardiyovasküler hastalıkları azaltmada umut verici bir farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Samarghandian vd., 2017).

Bal, kuersetin, kaempferol, apigenin ve kafeik asit dahil olmak üzere bu tür birçok fenolik ve flavonoid bileşik, antioksidan ve anti-trombosit potansiyeline sahiptir ve bu nedenle, oksidatif stresi azaltmak ve kan trombosit aktivasyonunu inhibe etmek gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler hastalıkları iyileştirebilir. Bununla birlikte, belirli bir bal türünün fenolik içeriği her zaman bilinmediğinden, insan kardiyovasküler sistemi üzerinde gözlemlenen herhangi bir etkinin bal veya bileşenlerinin tüketimiyle ilişkili olup olmadığını belirlemek zor olabilir. Bu nedenle, bu alanda daha ileri deneylere ihtiyaç vardır (Olas, 2020).

(Ab Wahab vd., 2018) Tualang balına karşı bal kokteylinin (bal, arı ekmeği ve arı sütü karışımı) postmenopozal kadınların kardiyovasküler belirteçleri ve antropometrik ölçümleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; bal kokteyli alan deneklerin, vücut kitle indeksi üzerinde dikkate değer etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Tualang bal takviyesi, bal kokteyli ile karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncını ve açlık kan şekerini düşürmede üstün etki göstermiştir.

Martina vd., (2019), farelerde kanama süresine bağlı olarak, balın trombosit karşı etkilerini kanıtlamak ve bal ile aspirinin antitrombosit etkilerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada balın farelerde trombosit karşı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bal verilen farelerde ortalama kanama süresi, aspirin grubundaki ortalama kanama süresine göre daha uzun veya daha yakındır.

Balın hem sağlıklı hastalarda hem de risk faktörleri yüksek olanlarda kardiyovasküler riski azalttığı bildirilmiştir. Doğal ve yapay balların in vivo olarak uygulanmasının ardından plazma glikozu, plazma insülini, kolesterol, triasilgliseritler (TG), kan lipitleri, C-reaktif proteinler ve homosistein gibi çeşitli parametreler araştırılmış; doğal balın yukarıda belirtilen parametreler üzerinde önemli iyileştirici etkileri olduğu bulunmuştur (Bt Hj Idrus vd., 2020).

## 4. MATERYAL ve YÖNTEM

### 4.1. Bal Örnekleri

Bu çalışma 2021 yılı mayıs- eylül aylarında hasat edilen kestane balları üzerinde yapılmıştır. Sinop İli Arı Yetiştiricileri Birliği yardımıyla Sinop ilinin bazı ilçelerindeki kestane balı üreticileri ile iletişime geçilerek farklı noktalardan toplamda 43 adet bal numunesi temin edildi. Ayancık ilçesinden 16, Türkeli ilçesinden 14 ve Erfelek ilçesinden 13 adet bal örneği araştırmada kullanıldı. Tablo 4.1’de bu balların kodları ve balın toplandığı ilçeye göre alt numaralandırması; bununla birlikte balın alındığı mahalle ve/veya köy ile rakım değerleri sunuldu. Ballardan yaklaşık 50 şer gramlık örnekler alınarak kaplara konuldu. Balların alındığı ilçelerden Ayancık: A, Türkeli: T ve Erfelek: E alt kodlarıyla sınıflandırıldı. Daha sonra sırasıyla Ayancık, Türkeli ve Erfelek ballarına 1’den 43’e kadar numara verildi.

**Tablo 4.1** Toplanan balların sınıflandırılması ve rakımları (Tabak, 2022)

| Bal kodları | Alt numaralandırma | Bölge              | Rakım |
|-------------|--------------------|--------------------|-------|
| 1           | A1                 | Hacıoğluayürek mah | 600m  |
| 2           | A2                 | Belpınar Bal       | 508m  |
| 3           | A3                 | Abdülkadir köyü    | 300m  |
| 4           | A4                 | Kesatanelik köyü   | 350m  |
| 5           | A5                 | Kozsökö köyü       | 690m  |
| 6           | A6                 | Karakestane köyü   | 764m  |
| 7           | A7                 | Gürpınar köyü      | 500m  |
| 8           | A8                 | Armutluyazı köyü   | 700m  |
| 9           | A9                 | Dede ağaçköyü      | 400m  |
| 10          | A10                | Hacılı köyü        | 764m  |

**Tablo 4.1**'in devamı

| Bal kodları | Alt numaralandırma | Bölge                    | Rakım |
|-------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 11          | A11                | Ağaçlı köyü              | 400m  |
| 12          | A12                | Aygördü Köyü             | 700m  |
| 13          | A13                | Aliköyü                  | 100m  |
| 14          | A14                | Kaldırayak köyü          | 700m  |
| 15          | A15                | Karakestane Köyü         | 600m  |
| 16          | A16                | Abdülkadir köyü          | 300m  |
| 17          | T1                 | Satı Mahallesi           | 450m  |
| 18          | T2                 | Gaziler köyü             | 250m  |
| 19          | T3                 | Akçabük köyü             | 300m  |
| 20          | T4                 | Satı Çınar Mahallesi     | 350m  |
| 21          | T5                 | Yeşilova Kurt Mahallesi  | 310m  |
| 22          | T6                 | Satı köyü                | 350m  |
| 23          | T7                 | Yazıcı köyü              | 200m  |
| 24          | T8                 | Satı köyü Satı Mahallesi | 400m  |
| 25          | T9                 | Alagöz Köyü              | 320m  |
| 26          | T10                | Yapraklı köyü            | 300m  |
| 27          | T11                | Akçabük köyü             | 300m  |
| 28          | T12                | Tacahmet köyü            | 200m  |

**Tablo 4.1**'in devamı

| Bal kodları | Alt numaralandırma | Bölge                             | Rakım |
|-------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 29          | T13                | Kayabaşı köyü                     | 300m  |
| 30          | T14                | Hamamlı köyü                      | 120m  |
| 31          | E1                 | Veysel köyü                       | 115m  |
| 32          | E2                 | Balıfakı köyü                     | 200m  |
| 33          | E3                 | Balıfakı köyü FINDIK              | 53m   |
| 34          | E4                 | Ahmet Muhip Dıranas köyü          | 304m  |
| 35          | E5                 | Balıfaki köyü Hamzaoğlu Mah       | 53m   |
| 36          | E6                 | Mesciddüzü köyü karaköy mahallesi | 200m  |
| 37          | E7                 | Kınık MahallesiBülbüllükümeevleri | 325m  |
| 38          | E8                 | Hacılı köyü                       | 764m  |
| 39          | E9                 | İncirpınar köyü çiçek balı        | 90m   |
| 40          | E10                | Gökçebel köyü                     | 550m  |
| 41          | E11                | Kirazlık                          | 250m  |
| 42          | E12                | Değirmencili                      | -     |
| 43          | E13                | Kırıkömer Mah                     | 250m  |

## **4.2. Kimyasallar ve Cihazlar**

### **4.2.1. Kullanılan Ticari Antibiyotikler**

Çalışmamızda 2 adet Gram-pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Bacillus cereus* ATCC 7064), 2 adet Gram-negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 11293 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve 2 adet mantar türü (*Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* 22019) kullanılmıştır. Bunların hepsi Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan saf kültür olarak elde edilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada, kullanılan ticari antibiyotikler DA-2 (clindamycin), PB-250 (Polymyxin B), C-10 (chloramphenicol), TE-30 (tetracycline), E-15 (erythromycin) ve Cyc (cycloheximide)'dir. Bu antibiyotikler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili olmalarıyla bilinir. Her bir antibiyotik, farklı bir etki spektrumuna ve özelliklere sahiptir. Ticari olarak alınan antibiyotiklerin tamamı Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

### **4.2.2. Kullanılan Cihaz**

Bal örneklerinin absorbanslarının ölçülmesi yardımıyla antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi ve renklerinin sınıflandırılması için UV-VIS spektrofotometresi kullanılmıştır. Kullanılan Thermo Fisher Scientific Genesys 10 Bio(USA) cihazı Şekil 4.1 'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1** Bal numunelerinin absorbans değerlerinin UV-VIS spektrofotometresinde ölçülmesi

#### **4.3. Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi**

##### **4.3.1. Polen analizi**

Günümüzde botanik kökenin belirlenmesi için klasik yaklaşımda fizikokimyasal yöntemler, polen ve melissopalinolojik analizlerle birlikte kullanılır. Bu yaklaşım oldukça zahmetli olduğundan son birkaç yılda IR (kızılötesi) spektroskopisi ve bal uçucularının analizi gibi analitik yöntemler uygulanmakta ve başarılı sonuçlara ulaşılmaktadır (Bogdanov vd., 2004).

Polen analizi (Louveau vd., 1978)'nin önerdiği yönetime uygun olarak aşağıdaki adımlar izlenerek yapılmıştır (Güneş vd., 2016).

- Öncelikle, toplanan bal örneğinden 10 gram alınır ve polenlerin mikroskopik analiz için hazırlanması sağlanır.
- İşlem sırasında, örneğe 18 407 adet bilinen sayıda Lycopodium spor eklenir.

- Lycopodium sporları ile karıştırılmış örnek mikroskop altında incelenir ve polenler ile Lycopodium sporları sayılır.

Örnek olarak, mikroskop altında 2000 polen taneciği ve 1000 Lycopodium sporu saydığımızı varsayalım. Şimdi, ölçülen polen sayısı ve Lycopodium sporu sayısı arasındaki oranı kullanarak, polen konsantrasyonunu hesaplayabiliriz:

Polen konsantrasyonu = (Ölçülen polen sayısı / Ölçülen Lycopodium sporu sayısı) x Eklenen Lycopodium sporu sayısı

$$\text{Polen konsantrasyonu} = (2000 / 1000) \times 10\ 000 = 20\ 000$$

Bu örnekte, örnek içindeki toplam polen konsantrasyonu 20 000 polen taneciği/10g olarak bulunur. Bu yöntem, polen analizinde doğruluk ve hassasiyeti sağlar ve örnekler arasında karşılaştırılabilirlik sağlayarak, bilimsel çalışmalarda güvenilir sonuçlar elde etmeye yardımcı olur.

Bu çalışmada, polen analizi deneylerinde sapma değeri %14,99 olarak belirlenmiştir. Sapma değeri, ölçümlerin belirsizliğini ve örnekler arasındaki doğal varyasyonu temsil eder. Bu değer, belirli bir örneğin polen sayısının alt ve üst sınırlarını tahmin etmek için kullanılabilir. Alt ve üst sınırlar, sapma değerinin toplam polen sayısından çıkarılması ve eklenmesiyle hesaplanır. Son olarak kestane polen yüzdesi sayılan polenlerin yüzde kaçının kestane poleni olduğunu göstermektedir. Bal örnekleri polen konsantrasyonuna göre sınıflandırılarak aşağıdaki kriterlere göre kategorize edebilir (Paredes ve Bryant, 2019).

**Tablo 4.2** Polen sayısına göre bal kategorileri (Paredes ve Bryant, 2019)

| Kategori | Polen Sayısı (tane/10g) |
|----------|-------------------------|
| I        | 20.000'den az           |
| II       | 20.000-100.000          |
| III      | 100.000-500.000         |
| IV       | 500.000-1.000.000       |
| V        | 1.000.000'dan fazla     |

Tablo 4.2'ye göre ballar polen sayılarına göre sınıflandırılmıştır. Bal kategorilerine göre balların genel özellikleri ise şöyledir:

**Kategori I:** Polen sayıları 20.000 tane/10 g'dan az olan ballar. Bu kategori, basınçla filtrelenmiş örnekler, az polen üreten çiçek kaynaklarından elde edilen ballar, kısmen şekerle beslenen arılar tarafından üretilen ballar veya tağşiş edilmiş balları temsil eder. Bal özü örnekleri de genellikle bu kategoriye girer.

**Kategori II:** Polen konsantrasyonu sayıları 20.000-100.000 tane/10 g olan ballar. Bu kategori, dünyada çoğu çiçek kaynağından üretilen balın çoğunu içerir.

**Kategori III:** Polen konsantrasyonu değerleri 100.000 ila 500.000 tane/10 g arasında olan ballar. Bu kategori, yüksek polen üreticisi olan çiçek kaynaklarını temsil eder veya saf polen içeren petek depolama hücrelerinin bir kısmının ekstrakte edilen bala karışmış olabileceğini gösterir.

**Kategori IV:** Polen konsantrasyonları 500.000 ila 1.000.000 tane/10 g arasında olan ballar. Bu kategori, polen açısından son derece zengin birkaç çiçek kaynağından (örneğin *Myosotis sylvatica*, *Cynoglossum officinale*, vb.) üretilen balı gösterir.

**Kategori V:** 1.000.000 tane/10 g'dan fazla polen konsantrasyonları içeren ballar. Bu kategori de polen açısından son derece zengin olan özel çiçek kaynaklarından üretilen balları temsil eder.

#### 4.3.2. Balda renk tayini

Balın renginin belirlenmesinde duyuşal ve analitik yöntemler kullanılmaktadır. Duyuşal değerlendirme subjektif bir değerlendirme olup ballar arası renk farklılıkların az olduğu durumlarda kullanılamaz. Diğler taraftan spektroskopik ölçümlere dayanan Pfund ve Lovinbod yöntemleri objektif ve daha kesin sınıflandırmalar yapılmasını sağlar. Bu araştırmada balların rengi Pfund skalasını kullanarak tayin edilmiştir (Ferreira vd., 2009). Bu yöntemle göre; 50 °C de balların %50'lik (kütle:w/hacim:v) sulu çözeltileri hazırlandı. UV-VIS spektrofotometresinde çözeltilerin 635 nm deki absorbans değerleri ölçüldü.  $Pfund = -38.70 + 371.39 * Abs$  formülüne göre Pfund değerleri belirlendi. Bal renkleri Pfund skalasına göre sınıflandırıldı (Ferreira vd., 2009). Tablo 4.3'e göre, en açık renkli bal "su beyazı" olarak sınıflandırılır ve bu, Pfund ölçümünün 8 mm'den az olduğu durumlarda

geçerlidir. Balın rengi Pfund değerinin artmasıyla değişir; örneğin 9-16 mm arasında "ekstra beyaz", 17-34 mm arasında "beyaz" olarak sınıflandırılır. Daha yüksek Pfund değerleri, balın renk yoğunluğunun arttığını gösterir. 35-50 mm "ekstra açık amber", 51-85 mm "açık amber", 86-114 mm "amber" olarak sınıflandırılır. Pfund ölçümü 114 mm'den daha fazla olan bal ise "koyu amber" olarak sınıflandırılır.

**Tablo 4.3** Pfund skala

| Pfund sayısı (mm) | Bal rengi                            |
|-------------------|--------------------------------------|
| ≤8 mm             | water white : su beyazı              |
| 9–16 mm           | extra white: ekstra beyaz            |
| 17–34 mm          | white: beyaz                         |
| 35–50 mm          | extra light amber: ekstra açık amber |
| 51–85             | light amber: açık amber              |
| 86–114            | amber: amber                         |
| >114 mm           | dark amber: koyu amber               |

#### 4.4. Biyolojik Aktivite Ölçümü

##### 4.4.1. Antimikrobiyal aktivite tayini

Balın antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi için MIC, MBC ve disk kuyucuk yöntemleri kullanılabilir (Karlidag vd., 2021). Bu çalışmada, bal örneklerinin antimikrobiyal aktivitelerinin (mikroorganizmaları öldürme veya büyümelerini engelleme yeteneği) değerlendirilmesi amacıyla, geniş bir yelpazeyi temsil etmesi ve antimikrobiyal aktiviteye karşı duyarlılıkları nedeniyle 2 adet Gram-pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Bacillus cereus* ATCC 7064), 2 adet Gram-negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 11293 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve 2 adet mantar türü (*Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* 22019) seçilmiştir.

Bu mikroorganizmaların her biri, belirli özelliklerine ve yapılarına göre sınıflandırılır. Gram-pozitif bakteriler, hücre duvarlarında daha kalın bir peptidoglikan tabakasına

sahipken, Gram-negatif bakterilerin hücre duvarları daha ince bir peptidoglikan tabakası ve dış membrana (lipopolisakkarit tabakası) sahiptir. Mantarlar ise, bakterilerden farklı bir mikroorganizma grubudur ve genellikle maya ve küf şeklinde bulunur (Kleanthous ve Armitage, 2015).

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, balın antimikrobiyal etkisine farklı derecelerde yanıt verebilirler. Balın antimikrobiyal etkisi genellikle gram pozitif bakteriler üzerinde daha belirgin olabilir. Bir başka şekilde ifade edecek olursak; Gram negatif bakteriler, gram pozitiflere kıyasla daha dirençli olabilirler. Bunun nedeni, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarının daha kompleks bir yapıya sahip olmasıdır. Gram negatif bakteriler, ince bir peptidoglikan tabakasına ve dış membrana (lipopolisakkarit tabakası) sahiptir. Bu yapılar, bazı doğal antimikrobiyal bileşiklerin veya asidik pH'nın gram negatif bakterilere etkisini azaltabilir (Johnston vd., 2018).

#### **4.4.1.1. Bal ve mikroorganizmaların hazırlanması**

**Bal örneklerinin hazırlanması:** Phosphate-Buffered Saline(PBS) 750 µl ve her bal örneğinden de 750 µl alınarak 1,5 ml'lik ependorf tüplerinde karışım hazırlandı. Analizden önce örnekler +4°C saklandı.

**Mikroorganizmaların hazırlanması:** -80 °C saklanan gliserol stoklarındaki bakteriler çıkarıldı. Bakterilerin canlanmalarını sağlamak için, 150 µl'lik bakteri kültürü, taze olarak hazırlanmış Mueller Hinton Broth besiyerine eklenmiştir. Bakterilerin gelişmesi için 37 °C 24 saat boyunca inkübatöre bırakıldılar. Benzer şekilde mantarların gelişmesi için 150 µl'lik mantar kültürü, taze olarak hazırlanmış Sabour dextrose Broth besiyerine eklenmiştir. Mantarların gelişmesi için 28 °C 24 saat boyunca inkübatöre bırakıldılar. Daha sonra mikroorganizma kültürleri, McFarland skalasına göre hazırlandı (1,2 x 10<sup>8</sup> cfu/ml). Bu hazırlık, 2 ml PBS'ye 100 mikrolitre bakteri ekleyerek yapıldı.

#### **4.4.1.2. Disk kuyucuk yöntemi**

Balların antimikrobiyal aktivite tayini için literatürde "Disk Difüzyon (Kuyu Difüzyon) Testi" veya "Agar Difüzyon Testi" olarak bilinen yöntem kullanıldı (Bauer 1966). Bu yöntem, antimikrobiyal maddelerin (örneğin, antibiyotikler veya burada olduğu gibi bal) etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Disk Difüzyon Testi, mikroorganizmaların büyümesini engelleyen bir bileşiğin varlığını belirlemek ve etkili olduğu konsantrasyonunu ölçmek için kullanılır.

Bakteri ve mantar mikroorganizmalarına karşı bal örneklerinin antimikrobiyal etkisini test etmek için yapılan deney adımları aşağıda verilmiştir.

- Bakteriler için, daha önceden hazırlanmış olan MHA (Mueller-Hinton Agar) besiyerlerine; mantarlar için ise SDA (Sabouraud Dextrose Agar) besiyerlerine, steril koşullar altında 6 mm çapında delikler açıldı.
- McFarland skalasına göre hazırlanan mikroorganizmalar, eküvyon çubukları (bir tür steril sürüntü çubuğu) kullanılarak bu besiyerlerine yayıldı.
- Yayılan mikroorganizmaların kuruması için oda sıcaklığında yaklaşık 15 dakika bekletildi.
- Daha sonra, her bir deliğin içine PBS ile 1/1 oranında seyreltilmiş 100 mikrolitre bal örneği eklendi.
- Bakteri örnekleri 37°C'de, mantar örnekleri ise 28°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında, her bir deliğin çevresinde oluşan boşluklar (mikroorganizmaların büyümediği alanlar) milimetrik cetvelle ölçüldü ve sonuçlar kaydedildi. Şekil 4.2'de bazı bal numunelerinin *S.aureus*'a karşı gösterdikleri aktivite çapları görülmektedir.
- Negatif kontrol olarak PBS kullanıldı.



**Şekil 4.2** Bazı bal numunelerinin disk kuyucuk yöntemi ile *S.aureus*'a karşı gösterdikleri aktivite çapları (Tabak, 2022)

#### **4.4.1.3. Minimum inhibitör konsantrasyon ölçümü**

Bal örneklerinin antimikrobiyal etkisini ölçmek için Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBC) değerlerini belirlemek amacıyla yapılan deney aşağıda verilmiştir. Deney (Sherlock vd., 2010) tarafından açıklanan yöntem kullanılarak yapılmıştır.

- Bakteriler için Müller Hinton Besiyeri (MHB) ve mantarlar için Sabourt Dekstroz Besiyeri (SDB) hazırlanarak 1 ml'lik tüplere kondu. Tüpler otoklavda steril hale getirildi (121°C, 15 dk).
- Hazırlanan 1. Tüpe 1ml bal eklendi. 2. Tüpe 1. Tüpten alınan 1ml karışım eklendi. Bu işlem sırasıyla diğer tüplere de uygulandı. Sonuç olarak;

1.tüp:0,5ml

2.tüp:0.25ml

3.tüp:0,125ml

4.tüp:0,0625ml

5.tüp:0,0312ml bal

içeren seri dilüsyonları hazırlandı.

- Tüm tüplere, McFarland skalasına göre hazırlanan 1 ml mikroorganizma kültürü eklendi.

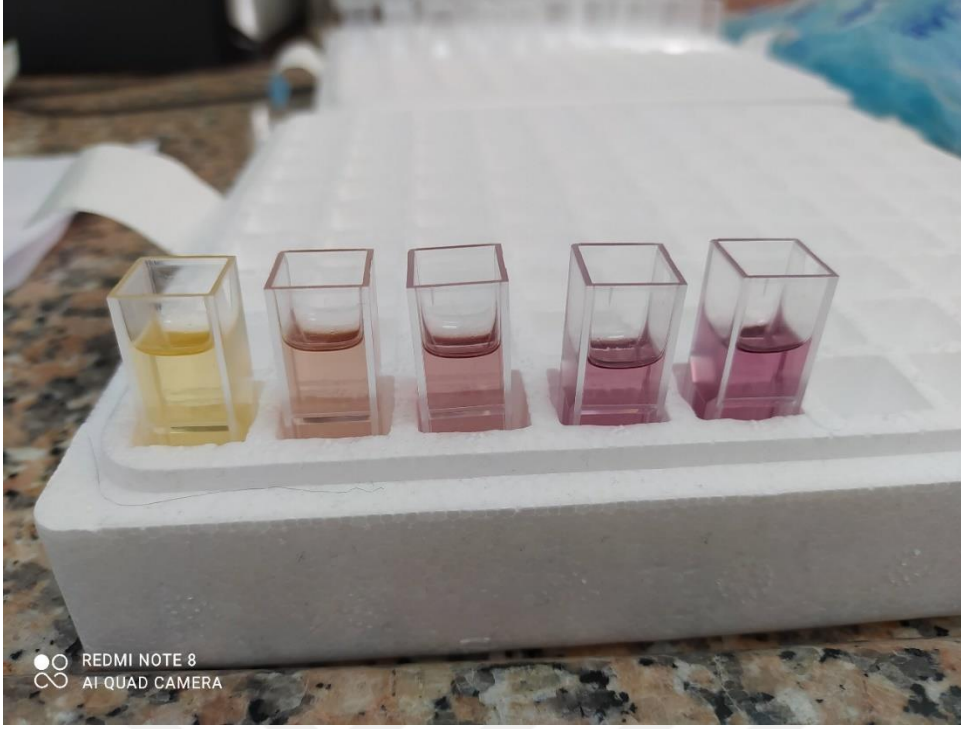
- Bakteri eklenen tüpler 37°C'de, mantar eklenen tüpler ise 28°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon süresi sonunda, her bir tüpte gelişim veya bulanıklık gözlenmediği dilüsyonlar MIC değeri olarak kaydedildi.
- MBC analizi için, MIC değerine denk gelen dilüsyondan alınan örnekler steril MHA veya SDA içeren petri kaplarına inoküle edildi ve 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda sonuçlar şöyle yorumlandı:
  - Petri kaplarında hiç üreme yoksa, bakterisidal etki var demektir.
  - Petri kaplarında az üreme varsa, bakteriyostatik etki var demektir.
  - Petri kaplarında çok fazla üreme varsa, antimikrobiyal etki yok demektir.

#### **4.4.2. Antioksidan aktivite ölçümü**

##### **4.4.2.1. DPPH yöntemi**

Bal örneklerinin serbest radikal temizleme analizi (Sharma ve Kumar, 2011) önerdiği yöntem ile yapıldı. Bu yöntemde 517 nm'de maksimum absorbans oluşturan mor renkli sentetik bir radikal olan DPPH (1,1- difenil-2-pikrilhidrazil) kullanıldı. Bu radikal, elektron eksikliği nedeniyle yüksek absorbans değerine sahiptir. Antioksidan içeren bir örnekleme çözeltisi hazırlandığında, DPPH radikali bu antioksidanlarla reaksiyona girer. Bu indirgeme reaksiyonu sırasında antioksidanlar, DPPH radikale hidrojen atomu transfer eder. Bu hidrojen atomu, DPPH radikalindeki elektron eksikliğini giderir ve radikali stabil hale getirir. Bu reaksiyon sonucunda, DPPH radikalinin renkli mor formu reaksiyona girerek renksizleşir veya soluklaşır. Renk kaybı, DPPH radikalindeki absorbansın azalması anlamına gelir ve antioksidan aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Elde edilen absorbans düşüşü, örnekteki antioksidan aktivitesinin miktarını yansıtır ve DPPH ile etkileşen antioksidan bileşiklerin miktarını ölçmek için kullanılır.

Şekil 4.3'te farklı konsantrasyonlarda DPPH ve bal çözeltisi örnekleri görülmektedir.



**Şekil 4.3** DPPH yöntemi ile dalga boyu ölçülen bir bal numunesi

Balın serbest radikal süpürme aktivitesini belirlemek için, her bir bal örneğinin IC50 değeri hesaplandı. IC50 değeri, radikal miktarını yarıya indiren bal numune konsantrasyonudur. IC50 değerinin bulunması için her bir balın 5 farklı konsantrasyonunda çalışıldı. Bal ile etanol karıştırılarak farklı konsantrasyonlarda çözeltiler oluşturuldu.

- 1.konsantrasyon 0,1
- 2.konsantrasyon 0,05
- 3.konsantrasyon 0,025
- 4.konsantrasyon 0,0125
- 5. konsantrasyon 0,00625

Her konsantrasyondan 1 ml etanol çözeltisi 4 ml DPPH-etanol çözeltisi (0,1 mM) ile karıştırılmıştır. Otuz dakika karanlık ortamda bekledikten sonra 494 nm'deki absorbans değerleri UV Spektrofotometride ölçüldü. Standart antioksidan olarak askorbik asit kullanıldı. Bileşik veya standart içermeyen etanol negatif kontrol olarak kullanıldı. Testler üç kez tekrar edildi. DPPH radikali üzerindeki süpürme aktivitesi aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(AB - AS) / AB] \times 100$$

Denklemdaki AB, kontrol reaksiyonunun absorbansı ve AS, bu denklemdaki test karışımının absorbansını ifade ediyor.

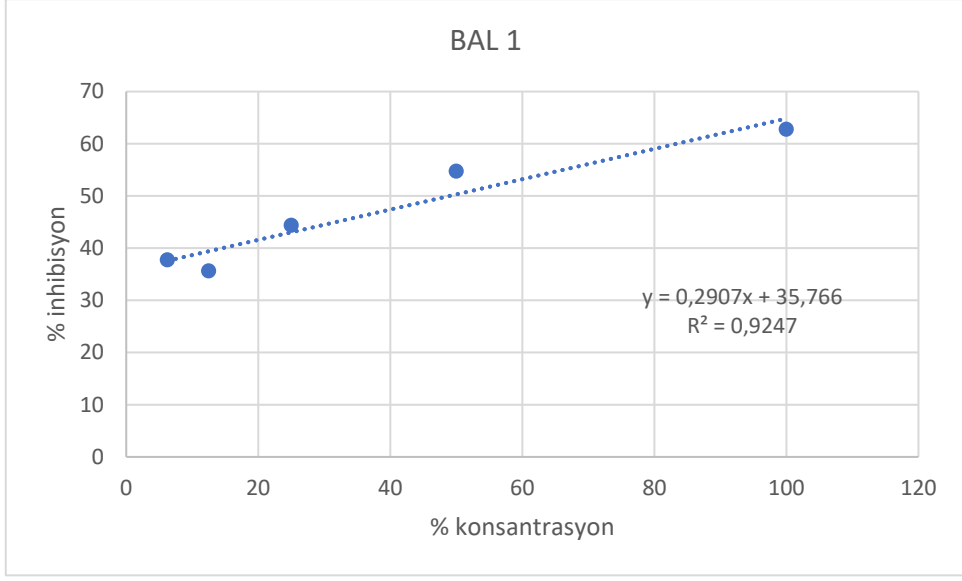
Bu çalışmada AB: Askorbik asitin 494 nm deki absorbans değerini ifade eder ve bu değer 1,1599 olarak denklemden kullanılmıştır. 1 numaralı balın her bir konsantrasyon için ölçülen sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Bu yöntemle göre antioksidan özeliği belirlemek için 5 farklı konsantrasyonda bal çözeltileri hazırlanarak absorbanstaki değişimler belirlendi. Ölçülen bu değerler kullanılarak her bir bal konsantrasyonuna karşılık gelen % inhibisyon değerleri hesaplandı.

**Tablo 4.4** Örnek olarak 1 numaralı bal için ölçüm sonuçları

| BAL1    |         |         |        |      |             |          |
|---------|---------|---------|--------|------|-------------|----------|
|         | A @ 494 | A @ max |        |      |             |          |
|         |         | 1       | A      | kons | %İnhibisyon | IC 50    |
| Örnek 1 | 0,4319  | 489     | 0,4344 | 100  | 62,76403138 | 48,96457 |
| Örnek 2 | 0,5253  | 492     | 0,5259 | 50   | 54,71161307 |          |
| Örnek 3 | 0,6454  | 494     | 0,6454 | 25   | 44,35727218 |          |
| Örnek 4 | 0,747   | 493     | 0,7471 | 12,5 | 35,59789637 |          |
| Örnek 5 | 0,7224  | 494     | 0,7224 | 6,25 | 37,71876886 |          |

Konsantrasyon değerleri ve hesaplanan % inhibisyon değerleri kullanılarak dağılım grafiği oluşturuldu Şekil 4.4. Dağılım grafiğindeki noktalar kullanılarak oluşturulan doğru ve bu doğruya ait denklem ve hata değeri( $R^2$ ) her bir bal için oluşturuldu. Son olarak serbest radikalın konsantrasyonunu yarıya düşürmek için gereken bal konsantrasyonunu ifade eden IC50 (mg/ml) değeri, elde edilen denklemden y değerine 50 verilip karşılık gelen x değerleri hesaplanarak bulundu.



**Şekil 4.4** Örnek olarak 1 numaralı bal için doğrusal denklem grafiği

## 5. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 5.1. Balın Fizikokimyasal Özellikleri

#### 5.1.1. Polen analizi

Nektarın botanik kökeni, balın hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerini belirgin bir şekilde etkiler. Bu etkileşim, bitkinin büyüdüğü coğrafya, iklim koşulları, çiçeklenme ve hasat dönemleri gibi faktörlerle daha da karmaşık hale gelebilir. Çalışmamızda incelediğimiz bal numunelerinin, polen analizleri gerçekleştirilerek, ne oranda kestane ağacı poleni içerdiği belirlendi. Bu analizler sonucunda, bal numunelerinin büyük bir kısmının yoğunlukla kestane ağacı poleni (*Castanea sativa*) içerdiği ve bu oranın, Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'nin belirlediği minimum polen içeriği (unifloral ballar için en az %70) standardını karşıladığı görülmüştür. Bu sonuçlar, incelenen bal numunelerinin biri (E9) hariç tamamının botanik kökeninin *Castanea sativa*, yani kestane ağacı poleni olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte Alissandrakis vd., (2011) Yunan Gıda Kanunu'na göre, tek çiçekli kestane ballarının en az %87 oranında kestane poleni içermesi gerektiği bilgisini paylaşmışlardır. Bu sınır değere göre T6, T9, T8 ve E9 kodlu ballar, kestane balı polen sınır değerinin dışında kalmışlardır.

Literatürde Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'nde belirtilen sınır değerlere benzer sonuçlar vardır. Rodríguez ve arkadaşları, *Castanea sativa* polenlerinin polen yüzdelerinin %70,4'ü ile %90,2'si arasında bir aralıkta bulunduğunu tespit etmiştir (Rodríguez-Flores vd., 2016). Alissandrakis ve arkadaşları kestane balının polen yüzdelerinin %89-95'i olduğunu bildirmiştir (Alissandrakis vd., 2011). Yang ve arkadaşları örneklerin %82,47-98,04 oranında kestane poleni içerdiğini bulmuşlardır (Yang vd., 2012).

Kestane poleni yüzdesi hesaplanan balların, 10gr balda bulunan polen konsantrasyonuna dayalı olarak Paredes ve Bryant (2019) tarafından belirlenen kategorilere yerleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Polen konsantrasyonları çok fazla değişkenlik gösterdiğinden literatürde bu kategorilerin kullanılması tavsiye edilmiştir.

DeneySEL veriler, Tablo 5.1'de polen konsantrasyonuna göre en yüksek baldan en düşük bala göre sıralanmıştır. Çalışmamızda analiz sonucu belirlenen 42 kestane bal numunesinin dağılımı şu şekildedir: %4,76'sı son derece polen zengini Kategori 4'te; %35,71'i yüksek polenli Kategori 3'te; en geniş oran olan %52,38 ile Kategori 2'de, çoğu

çiçek kaynağından elde edilen balları temsil ederken; %7,15 ile en az polen içeren Kategori 1'de yer aldı.

Tabloda sunulan verilere göre, T6 ve A11 numuneli balların polen konsantrasyonları, polen açısından son derece zengin olan Kategori 4 kriterlerini karşılamaktadır. T6 numuneli bal, 10 gram başına yaklaşık 638 686 polen tanesi, A11 numuneli bal ise 10 gram başına yaklaşık 603 269 polen tanesi içermektedir. Özellikle, kestane poleni oranlarına bakıldığında, T6 numunesi %76,9 ve A11 numunesi %98,79 oranında kestane poleni içermektedir. Bu durum, her iki balın da kestane ağacının çiçeklenme döneminde ve/veya kestane ağaçlarına yakın bir yerde bulunan arı kovanlarından toplandığı şeklinde yorumlanabilir. E9 kodlu 39 numaralı bal örneği, bu genel bulguların aksine, oldukça düşük bir toplam polen sayısı (9204) ile karakterize edilmiştir. Bu örnekte, yüksek nektar ve polen verimine sahip dominant bitki türü olan *Castanea sativa*'nın (kestane) polen oranı %56,83 olarak belirlenmiştir. Bu, E9 örneğinin, baskın tür olan kestane yerine bölge florasındaki diğer çiçek türlerinin polenlerini daha çok temsil ettiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, bir bal örneğinin polen içeriğinin, sadece dominant bitki türüne değil, aynı zamanda çevresel floranın genişliğine ve çeşitliliğine de bağlı olduğunu vurgulamaktadır. İncelenen bal örneklerinin çoğunda *Castanea sativa*'nın (kestane) baskın polen türü olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, toplam polen sayısı ve içerik analizlerine dayanarak, çalışmamızdaki bal örneklerinin büyük bir bölümünün kaynak olarak kestane ağacı çiçeklerine işaret ettiğini doğrular niteliktedir. Dolayısıyla, bu örneklerin kaliteli kestane balı olarak tanımlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

(Özkök ve Bayram, 2021) yaptıkları çalışmada Zonguldak yöresinden toplanan 9 balın polen analizlerini yapmışlardır. Buna göre 6 balın kestane balı olduğu tespit edilmiştir. Bu 6 balın %16'sı Kategori 4, %50'si Kategori 3 ve %34'ü Kategori 2'de yer almaktadır (Özkök ve Bayram, 2021). Çalışma sonuçları elde ettiğimiz verilerden daha iyi olmakla beraber, örnekleme sayılarının azlığı doğru bir karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

**Tablo 5.1** Kestane balı örneklerinin polen konsantrasyonları ve kategorilendirilmesi (Tabak, 2022 ve Avsar vd., 2023)

| Numune | Sayılan Polen sayısı | Lycopodium sporu sayısı | Polen Konsantrasyonu (10gr bal) | Sapma(%14.99) | Alt sınır | Üst sınır | Kestane Polen Yüzdesi | Kategori   |
|--------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------------------|------------|
| T6     | 5170                 | 149                     | 638686                          | 95802         | 542884    | 734488    | 76,9                  | Kategori 4 |
| A11    | 3769                 | 115                     | 603269                          | 90490         | 512780    | 693759    | 98,79                 | Kategori 4 |
| T10    | 2893                 | 128                     | 416027                          | 62404         | 353623    | 478431    | 94,4                  | Kategori 3 |
| E13    | 1936                 | 136                     | 262029                          | 39304         | 222725    | 301333    | 95,25                 | Kategori 3 |
| A5     | 4073                 | 288                     | 260318                          | 39048         | 221271    | 299366    | 95,1                  | Kategori 3 |
| T1     | 5487                 | 423                     | 238769                          | 35815         | 202954    | 274584    | 95,07                 | Kategori 3 |
| T12    | 1528                 | 121                     | 232445                          | 34867         | 197579    | 267312    | 96                    | Kategori 3 |
| T3     | 2795                 | 230                     | 223685                          | 33553         | 190133    | 257238    | 96,2                  | Kategori 3 |
| E12    | 1294                 | 113                     | 210785                          | 31617         | 179167    | 242402    | 92,25                 | Kategori 3 |
| T4     | 4554                 | 436                     | 192260                          | 28839         | 163421    | 221099    | 97,6                  | Kategori 3 |
| T14    | 1875                 | 230                     | 150057                          | 22508         | 127549    | 172565    | 87,55                 | Kategori 3 |
| E10    | 2127                 | 322                     | 121589                          | 18238         | 103351    | 139827    | 99                    | Kategori 3 |
| A15    | 744                  | 115                     | 119085                          | 17863         | 101223    | 136948    | 96,7                  | Kategori 3 |
| A1     | 1051                 | 164                     | 117962                          | 17694         | 100268    | 135656    | 98,13                 | Kategori 3 |
| A10    | 335                  | 54                      | 114192                          | 17129         | 97063     | 131320    | 97,5                  | Kategori 3 |
| E3     | 836                  | 135                     | 113987                          | 17098         | 96889     | 131085    | 92,62                 | Kategori 3 |
| A2     | 803                  | 135                     | 109488                          | 16423         | 93065     | 125911    | 96,65                 | Kategori 3 |
| A3     | 1379                 | 267                     | 95068                           | 14260         | 80808     | 109329    | 97                    | Kategori 2 |
| E6     | 669                  | 131                     | 94002                           | 14100         | 79902     | 108102    | 95                    | Kategori 2 |
| T5     | 921                  | 207                     | 81898                           | 12285         | 69613     | 94182     | 90,34                 | Kategori 2 |
| T9     | 224                  | 53                      | 77796                           | 11669         | 66126     | 89465     | 80,7                  | Kategori 2 |

**Tablo 5.1**'in devamı

| Numune | Sayılan Polen sayısı | Lycopodium sporu sayısı | Polen Konsantrasyonu (10gr bal) | Sapma(%14.99) | Alt sınırı | Üst sınırı | Kestane Polen Yüzdesi | Kategorisi |
|--------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|------------|------------|-----------------------|------------|
| E8     | 390                  | 94                      | 76369                           | 11455         | 64914      | 87825      | 98,08                 | Kategori 2 |
| A4     | 604                  | 146                     | 76150                           | 11422         | 64727      | 87572      | 98,8                  | Kategori 2 |
| A14    | 516                  | 130                     | 73062                           | 10959         | 62102      | 84021      | 90,3                  | Kategori 2 |
| T13    | 298                  | 79                      | 69434                           | 10415         | 59019      | 79849      | 96,3                  | Kategori 2 |
| A16    | 576                  | 162                     | 65447                           | 9817          | 55630      | 75264      | 98,91                 | Kategori 2 |
| A6     | 550                  | 175                     | 57851                           | 8678          | 49173      | 66528      | 90,14                 | Kategori 2 |
| A7     | 260                  | 85                      | 56304                           | 8446          | 47858      | 64749      | 95,62                 | Kategori 2 |
| T11    | 516                  | 179                     | 53062                           | 7959          | 45102      | 61021      | 96,9                  | Kategori 2 |
| A8     | 239                  | 91                      | 48344                           | 7252          | 41092      | 55595      | 87,9                  | Kategori 2 |
| A13    | 326                  | 128                     | 46880                           | 7032          | 39848      | 53912      | 98                    | Kategori 2 |
| A12    | 432                  | 193                     | 41201                           | 6180          | 35021      | 47381      | 87,8                  | Kategori 2 |
| T7     | 699                  | 332                     | 38754                           | 5813          | 32941      | 44568      | 96,3                  | Kategori 2 |
| E1     | 344                  | 166                     | 38145                           | 5722          | 32423      | 43866      | 92                    | Kategori 2 |
| T8     | 261                  | 131                     | 36673                           | 5501          | 31173      | 42174      | 85,3                  | Kategori 2 |
| A9     | 197                  | 105                     | 34535                           | 5180          | 29355      | 39715      | 91,99                 | Kategori 2 |
| E11    | 213                  | 121                     | 32402                           | 4860          | 27542      | 37263      | 95,77                 | Kategori 2 |
| E4     | 230                  | 173                     | 24472                           | 3671          | 20801      | 28142      | 98,45                 | Kategori 2 |
| E7     | 138                  | 111                     | 22884                           | 3433          | 19452      | 26317      | 96,55                 | Kategori 2 |
| T2     | 341                  | 315                     | 19926                           | 2989          | 16937      | 22915      | 92,38                 | Kategori 1 |
| E2     | 104                  | 104                     | 18407                           | 2761          | 15646      | 21168      | 91,08                 | Kategori 1 |
| E5     | 127                  | 205                     | 11403                           | 1710          | 9693       | 13114      | 91,4                  | Kategori 1 |
| E9     | 57                   | 114                     | 9204                            | 1381          | 7823       | 10584      | 56,83                 | Kategori 1 |

### 5.1.2. Renk tayini

Balın rengi nektar ve polen içeriğine göre değişebilir. Balın rengi, çiçeklerden toplanan nektar ve polenin kimyasal bileşimine bağlıdır. Bu bileşenler arasında karotenler (sarı, turuncu ve kırmızı pigmentler), antosiyaninler (mor, mavi ve kırmızı pigmentler), klorofil (yeşil pigment) ve polifenoller/flavonoidler (bitkilerde bulunan kimyasal bileşikler) bulunur. Bu bileşiklerin her biri belirli bir dalga boyunda ışığı emer ve yansıtır, bu da balın belirli bir rengi olmasını sağlar (González-Miret vd., 2005).

Dünya çapında farklı çiçek kaynaklarından elde edilen, bilinen yaklaşık 320 farklı bal türü vardır. Her bir bal türünün tadı, rengi ve kokusu, arının onu yapmak için kullandığı çiçeklere ve bitkilere bağlıdır (Eteraf-Oskouei ve Najafi, 2021). Balın rengi antioksidan ve antibakteriyel özelliklerinin de bir göstergesi olabilir (Farkas vd., 2022). Daha koyu bal çeşitlerinin genellikle daha açık çeşitlere kıyasla daha yüksek antioksidan ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Ahmed, 2018).

Bu araştırmada balların rengi Pfund skalasını kullanarak tayin edilmiştir (Ferreira vd., 2009). Bu skalaya göre ballar; Phund sayısı:  $\leq 8$  mm ise bal rengi su beyazı (water white); 9–16 mm ise ekstra beyaz (extra white): 17-34 mm ise beyaz (white): 35-50 mm ise ekstra açık amber: 51-85 mm ise açık amber: 86–114 mm ise amber ve  $>114$  mm ise koyu amber olarak sınıflandırılır.

Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz deneysel ölçümlerde Pfund değerleri 34mm ile 123mm arasında değişmektedir. Bu değerlere göre atanan renkler Tablo 5.2’de verilmiştir. Buna göre 17, 24,30 numaralı toplam üç bal çeşidi beyaz renkli; 15 numaralı bir bal çeşidi koyu amber; 4, 20, 25, 26 numaralı toplam dört bal çeşidi çok açık amber rengi; 1, 7, 12, 21, 28, 33, 36, 40, 42 numaralı toplam dokuz bal çeşidi amber rengi ve 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 22, 23, 27, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 41, 43 numaralı toplam yirmi altı bal çeşidi açık amber renkli olarak sınıflandırılmıştır.

Literatürde, (Al-Farsi vd., 2018) tarafından yapılan çalışmada Umman’da üretilen Acacia tortilis yerel adı ile Sümer balı ve Ziziphus spina yerel adı ile Sidr çiçek ballarının renkleri Pfund skalasına göre belirlenmiştir. Sümer örnekleri 129,8 ile 336,2 mm arasında değişmektedir ve bu değer tüm Sümer örnekleri için koyu kehribar rengine eşdeğerdir. Sidr balı 87,8 ile 135,1 mm arasında değişmekte olup kehribar ile koyu kehribar arasındaki rengi temsil ederken, multiflora balı 65,5 ile 180,5 mm arasında değişmekte

olup açık kehribar ile koyu kehribar arasındaki rengi temsil etmektedir. Sümer (*Acacia tortilis*) ve Sidr (*Ziziphus spina*) balı Sinop kestane balına kıyasla daha koyu renkli bir baldır. Diğer taraftan (Moniruzzaman vd., 2013) Malezya Akasyası için 82 ile 150 arasında değişen daha düşük renk değerleri bildirmiştir. Sinop kestane balının rengi, 31 ila 198 mm arasında değişen Cezayir balı (Rebiai ve Lanez, 2014), 31 ila 166 mm arasında değişen Brezilya balı (Pontis vd., 2014) ve 40,7 ila 140 mm arasında değişen Arjantin balı (Cabrera vd., 2017) için bildirilen değerlere benzerdir.

Tüketiciler genellikle balın rengini kalitesinin bir göstergesi olarak görmeyip, diğer faktörlere (örneğin, marka, fiyat, organik veya yerel olup olmadığı vb.) daha çok önem verebilirler. Uluslararası pazarlar belirli bal renkleri talep etmektedir; örneğin, Avrupa güçlü aromalara sahip daha koyu renkli balları tercih ederken, Kuzey Amerika'da daha az yoğun aromaya sahip açık renkli ballar tercih edilmektedir (Soria vd., 2004). Her balın rengi, ürünün botanik ve coğrafi kökenine bağlı olan karotenoidler ve flavonoidler gibi pigmentlerden kaynaklanmaktadır (Beretta vd., 2005). Yaşlanma ve depolama koşulları da renk yoğunluğunu etkileyebilir. Balın rengi ve kıvamı aynı zamanda su, sakkarit ve polen içeriğine de bağlıdır (Bertoncelj vd., 2007). Çeşitli çalışmalar koyu renkli balların açık renkli ballara göre daha yüksek fenolik içerik ve antioksidan değerlerine sahip olduğunu göstermektedir (Ferreira vd., 2009, Alvarez-Suarez vd., 2010, Perna vd., 2013, Cabrera vd., 2017).

**Tablo 5.2** Balların renk ölçüm değerleri (Tabak, 2022)

| Ballar | abs   | Pfund    | Renk              |
|--------|-------|----------|-------------------|
| 1      | 0,338 | 86,82982 | amber             |
| 2      | 0,307 | 75,31673 | açık amber        |
| 3      | 0,305 | 74,57395 | açık amber        |
| 4      | 0,228 | 45,97692 | ekstra açık amber |
| 5      | 0,266 | 60,08974 | açık amber        |
| 6      | 0,267 | 60,46113 | açık amber        |
| 7      | 0,382 | 103,171  | amber             |
| 8      | 0,331 | 84,23009 | açık amber        |
| 9      | 0,247 | 53,03333 | açık amber        |
| 10     | 0,27  | 61,5753  | açık amber        |

**Tablo 5.2'nin devamı**

| <b>Ballar</b> | <b>abs</b> | <b>Pfund</b> | <b>Renk</b>       |
|---------------|------------|--------------|-------------------|
| 11            | 0,33       | 83,8587      | açık amber        |
| 12            | 0,4        | 109,856      | amber             |
| 13            | 0,258      | 57,11862     | açık amber        |
| 14            | 0,256      | 56,37584     | açık amber        |
| 15            | 0,438      | 123,9688     | koyu amber        |
| 16            | 0,315      | 78,28785     | açık amber        |
| 17            | 0,197      | 34,46383     | beyaz             |
| 18            | 0,3        | 72,717       | açık amber        |
| 19            | 0,259      | 57,49001     | açık amber        |
| 20            | 0,241      | 50,80499     | ekstra açık amber |
| 21            | 0,37       | 98,7143      | amber             |
| 22            | 0,327      | 82,74453     | açık amber        |
| 23            | 0,242      | 51,17638     | açık amber        |
| 24            | 0,161      | 21,09379     | beyaz             |
| 25            | 0,206      | 37,80634     | ekstra açık amber |
| 26            | 0,235      | 48,57665     | ekstra açık amber |
| 27            | 0,283      | 66,40337     | açık amber        |
| 28            | 0,384      | 103,9138     | amber             |
| 29            | 0,317      | 79,03063     | açık amber        |
| 30            | 0,16       | 20,7224      | beyaz             |
| 31            | 0,244      | 51,91916     | açık amber        |
| 32            | 0,331      | 84,23009     | açık amber        |
| 33            | 0,4        | 109,856      | amber             |
| 34            | 0,292      | 69,74588     | açık amber        |
| 35            | 0,284      | 66,77476     | açık amber        |
| 36            | 0,362      | 95,74318     | amber             |
| 37            | 0,263      | 58,97557     | açık amber        |
| 38            | 0,292      | 69,74588     | açık amber        |
| 39            | 0,326      | 82,37314     | açık amber        |
| 40            | 0,336      | 86,08704     | amber             |
| 41            | 0,282      | 66,03198     | açık amber        |
| 42            | 0,34       | 87,5726      | amber             |
| 43            | 0,315      | 78,28785     | açık amber        |

## 5.2. Biyolojik Aktivite Özellikleri

### 5.2.1. Balın antimikrobiyal özellikleri

Araştırmamızda bal numunelerinin antibakteriyel özellikleri, Agar well difüzyon yöntemi ile Minimal İnhibitör Konsantrasyonları (MIC) ve Minimal Bakterisidal Konsantrasyonları (MBC) tekniklerini kullanarak kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir.

#### 5.2.1.1. Agar well difüzyon yöntemi ile belirlenen bal antimikrobiyal sonuçları

Bu çalışmada, 43 farklı bal örneği üzerinde çeşitli bakteri türleri karşısındaki antimikrobiyal etkinlikleri test edildi. Her bir bal örneği üzerindeki antimikrobiyal etkinlik, bu bakteri türlerine karşı inhibisyon zon çapı (milimetre cinsinden) olarak ölçüldü. Ölçüm sonuçları, her bir bal örneği için, Tablo 5.3'te sunulmuştur. *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* mantarları ve *B. cereus* bakterisine karşı bal örneklerinin hiçbirinde antimikrobiyal aktivite saptanmamıştır. Balların etki göstermediği bakteri ve mantar türleri tabloya dahil edilmemiştir. Tabloya göre aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

- Bal örnekleri arasında *Staphylococcus aureus* ATCC 6538'e karşı değişken antimikrobiyal etkiler gözlemlendi. 1 numaralı bal en yüksek etkiye sahipken ( $20 \pm 0.61$  mm inhibisyon zonu), 4, 5, 12, 16, 17, 18, 20 ve 24 numaralı ballarda hiçbir etki gözlenmedi.
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı bal örneklerinin çoğunda etki gözlenmedi. Sadece 32 ve 33 numaralı ballarda sırasıyla  $7 \pm 0.1$  mm ve  $8 \pm 0.32$  mm çok düşük inhibisyon zonu oluştuğu gözlemlendi.
- *Escherichia coli* ATCC 11293'e karşı bal örneklerinin etkisi daha düşük oldu. En yüksek inhibisyon zonu, 22 numaralı balda ( $10 \pm 0.2$  mm) görüldü. Birçok bal örneği bu bakteriye karşı etkisizdi.
- Örnekler arasında antimikrobiyal etki açısından büyük farklılıklar olduğu görüldü. Bazı bal örnekleri, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı güçlü antimikrobiyal etkiye sahipken, diğerleri etkisizdi.
- Aynı yükseklikte (700mt) üretilen 8,12 ve 14 numaralı balların *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkisinin farklılık gösterdiği tespit edildi. Ayrıca bu balların tamamının *E. coli* ye karşı etkisiz olduğu tespit edildi. Aynı (600mt) yükseklikte üretilen 1 ve 15 numaralı balların *S. aureus*'a karşı aktivitelerinin sırasıyla  $20 \pm 0.61$  ve  $12 \pm 0,43$  olarak birbirinden oldukça farklı olduğu tespit edildi. 1 numaralı

balın *E. coli*'ye karşı  $8 \pm 0.25$ mm aktivite gösterdiği 15 numaralı balın ise aktivite göstermediği saptandı. Bu sonuçlara bakarak Balların üretildiği yükseklik ve antimikrobiyal aktiviteleri arasında ilişkinin olduğu düşünülmemektedir.

**Tablo 5.3** Agar kuyu difüzyon yöntemi ile belirlenen biyolojik aktivite (Tabak, 2022)

| Bal Örnekleri | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Escherichia coli</i> ATCC 11293 | Samp le | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Escherichia coli</i> ATCC 11293 |
|---------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| 1             | $20 \pm 0,61$                          | -                                        | $8 \pm 0,25$                       | 26      | $11 \pm 0,23$                          | -                                        | -                                  |
| 2             | $10 \pm 0,25$                          | -                                        | -                                  | 27      | $16 \pm 0,49$                          | -                                        | -                                  |
| 3             | $12 \pm 0,1$                           | -                                        | -                                  | 28      | $18 \pm 0,25$                          | -                                        | -                                  |
| 4             | -                                      | -                                        | -                                  | 29      | $18 \pm 0,61$                          | -                                        | -                                  |
| 5             | -                                      | -                                        | -                                  | 30      | $12 \pm 0,25$                          | -                                        | -                                  |
| 6             | $15 \pm 0,2$                           | -                                        | -                                  | 31      | $14 \pm 0,32$                          | -                                        | -                                  |
| 7             | $16 \pm 0,64$                          | -                                        | $8 \pm 0,05$                       | 32      | $19 \pm 0,5$                           | $7 \pm 0,1$                              | $7 \pm 0,05$                       |
| 8             | $18 \pm 0,25$                          | -                                        | -                                  | 33      | $18 \pm 0,2$                           | $8 \pm 0,32$                             | $8 \pm 0$                          |
| 9             | $13 \pm 0,36$                          | -                                        | -                                  | 34      | $13 \pm 0,1$                           | -                                        | -                                  |
| 10            | $17 \pm 0,45$                          | -                                        | -                                  | 35      | $16 \pm 0,36$                          | -                                        | $7 \pm 0,05$                       |
| 11            | $15 \pm 0,11$                          | -                                        | $8 \pm 0,15$                       | 36      | $13 \pm 0,35$                          | -                                        | -                                  |
| 12            | -                                      | -                                        | -                                  | 37      | $13 \pm 0,17$                          | -                                        | -                                  |
| 13            | $7 \pm 0,05$                           | -                                        | -                                  | 38      | $11 \pm 0,40$                          | -                                        | -                                  |
| 14            | $11 \pm 0,23$                          | -                                        | -                                  | 39      | $12 \pm 0,45$                          | -                                        | $8 \pm 0,15$                       |
| 15            | $12 \pm 0,43$                          | -                                        | -                                  | 40      | $13 \pm 0,2$                           | -                                        | -                                  |
| 16            | -                                      | -                                        | -                                  | 41      | $15 \pm 0,30$                          | -                                        | -                                  |
| 17            | -                                      | -                                        | -                                  | 42      | $15 \pm 0,6$                           | -                                        | $7 \pm 0,05$                       |
| 18            | -                                      | -                                        | -                                  | 43      | $8 \pm 0,15$                           | -                                        | -                                  |
| 19            | $13 \pm 0,68$                          | -                                        | $7 \pm 0,05$                       | NC      | -                                      | -                                        | -                                  |
| 20            | -                                      | -                                        | $7 \pm 0$                          | DA      | 24                                     | 7                                        | -                                  |

**Tablo 5.3'**ün devamı

| Bal Örnekleri                                                                                                                                                                                     | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Escherichia coli</i> ATCC 11293 | Samp le | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Escherichia coli</i> ATCC 11293 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| 21                                                                                                                                                                                                | 14 ± 0,2                               | -                                        | 8 ± 0,2                            | PB      | -                                      | *                                        | 10                                 |
| 22                                                                                                                                                                                                | 7 ± 0,15                               | -                                        | 10 ± 0,2                           | C       | 21                                     | 20                                       | 25                                 |
| 23                                                                                                                                                                                                | 11 ± 0,35                              | -                                        | -                                  | TE      | 22                                     | 21                                       | -                                  |
| 24                                                                                                                                                                                                | -                                      | -                                        | -                                  | E       | 24                                     | *                                        | *                                  |
| 25                                                                                                                                                                                                | 11 ± 0,28                              | -                                        | 8 ± 0,17                           | Cyc     | *                                      | *                                        | *                                  |
| mm, milimetre; DA-2, clindamycin; PB-250, Polymyxin B; C-10, chloramphenicol; TE-30, tetracycline; E-15, erythromycin; Cyc, cycloheximide; NC, negatif control; (-), etki yok; (*), test edilmedi |                                        |                                          |                                    |         |                                        |                                          |                                    |

Araştırma sonuçları, bal ve test edilen bakteri türüne bağlı olarak değişen seviyelerde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Cooper vd., 1999, Mandal, 2011, Voidarou vd., 2011, Schmidlin vd., 2014, Almasaudi 2021, Zhang vd., 2021). Balın antimikrobiyal aktivitesi, güçlü ozmotik etkisine, düşük pH değerine ve hidrojen peroksit üretme kabiliyetine bağlanmaktadır (Voidarou vd., 2011). Araştırmalar ayrıca *Staphylococcus aureus*'un balın antibakteriyel etkisine karşı oldukça hassas olduğunu göstermektedir (Cooper vd., 1999, Almasaudi, 2021). Bununla birlikte, balın antimikrobiyal aktivitesi coğrafi konuma ve balın türüne bağlı olarak değişmektedir (Olawuyi vd., 2011).

(Grego vd., 2016) tarafından yapılan çalışmada İtalya'da üretilen bal örnekleri kullanılarak antimikrobiyal etkileri bizim çalışmamızda olduğu gibi agar kuyu difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. 3 farklı kestane balının da *S. aureus* ve *E. coli* 'ye karşı sırasıyla 25, 21, 20 ve 12,11,13 (mm) ile güçlü inhibisyon etkisi gösterdiği bulunmuştur.

Kestane balının *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. tropicalis* ve *C. albicans*'a karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Güneş, 2021). Başka bir çalışmada, kestane balı *S. aureus*, *E. faecalis*, *Y. pseudotuberculosis* ve *E. coli* 'ye karşı en yüksek

antimikrobiyal aktiviteyi göstermiştir (Engin vd., 2022). Bu nedenle, kestane balının çeşitli bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılabilir.

#### 5.2.1.2. Bal MIC sonuçları

Tablo 5.4'te MIC ve MBC sonuçları verilmiştir. Tabloya göre *S. aureus* bakterisi için 27 bal, *B. cereus* bakterisi için 25 bal, *E.coli* bakterisi için 19 bal, *P.aeruginosa* için 14 bal etkili olmuştur. Ballar mantar üremesinde inhibe edici bir özellik göstermemiştir. Ayrıca, 12 adet bal örneğinin tüm bakteriler üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir.

Antimikrobiyal aktivitenin araştırılması için MIC ve MBC değerleri ölçümü ve kültür çalışması yapılmıştır. İki teknikte de farklı bal konsantrasyonları kullanılmıştır. Kuyucuk difüzyon yönteminde 50 µL bal kullanılırken MIC ve MBC için 500 – 31,25 µL konsantrasyonda bal örneğinin kullanılmıştır.

1 ve 33 numaralı bal örneğinde olduğu gibi bazı bal örneklerinde hem kuyu-difüzyon sonucunda hem de MIC, MBC değerlerinde *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etki saptanmıştır. Ancak 28 ve 29 numaralı bal örneklerinde olduğu gibi bazı bal örneklerindeyse kuyucuk difüzyon yönteminde *S. aureus*'a antibakteriyel etki saptanırken MBC değeri saptanamamıştır. 16, 17 ve 18 numaralı balların *S. aureus*'a gösterdiği aktivitede olduğu gibi bazı bal örneklerinde MIC ve MBC değerleri bulunurken disk kuyucuk yönteminde ballar antibakteriyel etki göstermemiştir. *B. cereus*'a karşı kuyucuk difüzyonda balların hiçbirinde etki görülmemesine rağmen MIC ve MBC'de çok sayıda balın aktivite gösterdiği saptanmıştır. Disk kuyucuk yöntemi ve MIC, MBC değerlendirmeleri sonuçları arasında tam bir örtüşme olmayabilir. Bu durumda, bal örneklerinin farklı konsantrasyonlarda hazırlandığı göz önünde bulundurulmalıdır, bu da sonuçlardaki farklılıkları etkileyebilir.

**Tablo 5.4** MIC sonuçları (Tabak, 2022)

|       | <i>S.aureus</i> |         | <i>B.cereus</i> |         | <i>E.coli</i> |         | <i>P.aeroginosa</i> |         | <i>C.parapsilosis</i> |         | <i>C.krusei</i> |         |
|-------|-----------------|---------|-----------------|---------|---------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------|---------|
|       | MB<br>C         | MI<br>C | MB<br>C         | MI<br>C | MB<br>C       | MI<br>C | MB<br>C             | MI<br>C | MB<br>C               | MI<br>C | MB<br>C         | MI<br>C |
| BA L1 | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BA L2 | 0,5 ml          | 0,25 ml | -               | 0,5ml l | -             | -       | -                   | 0,5ml l | -                     | -       | -               | -       |

**Tablo 5.4'**ün devamı

|        | <i>S.aureus</i> |          | <i>B.cereus</i> |         | <i>E.coli</i> |         | <i>P.aeruginosa</i> |         | <i>C.parapsilosis</i> |         | <i>C.krusei</i> |         |
|--------|-----------------|----------|-----------------|---------|---------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------|---------|
|        | MB<br>C         | MIC      | MB<br>C         | MI<br>C | MB<br>C       | MI<br>C | MB<br>C             | MI<br>C | MB<br>C               | MI<br>C | MB<br>C         | MI<br>C |
| BAL 3  | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 4  | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 5  | -               | -        | -               | -       | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 6  | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 7  | 0,5 ml          | 0,25 ml  | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 8  | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 9  | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 10 | 0,25 ml         | 0,125 ml | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | 0,5 ml  | -               | 0,5 ml  |
| BAL 11 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 12 | -               | -        | -               | -       | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 13 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 14 | 0,125           | -        | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 15 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 16 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 17 | -               | 0,5 ml   | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 18 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 19 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 20 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 21 | 0,25 ml         | 0,125 ml | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 22 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 23 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |

**Tablo 5.4'**ün devamı

|        | <i>S.aureus</i> |          | <i>B.cereus</i> |         | <i>E.coli</i> |         | <i>P.aeroginosa</i> |         | <i>C.parapsilosis</i> |         | <i>C.krusei</i> |         |
|--------|-----------------|----------|-----------------|---------|---------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------|---------|
|        | MB<br>C         | MIC      | MB<br>C         | MI<br>C | MB<br>C       | MI<br>C | MB<br>C             | MI<br>C | MB<br>C               | MI<br>C | MB<br>C         | MI<br>C |
| BAL 24 | 0,5 ml          | -        | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 25 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | -                   | 0,5 ml  | -                     | 0,5 ml  | -               | 0,5 ml  |
| BAL 26 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | 0,5 ml  | -               | 0,5 ml  |
| BAL 27 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | 0,5 ml  | -               | -       |
| BAL 28 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 29 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 30 | -               | 0,5 ml   | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 31 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 32 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 33 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 34 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 35 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 36 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 37 | 0,25 ml         | 0,125 ml | 0,5 ml          | 0,25 ml | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 38 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 39 | -               | -        | -               | -       | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 40 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 41 | 0,5 ml          | 0,25 ml  | 0,5 ml          | 0,25 ml | 0,5 ml        | 0,25 ml | 0,5 ml              | 0,25 ml | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 42 | -               | -        | -               | -       | -             | -       | -                   | -       | -                     | -       | -               | -       |
| BAL 43 | -               | -        | -               | 0,5 ml  | -             | 0,5 ml  | -                   | 0,5 ml  | -                     | -       | -               | 0,5 ml  |

(Cilia vd., 2020) tarafından yapılan araştırmada, Ukrayna'nın farklı bölgelerinden gelen 41 bal numunesinin antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Botanik köken, pH, glikoz ve fruktoz içerikleri ile serbest asitliği belirlemek için her bal için melissopalinolojik ve fizikokimyasal analizler yapılmıştır. *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite MIC ve MBC değerlerinin belirlenmesi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, en duyarlı bakteri türünün *L. monocytogenes* olduğu görülmüştür. En dirençli bakteri türünün ise *S. aureus* olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda *L. Monocytogenes* karşı etki test edilmemiş olup, *S. aureus* bakterisi test edilen diğer bakterilere göre daha duyarlı olarak bulunmuştur. Buna göre farklı coğrafyalardan elde edilen balların farklı antibakteriyel etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Koc vd., (2009) tarafından yapılan çalışmada Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinden, doğrudan profesyonel arıcılardan toplanan ballar incelenmiştir. Çalışmada, Rize'den (Karadeniz Bölgesi) orman gülü balı (*Rhododendron ponticum* L.), Mersin'den (Güney Anadolu) okalıptüs balı (*Eucalyptus camaldulensis*) ve portakal ağaçları balı (*Citrus spp.*) ve Erzurum'dan (Doğu Anadolu) çok çiçekli bal (*Thymus spp.*, *Astragalus spp.*, *Brassica spp.*) kullanılmıştır. 4 farklı bal türünün 40 suşa karşı antifungal etkisi incelenmiştir. Çalışma, tüm balların *Candida spp.* türlerinin kırk suşunu inhibe edebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca ormangülü (Rize) ve çok çiçekli (Erzurum) balların, okalıptüs ve portakal ballarından genellikle daha fazla inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Koc vd., 2009). Çalışmada Broth mikrodilüsyon deneyi kullanılarak mantar suşlarının büyümenin engellenmesinin; balın türüne, konsantrasyonuna ve ayrıca test patojenine bağlı olduğu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda *Candida* alt türü olarak *C. parapsilosis* ve *C. krusei* incelenmiş ve inhibe edici etki gözlenmemiştir. Bu durum çalışmamızda kullanılan balların diğer *Candida* alt türlere karşı etkili olabileceğini fakat ek deneylere ihtiyacın olduğunu göstermektedir.

### 5.2.2. Balın antioksidan özellikleri

Baldaki antioksidanları ölçmek için kolay, hassas ve doğru bir yöntem olması nedeniyle DPPH yöntemi seçilmiştir (Pontis vd., 2014). Yöntem kısmında detayları verildiği şekilde tüm bal örnekleri için IC50 ve R<sup>2</sup> değerleri hesaplanmıştır. IC50 değeri balın sahip olduğu antioksidan özellik ile ters orantılıdır. Buna göre IC50 değeri ne kadar küçükse balın gösterdiği antioksidan özellik de o kadar iyidir (Pontis vd., 2014). Tablo 5.5'te her bir bal

için ölçülen ve hesaplanan değerler verilmiştir. Bu tabloya göre  $R^2$  değeri, 90 altında olanlar, hata oranı yüksek olduğu için, balın antioksidan özelliği hakkında doğru bir sonuç göstermeyebilir.

Kontrol grubu olarak kullanılan Askorbik asidin IC50 değeri (AA- kontrol)  $3,86 \pm 0,02$  olarak hesaplanmıştır. 18 numaralı bal 4,68; 27 numaralı bal örneği 5,16; 20 numaralı bal 5,20; 2 numaralı bal 6,46'lık IC50 değerleri ile en yüksek antioksidan aktivite gösteren ballar olarak bulunmuştur. Bu ballardan 18,20 ve 27 numaralı ballar Türkeli ilçesine bağlı bölgelerde üretilirken 2 numaralı bal Ayancık ilçesine bağlı bölgede üretilmektedir. 43 çeşit bal numunelerinden en yüksek aktiviteyi gösteren bu dört örneğin üretildiği yükseklik aralığı 250-508 mt arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda koyu amber renginde olan tek bal olan 15 numaralı balın antioksidan aktivitesi (IC50 değeri:27,82) diğer birçok bala kıyasla düşük saptanmıştır. Pfund skalasına göre antioksidan aktivitesi yüksek saptanan 2, 18 ve 27 numaralı bal örnekleri açık amber; 20 numaralı bal çok açık amber rengi olarak ölçülmüştür. Dolayısıyla çalışmamızdaki sonuçlar literatürde geçen yüksek flavinoid ve fenolik içeriklerin sağladığı antioksidan aktivite arttıkça bal renginin koyu olması beklentisini karşılamamıştır.

**Tablo 5.5** Her bir bal için  $R^2$  ve hesaplanan IC50 değerleri (Tabak, 2022)

| Bal Numuneleri | $R^2$    | IC50     |
|----------------|----------|----------|
| 1              | 0,924739 | 48,96457 |
| 2              | 0,986644 | 6,465416 |
| 3              | 0,860963 | 10,52953 |
| 4              | 0,994399 | 107,8876 |
| 5              | 0,958432 | 61,04955 |
| 6              | 0,934104 | 49,29797 |
| 7              | 0,961941 | 36,74679 |
| 8              | 0,703476 | 0,325225 |
| 9              | 0,951041 | 22,14378 |
| 10             | 0,785859 | -0,15564 |
| 11             | 0,904071 | 22,49943 |
| 12             | 0,681304 | -30,7867 |
| 13             | 0,952031 | 30,69442 |
| 14             | 0,921703 | 119,0778 |
| 15             | 0,921656 | 27,82838 |
| 16             | 0,921177 | 39,56897 |
| 17             | 0,98602  | 22,00633 |
| 18             | 0,93526  | 4,683258 |
| 19             | 0,969518 | 28,06725 |

**Tablo 5.5'**in devamı

| Bal Numuneleri | R <sup>2</sup> | IC50     |
|----------------|----------------|----------|
| 20             | 0,963636       | 5,202369 |
| 21             | 0,925482       | 30,78637 |
| 22             | 0,956673       | 57,66935 |
| 23             | 0,974176       | 21,12303 |
| 24             | 0,93643        | 17,77433 |
| 25             | 0,827097       | 24,39286 |
| 26             | 0,762001       | 15,81209 |
| 27             | 0,901982       | 5,160301 |
| 28             | 0,966573       | 26,78678 |
| 29             | 0,844964       | 23,70923 |
| 30             | 0,929526       | 19,67483 |
| 31             | 0,961846       | 68,56109 |
| 32             | 0,960868       | 51,12146 |
| 33             | 0,927438       | 32,76762 |
| 34             | 0,937531       | 29,0648  |
| 35             | 0,941822       | 45,21025 |
| 36             | 0,969973       | 36,11389 |
| 37             | 0,768086       | 0,45552  |
| 38             | 0,961534       | 40,22134 |
| 39             | 0,74148        | -13,1607 |
| 40             | 0,854837       | 5,505051 |
| 41             | 0,904983       | 25,25981 |
| 42             | 0,765252       | -9,94427 |
| 43             | 0,916125       | 35,43109 |

Can vd., (2015), Giresun/Eynesil, Kastamonu, Artvin, Artvin/Borçka, Trabzon/Araklı, Trabzon/Of, Zonguldak yörelerinden toplanan kestane balları için serbest radikal süpürme aktivitesinin %50'sini inhibe etmek için gereken bal konsantrasyonunu ifade eden IC50 (mg/ml) değerini;  $20,05 \pm 5,42$  olarak bulmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda toplanan 43 balın ortalama IC50 değeri 32 mg/ml olarak bulunmuştur.

Al-Farsi vd., (2018) tarafından yapılan çalışmada IC50 değeri, Sümer balı örnekleri için 7,8 ila 48,6 mg/ml, Sidr balı örnekleri için 33,8-72,3 mg/ml ve multiflora bal örnekleri için 91,2-190,1 mg/ml arasında, değiştiği bulunmuştur. Çalışmamızda IC50 değerleri, ortalama 32mg/ml olup değerler 4,68-68,56 aralığında değişmektedir. Buna göre Sinop yöresindeki kestane ballarının antioksidan özellik açısından Sümer ve Sidr bal örnekleri ile benzer nitelikte olduğu söylenebilir.

Literatürde bildirilen benzer sonuçlar, (Maurya vd., 2014) tarafından yapılan bir derleme çalışmasında, farklı ülkelerden Akasya balındaki antioksidanların (IC50) değerleri 10.5 ile 111,1 mg/ml arasında değişmiştir. Ayrıca Hırvat balında 4,4 mg/ml ile Çek balında 358 mg/ml arasında değişen antioksidanlar rapor edilmiştir. Portekiz balı için IC50 84,9-168,9 mg/ml (Ferreira vd., 2009) ve İran balında 5,9-89,7 mg/ml'dir (Tahmasbi vd., 2015). Baldaki antioksidanlara karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller ve polifenol bileşikleri dahil olmak üzere çeşitli bileşik türleri katkıda bulunabilir. Farklı coğrafi kökenlere sahip tek çiçekli ballar arasındaki antioksidan farklılıkları sıcaklık, nem ve toprak bileşimi gibi iklim ve çevresel faktörlerin yanı sıra hasat sonrası koşullara da bağlı olabilir (Al-Farsi vd., 2018).

Aker ve Nispet (2020), Türkiye genelinden altı farklı türde (multiflora, çam, kestane, ayçiçeği, akasya, narenciye) ve nihayetinde Türkiye'nin farklı bölgelerinden 65 bal örneği ile yaptıkları çalışmada en yüksek antioksidan etkinin kestane balında olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Ertürk vd., (2018) Türkiye'nin farklı bölgelerinden monofloral ve heterofloral bal örneklerini (kestane, lavandula, akasya ve ayçiçeği) fizikokimyasal (nem içeriği, asitlik, kül, sakkaroz, indirgen şeker ve hidroksimetilfurfural içeriği) ve biyokimyasal özelliklerine göre karakterize etmek amacıyla araştırmışlardır. Buna göre kestane balının diğer ballara göre en yüksek antioksidan özelliği gösterdiği araştırma bulguları arasında yer almıştır. Bir diğer araştırmada Aliyazıcıoğlu vd., (2013) farklı bölgelerden toplanan propolis numunelerinde Sinop kestane balı propolisinin en yüksek antioksidan etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Ayvaz vd., (2018) tarafından yapılan çalışmada, Karadeniz bölgesinden, Bartın (7), Düzce (5), Ordu (4), Kastamonu (3), Artvin (7), Trabzon (5), Giresun (4), Zonguldak (4), Sinop (7), ve Rize (3) illerinden toplanan 49 kestane balı örneği; tedavi edici özelliklerini kanıtlamak için, toplam fenolik ve flavonoid içerikleri, antioksidan aktiviteleri, antimikrobiyal potansiyelleri, fenolikleri ve bölgeye özgü olmayan sistemde hidroksil radikalının neden olduğu DNA kırılmaları üzerindeki etkileri açısından incelenmiştir. Bal örneklerinin toplam antioksidan aktivite miktarlarında geniş bir varyasyon gözlenmiştir. Test edilen bal örneklerinin çoğunun hidroksil radikalleri tarafından oluşturulan DNA kırıklarını onarma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Sinop ili ve ilçelerinde farklı yüksekliklerde, kestane ormanlarının yoğunlukta olduğu bölgelerden toplanan 43 farklı kestane balı örneğinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini kapsamlı ve karşılaştırmalı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda bal numunelerinin, antimikrobiyal etki, antioksidan aktivite, renk ve polen özelliklerinin belirlenmesi için araştırmalar yürütülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda:

- Bal örneklerinden biri hariç tamamının Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'nde belirtilen minimum polen içeriği (unifloral ballar için en az %70) standardına uygun olduğu bulunmuştur.
- Polen analizi sonuçları E9 kodlu bal hariç, diğer balların tamamının kaliteli kestane balı olduğunu göstermiştir. Bu durum bölgedeki zengin kestane ormanı varlığının bir sonucudur.
- Polen sayımı sonucu oluşturulan kategorilerde balların büyük çoğunluğunun Kategori 3 (yüksek polen içeriği, %35,71) ve Kategori 2'de (orta derece polen içeriği, %52,38) yer aldığı görülmüştür. 11 ve 22 numaralı bal örnekleri, Kategori 4'te sınıflandırılmış olup, bu da onların çok yüksek polen içeriğine sahip kaliteli ballar olduğunu ortaya koymaktadır.
- Antibakteriyel aktivitelerin incelenmesi sonucunda, bal örneklerinin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 üzerinde değişken antimikrobiyal etkiler sergilediği gözlemlendi. Örnek 1, en büyük inhibisyon zonuna ( $20 \pm 0.61$  mm) sahipken, örnek 4, 5, 12, 16, 17, 18, 20 ve 24 numaralı bal örneklerinde herhangi bir etki tespit edilmedi.
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde ise bal örneklerinin büyük çoğunluğunun herhangi bir etkisi görülmedi. Yalnızca örnek 32 ( $7 \pm 0.1$  mm inhibisyon zonu) ve örnek 33 ( $8 \pm 0.32$  mm inhibisyon zonu) bu bakteriye karşı inhibisyon zonu oluşturdu.
- *Escherichia coli* ATCC 11293 üzerindeki etkileri incelendiğinde, bal örneklerinin bu bakteriye karşı genellikle düşük etkiye sahip olduğu belirlendi. En büyük inhibisyon zonu, örnek 22'de ( $10 \pm 0.2$  mm) gözlemlendi. Çoğu bal örneği bu bakteriye karşı etkisiz kaldı.

- Genel olarak, bal örnekleri arasında antimikrobiyal aktiflik açısından büyük farklılıklar belirlendi. Bazı bal örnekleri, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı kuvvetli antimikrobiyal etkiler gösterirken, diğerleri etkisiz kaldı. Bu durum, bal örneklerinin antimikrobiyal etkinliklerindeki çeşitliliği göstermektedir.
- Antioksidan aktivite bakımından incelenen bal numuneleri arasında özellikle sırasıyla 18, 27,20 ve 2 numaralı bal numuneleri daha güçlü antioksidan özellik göstermiştir.
- Toplamda 43 adet bal örneği üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, ortalama IC50 değeri 32 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, Sinop kestane balının literatürdeki Sümer (*Acacia tortilis*) ve Sidr (*Ziziphus spina*) bal örnekleriyle benzer antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Yapılan analizler sonucunda, bal numunelerinin ölçülen Pfund değerlerinin 34mm ile 123mm arasında olduğu belirlenmiştir. Pfund ölçeği, balın rengini belirlemek için kullanılan bir metottur. Bu ölçümlere dayanarak, bal numuneleri belirli renk kategorilerine ayrılmıştır.

- Bu kategorilere göre, 17, 24 ve 30 numaralı bal numuneleri beyaz renkte bulunmuştur.
- 15 numaralı bal numunesi ise koyu amber rengiyle öne çıkmıştır.
- Dört bal numunesi: 4, 20, 25 ve 26 çok açık amber rengi olarak belirlenmiştir.
- 1, 7, 12, 21, 28, 33, 36, 40 ve 42 numaralı bal numuneleri, toplamda dokuz örnek, amber rengi olarak sınıflandırılmıştır.
- Son olarak, en geniş grup, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 22, 23, 27, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 41 ve 43 numaralı numunelerden oluşan ve toplamda yirmi altı örneği içeren açık amber renkli bal grubudur.
- İncelediğimiz balların biri hariç kestane balı olduğu sonucu, kestane ballarının genellikle açık amber, amber veya koyu amber renkte olduğunu da göstermektedir.

### Öneriler:

- Elde edilen bulgular Sinop kestane balının, yüksek polen içerikli; açık amber, amber ve koyu amber renklerinde; bazı mikroorganizmalar için anti-bakteriyal etki yanında antioksidan aktiviteye sahip ballar olduğunu göstermiştir. Bu özellikleri ile ticari olarak önemli bir ürün olabilir.

- Gelecek çalışmalarda kestane balının içerisinde bulunan flavonoidler, polifenoller gibi değerli bileşenlerin kantitatif analizleri ile birlikte ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, bu bileşenlerin balın antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesine hangi ölçüde katkı sağladığının ortaya konulması düşünülebilir.
- En yüksek antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip kestane ballarının sağlık alanındaki etkilerinin deney hayvanları üzerinde araştırılması da balın sağlık sektöründe katma değeri yüksek ürün olarak kullanılmasına fayda sağlayabilir.



## KAYNAKLAR

- Ab Wahab, S. Z., Nik Hussain, N. H., Zakaria, R., Abdul Kadir, A., Mohamed, N., Tohit, N. M., Hassan, II. (2018). Long-term effects of honey on cardiovascular parameters and anthropometric measurements of postmenopausal women. *Complement Ther Med*, 41, 154-160. doi: 10.1016/j.ctim.2018.08.015
- Abbas, J., Bodey, G. P., Hanna, H. A., Mardani, M., Girgawy, E., Abi-Said, D., . . . Raad, I. (2000). *Candida krusei* fungemia: an escalating serious infection in immunocompromised patients. *Archives of internal medicine*, 160(17), 2659-2664.
- Abd-El Aal, A. M., El-Hadidy, M. R., El-Mashad, N. B., & El-Sebaie, A. H. (2007). Antimicrobial effect of bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns. *Ann Burns Fire Disasters*, 20(2), 83-88.
- Abdulrhman, M., El-Hefnawy, M., Ali, R., & El-Goud, A. A. (2008). *Honey and Type 1 Diabetes Mellitus*.
- Abuelgasim, H., Albury, C., & Lee, J. (2021). Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*, 26(2), 57-64. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111336
- Adebolu, T. T. (2005). Effect of natural honey on local isolates of diarrhea-causing bacteria in southwestern Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 4(10), 1172-1174.
- Adesoji, F., & Oluwakemi, A. (2008). Differential effect of honey on selected variables in alloxan-induced and fructose-induced diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research*, 11(2).
- 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. *Nutr Res Rev*, 33(1), 50-76. doi: 10.1017/s0954422419000192
- Ahmed, A. U. (2011). An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Frontiers in Biology*, 6(4), 274.
- Ahmed, S., & Othman, N. H. (2013). Honey as a potential natural anticancer agent: A review of its mechanisms. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. doi: 10.1155/2013/829070
- Ahmed, S., Sulaiman, S. A., Baig, A. A., Ibrahim, M., Liaqat, S., Fatima, S., . . . Othman, N. H. (2018). Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 8367846. doi: 10.1155/2018/8367846
- Ahmed, S. H. (2018). Evaluation of Antioxidant and Anti-Mutagenic Activity of Naturally Fortified Honey With Curcuma Longa Extract. *International Journal of Biosciences (Ijb)*. doi: 10.12692/ijb/13.1.248-256
- Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., & Erlwanger, K. H. (2012). Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 1-12.
- Akgün, N. (2017). *Ordu ilinde üretilen kestane balı, akasya balı, orman gülü balı ve yayla ballarının fiziksel ve kimyasal aktiviteleri ile antioksidan özelliklerinin incelenmesi*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Aksoy, Z., & Dıgırak, M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 18(4), 471-478.

- Al-Farsi, M., Al-Amri, A., Al-Hadhrami, A., & Al-Belushi, S. (2018). Color, flavonoids, phenolics and antioxidants of Omani honey. *Heliyon*, 4(10), e00874. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00874
- Al-Masaudi, S. B., Hussain, M. B., Al-Maaqar, S. M., Al Jaouni, S., & Harakeh, S. (2020). In vitro antibacterial activity of honey against multidrug-resistant *Shigella sonnei*. *Complement Ther Clin Pract*, 41, 101257. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101257
- 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. doi: 10.1089/109662004322984789
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2019). Bee honey protects astrocytes against oxidative stress: A preliminary in vitro investigation. *Neuropsychopharmacol Rep*, 39(4), 312-314. doi: 10.1002/npr2.12079
- Alissandrakis, E., Tarantilis, P. A., Pappas, C., Harizanis, P. C., & Polissiou, M. (2011). Investigation of organic extractives from unifloral chestnut (*Castanea sativa* L.) and eucalyptus (*Eucalyptus globulus* Labill.) honeys and flowers to identification of botanical marker compounds. *LWT-Food Science and Technology*, 44(4), 1042-1051.
- Almasaudi, S. (2021). The antibacterial activities of honey. *Saudi J Biol Sci*, 28(4), 2188-2196. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.017
- Alvarez-Suarez, J. M., Tulipani, S., Díaz, D., Estevez, Y., Romandini, S., Giampieri, F., . . . Battino, M. (2010). Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2490-2499.
- Arıhan, S. K. (2003). *Antik Dönemde tıp ve bitkisel tedavi*. University of Ankara.
- Ashrafi, S., Mastronikolas, S., & Wu, C. D. (2005). *Use of Honey in Treatment of Aphthous Ulcers IADR/AADR/CADR 83rd General Session*, 9-12.
- Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S., & Sanada, H. (2019). Successful treatment of a diabetic foot ulcer with exposed bone using Trigona honey: a case study. *J Wound Care*, 28(Sup12), S4-s8. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup12.S4
- Azman, K. F., & Zakaria, R. (2019). Honey as an antioxidant therapy to reduce cognitive ageing. *Iran J Basic Med Sci*, 22(12), 1368-1377. doi: 10.22038/ijbms.2019.14027
- Babacan, S., & Rand, A. G. (2007). Characterization of honey amylase. *Journal of Food Science*, 72(1), C050-C055. doi: 10.1111/j.1750-3841.2006.00215.x
- Bağcıoğlu, M., Fricker, M., Johler, S., & Ehling-Schulz, M. (2019). Detection and Identification of *Bacillus Cereus*, *Bacillus Cytotoxicus*, *Bacillus Thuringiensis*, *Bacillus Mycoides* and *Bacillus Weihenstephanensis* via Machine Learning Based FTIR Spectroscopy. *Frontiers in Microbiology*. doi: 10.3389/fmicb.2019.00902
- Bansal, V., Medhi, B., & Pandhi, P. (2005). Honey - A remedy rediscovered and its therapeutic utility. *Kathmandu University Medical Journal*, 3 no. 3(11), 305-309.
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018a). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, 7, 1-18. doi: 10.7573/dic.212527
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018b). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, 7.
- Bauer, A. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single diffusion method. *Am. J. Clin. Pathol.*, 45, 493-496.

- Bell, S. G. (2007). The therapeutic use of honey. *Neonatal network : NN*, 26(4), 247-251. doi: 10.1891/0730-0832.26.4.247
- Beretta, G., Granata, P., Ferrero, M., Orioli, M., & Maffei Facino, R. (2005). Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 533(2), 185-191. doi: 10.1016/j.aca.2004.11.010
- Bertoncelj, J., Doberšek, U., Jamnik, M., & Golob, T. (2007). Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey. *Food Chemistry*, 105(2), 822-828.
- Bodó, A., Radványi, L., Kőszegi, T., Csepregi, R., Nagy, D. U., Farkas, Á., & Kocsis, M. (2021). Quality Evaluation of Light-and Dark-Colored Hungarian Honeys, Focusing on Botanical Origin, Antioxidant Capacity and Mineral Content. *Molecules*, 26(9), 2825.
- Bogdanov, S. (2016). Honey as Nutrient and Functional Food. *Bee Product Science*, 15.
- Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., & Gallmann, P. (2008). Honey for Nutrition and Health: A Review. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(6), 677-689. doi: 10.1080/07315724.2008.10719745
- Bogdanov, S., Ruoff, K., & Oddo, L. P. (2004). Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: a review. *Apidologie*, 35(Suppl. 1), S4-S17.
- Bonten, M., Johnson, J. R., van den Biggelaar, A. H. J., Georgalis, L., Geurtsen, J., de Palacios, P. I., . . . Poolman, J. T. (2020). Epidemiology of *Escherichia coli* Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clinical infectious diseases*, 72(7), 1211-1219. doi: 10.1093/cid/ciaa210
- Bottone, E. J. (2010). *Bacillus cereus*, a Volatile Human Pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 23(2), 382-398. doi: 10.1128/CMR.00073-09
- Boucher, H. W., & Corey, G. R. (2008). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 46 Suppl 5, S344-349. doi: 10.1086/533590
- Brudzynski, K. (2006). Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Canadian Journal of Microbiology*, 52(12), 1228-1237. doi: 10.1139/w06-086
- Bt Hj Idrus, R., Sainik, N. Q. A. V., Nordin, A., Saim, A. B., & Sulaiman, N. (2020). Cardioprotective effects of honey and its constituent: An evidence-based review of laboratory studies and clinical trials. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3613.
- Cabrera, M., Perez, M., Gallez, L., Andrada, A., & Balbarrey, G. (2017). Colour, antioxidant capacity, phenolic and flavonoid content of honey from the Humid Chaco Region, Argentina. *Phyton*, 86, 124.
- Calderone, R. A., & Clancy, C. J. (2011). *Candida and candidiasis*: American Society for Microbiology Press.
- Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H., Akyuz Turumtay, E., Silici, S., & Kolayli, S. (2015). An investigation of Turkish honeys: Their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. *Food Chemistry*, 180, 133-141. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.024
- Chick, H., Shin, H. S., & Ustunol, Z. (2001). Growth and Acid Production by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Grown in Skim Milk Containing Honey. *Journal of Food Science*, 66(3), 478-481. doi: 10.1111/j.1365-2621.2001.tb16134.x
- Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparri, M., Reboredo-Rodríguez, P., Manna, P. P., . . . Battino, M. (2018). Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. *Molecules*, 23(9), 2322. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23092322> doi:10.3390/molecules23092322

- Cilia, G., Fratini, F., Marchi, M., Sagona, S., Turchi, B., Adamchuk, L., . . . Kačániová, M. (2020). Antibacterial Activity of Honey Samples from Ukraine. *Vet Sci*, 7(4). doi: 10.3390/vetsci7040181
- Clerihew, L., Lamagni, T., Brocklehurst, P., & McGuire, W. (2007). *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92(2), F127-F129.
- Cooper, R. A., Molan, P. C., & Harding, K. G. (1999). Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R Soc Med*, 92(6), 283-285. doi: 10.1177/014107689909200604
- Croxall, G., Hale, J., Weston, V., Manning, G., Cheetham, P., Achtman, M., & McNally, A. (2011). Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolates from a regional cohort of elderly patients highlights the prevalence of ST131 strains with increased antimicrobial resistance in both community and hospital care settings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(11), 2501-2508. doi: 10.1093/jac/dkr349
- Croxatto, A., Prod'hom, G., & Greub, G. (2012). Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS microbiology reviews*, 36(2), 380-407.
- Çelebi, M. E. Yara Tedavisinde Bal.
- Çelik, H. (2021). *Bazı Ticari ve Ham, Çam ve Çiçek Balı Örneklerinin Kozmesötik Potansiyellerinin İncelenmesi*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çetin, R., Güven, G. B., Tunçbilek, V., Develi, S., Aykutluğ, Ö., & Korkmaz, A. (2015). Mikroorganizmalar ve insan vücudu ile olan etkileşimleri. *TAF Prev Med Bull*, 14(3), 272-278.
- Dashora, N., Sodde, V., Bhagat, J., Prabhu, K. S., & Lobo, R. (2011). Antitumor activity of *Dendrophthoe falcate* against ehrlich ascites carcinoma in swiss albino mice. *Pharm. Crops*, 2, 1-7.
- Deo, S. V. S., Sharma, J., & Kumar, S. (2022). GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/s10434-022-12151-6
- Dżugan, M., Tomczyk, M., Sowa, P., & Grabek-Lejko, D. (2018). Antioxidant Activity as Biomarker of Honey Variety. *Molecules*, 23(8). doi: 10.3390/molecules23082069
- Efem, S. E. E. (1988). Clinical observations on the wound healing properties of honey. *British Journal of Surgery*, 75(7), 679-681. doi: 10.1002/bjs.1800750718
- Engin, A. S., Ceylan, Ö., & Duru, M. E. (2022). Monofloral Balların Saklama Koşullarına Göre Antimikrobiyal Aktivite Üzerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 299-304.
- Enosi Tuipulotu, D., Mathur, A., Ngo, C., & Man, S. M. (2021). *Bacillus cereus*: Epidemiology, Virulence Factors, and Host-Pathogen Interactions. *Trends in Microbiology*, 29(5), 458-471. doi: 10.1016/j.tim.2020.09.003
- Erejuwa, O. O. (2014). Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *J Diabetes Metab Disord*, 13(1), 23. doi: 10.1186/2251-6581-13-23
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Wahab, M. S. A. (2012). Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *International Journal of Biological Sciences*, 8(6), 913-934. doi: 10.7150/ijbs.3697
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Wahab, M. S. A., Sirajudeen, K. N. S., Salleh, M. S. M., & Gurtu, S. (2011). Glibenclamide or Metformin Combined with Honey Improves Glycemic Control in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Biological Sciences*, 7(2), 244-252. doi: 10.7150/ijbs.7.244

- Escuredo, O., Rodríguez-Flores, M. S., Rojo-Martínez, S., & Seijo, M. C. (2019). Contribution to the chromatic characterization of unifloral honeys from Galicia (NW Spain). *Foods*, 8(7), 233.
- Escuredo, O., Silva, L. R., Valentão, P., Seijo, M. C., & Andrade, P. B. (2012). Assessing Rubus honey value: Pollen and phenolic compounds content and antibacterial capacity. *Food Chemistry*, 130(3), 671-678.
- Estevinho, L. M., Pereira, A. I., Moreira, L. M., Dias, L., & Pereira, E. (2008). Antioxidant and Antimicrobial Effects of Phenolic Compounds Extracts of Northeast Portugal Honey. *Food and Chemical Toxicology*. doi: 10.1016/j.fct.2008.09.062
- Eteraf-Oskouei, T., & Najafi, M. (2021). Uses of Natural Honey in Cancer: An Updated Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi: 10.34172/apb.2022.026
- Faria, D. R., Sakita, K. M., Capoci, I. R. G., Arita, G. S., Rodrigues-Vendramini, F. A. V., de Oliveira Junior, A. G., . . . Kioshima, E. S. (2020). Promising antifungal activity of new oxadiazole against *Candida krusei*. *PLoS one*, 15(1), e0227876.
- Farkas, Á., Balázs, V. L., Koszegi, T., Csepregi, R., Kerekes, E. B., Horváth, G., . . . Kocsis, M. (2022). Antibacterial and Biofilm Degradation Effects of Hungarian Honeys Linked With Botanical Origin, Antioxidant Capacity and Mineral Content. *Frontiers in Nutrition*. doi: 10.3389/fnut.2022.953470
- Fazalda, A., Quraisiah, A., & Nur Azlina, M. F. (2018). Antiulcer Effect of Honey in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastric Ulcer Model in Rats: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 7515692. doi: 10.1155/2018/7515692
- Fell, J., & Meyer, S. A. (1967). Systematics of yeast species in the *Candida parapsilosis* group. *Mycopathologia et mycologia applicata*, 32, 177-193.
- Ferreira, I. C., Aires, E., Barreira, J. C., & Estevinho, L. M. (2009). Antioxidant activity of Portuguese honey samples: Different contributions of the entire honey and phenolic extract. *Food Chemistry*, 114(4), 1438-1443.
- Fidel Jr, P. L., Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (1999). *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical microbiology reviews*, 12(1), 80-96.
- Fonseca, E., Silva, S., Rodrigues, C. F., Alves, C. T., Azeredo, J., & Henriques, M. (2014). Effects of fluconazole on *Candida glabrata* biofilms and its relationship with ABC transporter gene expression. *Biofouling*, 30(4), 447-457.
- Foster-Nyarko, E., & Pallen, M. J. (2022). The microbial ecology of *Escherichia coli* in the vertebrate gut. *FEMS microbiology reviews*, 46(3). doi: 10.1093/femsre/fuac008
- Foster, T. J. (2005). Immune evasion by staphylococci. *Nature Reviews Microbiology*, 3(12), 948-958. doi: 10.1038/nrmicro1289
- Fujitani, S., Sun, H.-Y., Yu, V. L., & Weingarten, J. A. (2011). Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*, 139(4), 909-919. doi: 10.1378/chest.10-0166
- Ghosh, S., & Playford, R. J. (2003). Bioactive natural compounds for the treatment of gastrointestinal disorders. *Clinical Science*, 104(6), 547-556. doi: 10.1042/CS20030067
- Gomes, S., Dias, L. G., Moreira, L. L., Rodrigues, P., & Estevinho, L. (2010). Physicochemical, microbiological and antimicrobial properties of commercial honeys from Portugal. *Food and Chemical Toxicology*, 48(2), 544-548.
- Gómez-Gaviria, M., & Mora-Montes, H. M. (2020). Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infection and drug resistance*, 1673-1689.

- González-Miret, M. L., Terrab, A., Hernanz, D., Fernandez-Recamales, M. A., & Heredia, F. J. (2005). Multivariate Correlation Between Color and Mineral Composition of Honeys and by Their Botanical Origin. *Journal of agricultural and food chemistry*. doi: 10.1021/jf048207p
- González-Miret, M. L., Terrab, A., Hernanz, D., Fernández-Recamales, M. Á., & Heredia, F. J. (2005). Multivariate correlation between color and mineral composition of honeys and by their botanical origin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2574-2580.
- Granum, P. E., & Lindbäck, T. (2012). *Bacillus cereus*. *Food microbiology: fundamentals and frontiers*, 491-502.
- Grego, E., Robino, P., Tramuta, C., Giusto, G., Boi, M., Colombo, R., . . . Nebbia, P. (2016). Evaluation of antimicrobial activity of Italian honey for wound healing application in veterinary medicine. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 158(7), 521-527. doi: 10.17236/sat00075
- Gül, A., & Pehlivan, T. (2018). Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. *Saudi J Biol Sci*, 25(6), 1056-1065. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.02.011
- Güneş, M. E. (2021). Chestnut honey as a complementary medicine: determination of antibacterial activity, heavy metal residue and health risk assessment. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(2), 82-89.
- Haroun, M. I. (2006). Türkiye'de üretilen bazı çiçek ve salgı ballarının fenolik asit ve flavonoid profilinin belirlenmesi.
- Haspolat, Y.K. ve Ertuğrul, S. (Ed.). (2022). *Tamamlayıcı ve geleneksel tıp*. Ankara: Orient Yayınları.
- Hassapidou, M., Fotiadou, E., Maglara, E., & Papadopoulou, S. K. (2006). Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in Northern Greece. *Obesity*, 14(5), 855-862. doi: 10.1038/oby.2006.99
- Haza, A., & Morales, P. (2013). Antiproliferative and apoptotic effects of spanish honeys. *Pharmacognosy magazine*, 9(35), 231. doi: 10.4103/0973-1296.113276
- Irish, J., Carter, D. A., Shokohi, T., & Blair, S. E. (2006). Honey has an antifungal effect against *Candida* species. *Medical Mycology*, 44(3), 289-291.
- Jaganathan, S., Balaji, A., Vellayappan, M., Asokan, M., Subramanian, A., John, A., . . . Marvibaigi, M. (2014). A Review on Antiproliferative and Apoptotic Activities of Natural Honey. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 15(1), 48-56. doi: 10.2174/1871520614666140722084747
- Jensen, G. B., Hansen, B. M., Eilenberg, J., & Mahillon, J. (2003). The hidden lifestyles of *Bacillus cereus* and relatives. *Environmental Microbiology*, 5(8), 631-640. doi: 10.1046/j.1462-2920.2003.00461.x
- Joachim, H., & Polayes, S. H. (1940). Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). *Journal of the American Medical Association*, 115(3), 205-208.
- Johnson, R. K., Appel, L. J., Brands, M. W., Howard, B. V., LeFevre, M. L., Lustig, R. H., . . . Wylie-Rosett, J. (2009). Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health. *Circulation*. doi: 10.1161/circulationaha.109.192627
- Johnston, M. L., McBride, M., Dahiya, D., Owusu-Apenten, R., & Nigam, P. S. N. (2018). Antibacterial Activity of Manuka Honey and Its Components: An Overview. *Aims Microbiology*. doi: 10.3934/microbiol.2018.4.655
- Kahraman, T., Buyukunal, S. K., Vural, A., & Altunatmaz, S. S. (2010). Physico-chemical properties in honey from different regions of Turkey. *Food Chemistry*, 123(1), 41-44.

- Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 123-140. doi: 10.1038/nrmicro818
- Karabagias, I. K., Badeka, A. V., Kontakos, S., Karabournioti, S., & Kontominas, M. G. (2014). Botanical discrimination of Greek unifloral honeys with physico-chemical and chemometric analyses. *Food Chemistry*, 165, 181-190.
- Karadal, F., & Yıldırım, Y. (2012). Balın kalite nitelikleri, beslenme ve sağlık açısından önemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(3).
- Karlıdag, S., Keskin, M., Bayram, S., Mayda, N., & Özkök, A. (2021). Honey: Determination of Volatile Compounds, Antioxidant and Antibacterial Activities. *Czech Journal of Food Sciences*. doi: 10.17221/63/2021-cjfs
- Kayser, F. H., Bienz, K. A., Eckert, J., & Zinkernagel, R. M. (2005). Medical microbiology.
- Khalil, M., Moniruzzaman, M., Boukraâ, L., Benhanifia, M., Islam, M., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2012). Physicochemical and antioxidant properties of Algerian honey. *Molecules*, 17(9), 11199-11215.
- Kiyomizu, K., Yagi, T., Yoshida, H., Minami, R., Tanimura, A., Karasuno, T., & Hiraoka, A. (2008). Fulminant septicemia of *Bacillus cereus* resistant to carbapenem in a patient with biphenotypic acute leukemia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 14(5), 361-367. doi: 10.1007/s10156-008-0627-Y
- Kleanthous, C., & Armitage, J. P. (2015). The Bacterial Cell Envelope. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*. doi: 10.1098/rstb.2015.0019
- Koc, A. N., Silici, S., Ercal, B. D., Kasap, F., Hörmet-Öz, H. T., & Mavus-Buldu, H. (2009). Antifungal activity of Turkish honey against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp: an in vitro evaluation. *Sabouraudia*, 47(7), 707-712.
- Kocyyigit, A., Aydogdu, G., Balkan, E., Yenigun, V. B., Guler, E. M., Bulut, H., . . . Atayoglu, A. T. (2019). *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. *Integr Cancer Ther*, 18, 1534735419876334. doi: 10.1177/1534735419876334
- Konuk Sener, D., Aydin, M., Cangur, S., & Guven, E. (2019). The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs*, 45, e95-e101. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.001
- Korkmaz, A. (2017). *Anlaşılabilir arıcılık*.
- Kunjachan, S., Rychlik, B., Storm, G., & Kiessling, F. (2013). Multidrug Resistance: Physiological Principles and Nanomedical Solutions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.018
- Lamas Ferreira, J. L., Álvarez Otero, J., González González, L., Novoa Lamazares, L., Arca Blanco, A., Bermúdez Sanjurjo, J. R., . . . de la Fuente Aguado, J. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors. *PloS one*, 12(5), e0178178.
- Lau, G. W., Hassett, D. J., & Britigan, B. E. (2005). Modulation of lung epithelial functions by *Pseudomonas aeruginosa*. *Trends in Microbiology*, 13(8), 389-397. doi: 10.1016/j.tim.2005.05.011
- Lin, M. Y., Carmeli, Y., Zumsteg, J., Flores, E. L., Tolentino, J., Sreeramoju, P., & Weber, S. G. (2005). Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(11), 4555-4560.

- Lori, G., Cecchi, L., Mulinacci, N., Melani, F., Caselli, A., Cirri, P., . . . Paoli, P. (2019). Honey extracts inhibit PTP1B, upregulate insulin receptor expression, and enhance glucose uptake in human HepG2 cells. *Biomed Pharmacother*, 113, 108752. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108752
- Louveaux, J., Maurizio, A., & Vorwohl, G. (1978). Methods of melissopalynology. *Bee world*, 59(4), 139-157.
- Mandal, M. D., & Mandal, S. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(2), 154-160. doi: 10.1016/s2221-1691(11)60016-6
- Marshall, S., Gu, L., & Schneider, K. (2015). Health benefits and medicinal value of honey. *Food Science and Human Nutrition. FSHN15-04*.
- Martina, S. J., Ramar, L. A. P., Silaban, M. R. I., Luthfi, M., & Govindan, P. A. P. (2019). Antiplatelet Effectivity between Aspirin with Honey on Cardiovascular Disease Based on Bleeding Time Taken on Mice. *Open Access Maced J Med Sci*, 7(20), 3416-3420. doi: 10.3889/oamjms.2019.431
- Maurya, S., Kushwaha, A. K., Singh, S., & Singh, G. (2014). An overview on antioxidative potential of honey from different flora and geographical origins.
- Medeiros, K. C., Figueiredo, C. A., Figueiredo, T. B., Freire, K. R., Santos, F. A., Alcantara-Neves, N. M., . . . Piuvezam, M. R. (2008). Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol*, 119(1), 41-46. doi: 10.1016/j.jep.2008.05.036
- Meo, S. A., Al-Asiri, S. A., Mahesar, A. W., & Ansari, M. (2017). Role of Honey in Modern Medicine. *Saudi J Biol Sci*. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.12.010
- Michel-Briand, Y., & Baysse, C. (2002). The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochimie*, 84(5-6), 499-510. doi: 10.1016/s0300-9084(02)01422-0
- Mogayzel, P. J., Naureckas, E. T., Robinson, K. A., Brady, C., Guill, M., Lahiri, T., . . . Marshall, B. C. (2014). Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guideline. Pharmacologic Approaches to Prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(10), 1640-1650. doi: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC
- Molan, P. C. (2001). Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(1), 13-19. doi: 10.2165/00128071-200102010-00003
- Moniruzzaman, M., Khalil, M. I., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2013). Physicochemical and antioxidant properties of Malaysian honeys produced by *Apis cerana*, *Apis dorsata* and *Apis mellifera*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 1-12.
- Mundo, M. A., Xiong, Z. R., Galasong, Y., Manns, D. C., Seeley, T. D., Vegdahl, A. C., & Worobo, R. W. (2023). Diversity, Antimicrobial Production, and Seasonal Variation of Honey Bee Microbiota Isolated From the Honey Stomachs of the Domestic Honey Bee, *Apis Mellifera*. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. doi: 10.3389/fsufs.2022.931363
- Mutlu, C., Erbaş, M., & Tontul, S. A. (2017). Bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 15(1), 75-83.
- Neamatallah, T., El-Shitany, N. A., Abbas, A. T., Ali, S. S., & Eid, B. G. (2018). Honey protects against cisplatin-induced hepatic and renal toxicity through inhibition of NF-κB-mediated COX-2 expression and the oxidative stress dependent BAX/Bcl-2/caspase-3 apoptotic pathway. *Food Funct*, 9(7), 3743-3754. doi: 10.1039/c8fo00653a
- Nemoseck, T. M., Carmody, E. G., Furchner-Evanson, A., Gleason, M., Li, A., Potter, H., . . . Kern, M. (2011). Honey promotes lower weight gain, adiposity, and triglycerides than sucrose in rats. *Nutrition Research*, 31(1), 55-60. doi: 10.1016/j.nutres.2010.11.002

- Nisbet, C., Güler, A., Yarım, G. F., Cenesiz, S., & Ardalı, Y. (2013). Çevre ve flora kaynaklarının arı ürünlerinin mineral madde içerikleri ile ilişkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 38(4).
- Norbury, W., Herndon, D. N., Tanksley, J., Jeschke, M. G., & Finnerty, C. C. (2016). Infection in Burns. *Surgical Infections*, 17(2), 250-255. doi: 10.1089/sur.2013.134
- Oduwale, O., Udoh, E. E., Oyo-Ita, A., & Meremikwu, M. M. (2018). Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), Cd007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub5
- Olas, B. (2020). Honey and Its Phenolic Compounds as an Effective Natural Medicine for Cardiovascular Diseases in Humans? *Nutrients*, 12(2). doi: 10.3390/nu12020283
- Olawuyi, A. K., Fasina, F. O., Ardazard, S. S., Akano, G. F., Agada, G. O., & Gado, D. A. (2011). Antimicrobial Activities of Honey From Different Geographical Locations on Gram Negative and Positive Organisms. *Nigerian Veterinary Journal*. doi: 10.4314/nvj.v31i2.68950
- Oner, M., Kafadar, I., Guney, A., Halici, M., Deniz, K., Turk, Y., & Argun, M. (2011). Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B*, 20(1), 8-13. doi: 10.1097/BPB.0b013e32833faca8
- Osato, M. S., Reddy, S. G., & Graham, D. Y. (1999). Osmotic Effect of Honey on Growth and Viability of *Helicobacter pylori*. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(3), 462-464. doi: 10.1023/A:1026676517213
- Özkök, A., & Bayram, N. E. (2021). Kestane (*Castanea Sativa*) Balı Örneklerinin Botanik Orijinlerinin Doğrulanması ve Toplam Polen Sayıları. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 21(1), 54-65.
- Özmen, N., & Alkın, E. (2006). Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 6(4), 155-160.
- Paredes, R., & Bryant, V. M. (2019). Pollen analysis of honey samples from the Peruvian Amazon. *Palynology*, 44(2), 344-354. doi: 10.1080/01916122.2019.1604447
- Pasupuleti, V. R., Arigela, C. S., Gan, S. H., Salam, S. K. N., Krishnan, K. T., Rahman, N. A., & Jeffree, M. S. (2020). A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 1-16. doi: 10.1155/2020/8878172
- Perna, A., Simonetti, A., Intaglietta, I., & Gambacorta, E. (2013). Antioxidant properties, polyphenol content and colorimetric characteristics of different floral origin honeys from different areas of Southern Italy. *Journal of Life Sciences*, 7(4), 428-436.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., . . . Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763
- Pontis, J. A., Costa, L. A. M. A. d., Silva, S. J. R. d., & Flach, A. (2014). Color, phenolic and flavonoid content, and antioxidant activity of honey from Roraima, Brazil. *Food Science and Technology*, 34, 69-73.
- Potron, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *International journal of antimicrobial agents*, 45(6), 568-585.
- Ramasamy, V., Binti Mat Lazim, N., Abdullah, B., & Singh, A. (2019). Effects of Tualang Honey on Cancer Related Fatigue: A Multicenter Open-label Trial of H&N Cancer Patients. *Gulf J Oncolog*, 1(30), 43-51.

- Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., Fadel, A., Zakaria, Z. A., . . . Bakar, M. F. A. (2021). Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complement Med Ther*, 21(1), 30. doi: 10.1186/s12906-020-03170-5
- Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., & Gan, S. H. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 657-664. doi: 10.1016/j.bjp.2016.01.012
- Rebiai, A., & Lanez, T. (2014). Comparative study of honey collected from different flora of Algeria. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 6(1), 48-55.
- Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of pseudomonas aeruginosa infections: An Update. *Drugs*, 81(18), 2117-2131. doi: 10.1007/s40265-021-01635-6
- Rodríguez-Flores, S., Escuredo, O., & Seijo, M. C. (2016). Characterization and antioxidant capacity of sweet chestnut honey produced in North-West Spain. *Journal of Apicultural Science*, 60(1), 19-30.
- Rosdi, I. N., Selvaraju, K., Vikram, P., Thevan, K., & Arifullah, M. (2016). Melissopalynological analysis of forest honey from north Malaysia. *Journal of Tropical Resources and Sustainable Science (JTRSS)*, 4(2), 128-132.
- Roy, S., & Mandal, S. (2019). Color intensity and antioxidative capacity of four natural monofloral honey from malda, India. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(9), 111-115.
- Russo, T. (2003). Medical and economic impact of extraintestinal infections due to Escherichia coli: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes and Infection*, 5(5), 449-456. doi: 10.1016/s1286-4579(03)00049-2
- Ryan, K., & Ray, C. (2004). Sherris medical microbiology, an introduction to infection disease 4th ed. The McGraw companies. Inc. USA.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Samanta, A., Burden, A. C., & Jones, G. R. (1985). Plasma glucose responses to glucose, sucrose, and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. *Diabet Med*, 2(5), 371-373. doi: 10.1111/j.1464-5491.1985.tb00654.x
- Samaranayake, Y. H., & Samaranayake, L. (1994). Candida krusei: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *Journal of medical microbiology*, 41(5), 295-310.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy research*, 9(2), 121.
- Schmidlin, P. R., English, H., Duncan, W., Belibasakis, G. N., & Thurnheer, T. (2014). Antibacterial potential of Manuka honey against three oral bacteria in vitro. *Swiss Dent J*, 124(9), 922-924.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. doi: 10.1101/036103
- Senesi, S., Celandroni, F., Salvetti, S., Beecher, D. J., Wong, A. C. L., & Ghelardi, E. (2002). Swarming motility in Bacillus cereus and characterization of a fliY mutant impaired in swarm cell differentiation The EMBL accession number for the sequence reported in this paper is Y08031. *Microbiology*, 148(6), 1785-1794. doi: 10.1099/00221287-148-6-1785

- Shamsudin, S., Jinap, S., Sanny, M., Razak, S.-B. A., Jambari, N. N., Mian, Z., & Khatib, A. (2019). Influence of Origins and Bee Species on Physicochemical, Antioxidant Properties and Botanical Discrimination of Stingless Bee Honey. *International Journal of Food Properties*. doi: 10.1080/10942912.2019.1576730
- Sharma, U. S., & Kumar, A. (2011). In vitro antioxidant activity of *Rubus ellipticus* fruits. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(1), 47.
- Sherlock, O., Dolan, A., Athman, R., Power, A., Gethin, G., Cowman, S., & Humphreys, H. (2010). Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 1-5.
- Silici, S., & Soylu, M. (2015). Honey and Glycemic Index. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 283-293.
- Silva, B., Biluca, F. C., Gonzaga, L. V., Fett, R., Dalmarco, E. M., Caon, T., & Costa, A. C. O. (2021). In vitro anti-inflammatory properties of honey flavonoids: A review. *Food Res Int*, 141, 110086. doi: 10.1016/j.foodres.2020.110086
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*, 36(2), 288-305.
- Sinop İl Tarım Müdürlüğü (2021). Sinop kestane balı tescillendi. Erişim: 20 Haziran 2023, <https://sinop.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/GormeEngellilerDetay.aspx?OgeId=475&Liste=Haber>.
- Snowdon, J. A., & Cliver, D. O. (1996). Microorganisms in honey. *International journal of food microbiology*, 31(1-3), 1-26.
- Song, W., Dang, Q., Xu, D., Chen, Y., Zhu, G., Wu, K., . . . Li, L. E. I. (2014). Kaempferol induces cell cycle arrest and apoptosis in renal cell carcinoma through EGFR/p38 signaling. *Oncology Reports*, 31(3), 1350-1356. doi: 10.3892/or.2014.2965
- Soria, A. C., Gonzalez, M., Lorenzo, C. d., Martínez-Castro, I., & Sanz, J. (2004). Estimation of the Honeydew Ratio in Honey Samples From Their Physicochemical Data and From Their Volatile Composition Obtained by SPME and GC-MS. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. doi: 10.1002/jsfa.1890
- Spilioti, E., Jaakkola, M., Tolonen, T., Lipponen, M., Virtanen, V., Chinou, I., . . . Moutsatsou, P. (2014). Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PLoS one*, 9(4), e94860.
- Sun, L. P., Shi, F. F., Zhang, W. W., Zhang, Z. H., & Wang, K. (2020). Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Honey Extract. *Foods*, 9(8). doi: 10.3390/foods9081039
- Tabak, A. (2022). Sinop bölgesi tescillenmiş kestane balının kalitesinin, antioksidan ve antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesi (BAP Projesi, Proje No: FEF-1901-21-008). Araştırmacılar: H. Aslan, C. Avşar, T. Yumak, N.T. Deniz.
- Tahmasbi, M., Khoshayand, M., Tahmasbi, G., & Shirvani, F. (2015). Determination of the total antioxidant potential in Iranian honey as well as their radical scavenging activity. *Bull. Envir., Pharmacol. and Life Sci*, 4(8), 43-47.
- Tavanti, A., Davidson, A. D., Gow, N. A., Maiden, M. C., & Odds, F. C. (2005). *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 284-292.
- Taylor, P., Zanini, S., Marzotto, M., & Giovinazzo, F. (2014). Digestive system effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 55, 37-41.

- Taylor, T. A., & Unakal, C. G. (2022). *Staphylococcus aureus StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Temiz, H., Temiz, S., & Kaya, Ş. (2015). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları.
- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B., & Denamur, E. (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 207-217. doi: 10.1038/nrmicro2298
- Tofas, P., Samarkos, M., Piperaki, E.-T., Kosmidis, C., Triantafyllopoulou, I.-D., Kotsopoulou, M., . . . Daikos, G. L. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(4), 335-341. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.003
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical microbiology reviews*, 28(3), 603-661. doi: 10.1128/CMR.00134-14
- Trofa, D., Gácsér, A., & Nosanchuk, J. D. (2008). *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(4), 606-625.
- Tuncer, S., & Akova, M. (1997). *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları. *Flora*, 1, 61-65.
- Ulusoy, E. (2012). Bal ve apiterapi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 12(3), 89-97.
- Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. (2020). Bal Tebliği. Erişim: 20 Haziran 2023, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/04/20200422-13.htm>
- van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical microbiology reviews*, 25(2), 362-386. doi: 10.1128/CMR.05022-11
- Viteri, R., Zacconi, F., Montenegro, G., & Giordano, A. (2021). Bioactive compounds in *Apis mellifera* monofloral honeys. *Journal of Food Science*, 86(5), 1552-1582. doi: 10.1111/1750-3841.15706
- Voidarou, C., Alexopoulos, A., Plessas, S., Karapanou, A., Mantzourani, I., Stavropoulou, E., . . . Bezirtzoglou, E. (2011). Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Anaerobe*, 17(6), 375-379. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.012
- Waheed, M., Hussain, M. B., Javed, A., Mushtaq, Z., Hassan, S., Shariati, M. A., . . . Heydari, M. (2019). Honey and cancer: A mechanistic review. *Clinical Nutrition*, 38(6), 2499-2503. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.019
- Weber, S. G., Gold, H. S., Hooper, D. C., Karchmer, A., & Carmeli, Y. (2003). Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerging infectious diseases*, 9(11), 1415.
- Weems Jr, J. J. (1992). *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clinical infectious diseases*, 14(3), 756-766.
- Yang, Y., Battesti, M.-J., Djabou, N., Muselli, A., Paolini, J., Tomi, P., & Costa, J. (2012). Melissopalynological origin determination and volatile composition analysis of Corsican “chestnut grove” honeys. *Food Chemistry*, 132(4), 2144-2154.
- Yapucu Güneş, U., & Eşer, I. (2007). Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 34(2), 184-190. doi: 10.1097/01.won.0000264833.11108.35

- Zanini, S., Marzotto, M., Giovino, F., Bassi, C., & Bellavite, P. (2015). Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(13), 1870-1885.
- Zhang, Y. Z., Si, J. J., Li, S. S., Zhang, G. Z., Wang, S., Zheng, H. Q., & Hu, F. L. (2021). Chemical Analyses and Antimicrobial Activity of Nine Kinds of Unifloral Chinese Honeys Compared to Manuka Honey (12+ and 20+). *Molecules*, 26(9). doi: 10.3390/molecules26092778
- Zhao, H., Cheng, N., Zhou, W., Chen, S., Wang, Q., Gao, H., . . . Cao, W. (2019). Honey Polyphenols Ameliorate DSS-Induced Ulcerative Colitis via Modulating Gut Microbiota in Rats. *Mol Nutr Food Res*, 63(23), e1900638. doi: 10.1002/mnfr.201900638



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nuray TÜRK DENİZ

Yabancı Dili : İngilizce

### Eğitim Durumu

Lise : Bayburt Fen Lisesi, 2009

Lisans : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016

### Mesleki Deneyim

İş Yeri : İzmit Toplum Sağlığı Merkezi, 2016-2017

İş Yeri : Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sinop, 2021-Halen

**Yayın Listesi** : Avşar, C., Aslan, H., Yumak, T., Tabak, A., & Deniz, N. T. (2023). Determination of the superior quality properties of randomly selected chestnut honey samples from the Sinop region. *Spectroscopy Letters*, 1-11.