

Honig stachelloser Bienen als natürliches Wundheilungsmittel: eine Übersicht

Mohd Azri Abd Jalil^{a,b} Abdul Razak Kasmuri^a Hazrina Hadi^a

^aFaculty of Pharmacy, and

^bFaculty of Nursing, International Islamic University Malaysia, Kuantan, Malaysia

Schlüsselwörter

Antioxidantien · Entzündungshemmend ·
Feuchtigkeitsspendende Eigenschaften ·
Honig stachelloser Bienen · Wundheilung

Zusammenfassung

Hintergrund: Die stachellose Biene ist eine auf fast allen Kontinenten vorkommende natürliche Bienenart. Ihr Honig wurde zu allen Zeiten und überall auf der Welt verwendet. Eine Besonderheit des Honigs ist, dass er von den Bienen in einem natürlichen Harzgefäß (Cerumen) gespeichert wird, was seine positiven Eigenschaften, insbesondere für die Wundheilung, unterstützt.

Methoden: Der vorliegende Artikel enthält eine Übersicht verschiedener Studien zu Honig stachelloser Bienen, in denen die zahlreichen therapeutischen Profile dieses Honigs im Hinblick auf seine antioxidativen, antimikrobiellen, entzündungshemmenden und feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften hervorgehoben werden. Alle diese therapeutischen Eigenschaften wirken wundheilungsfördernd.

Ergebnisse: Die im Honig stachelloser Bienen enthaltenen Antioxidantien können freie Radikalketten unterbrechen, die sich nega-

tiv auf die Wundheilung auswirken. Darüber hinaus kann der Honig stachelloser Bienen durch seine antimikrobiellen Eigenschaften der bakteriellen Kontamination entgegenwirken und so die Heilungsrate verbessern. Ferner schützt die entzündungshemmende Wirkung dieses Honigs das Gewebe gegen hochwirksame Entzündungsmediatoren. Seine feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften fördern die Wundheilung, da sie die Angiogenese anregen und die Sauerstoffversorgung verbessern.

Schlussfolgerung: Die Anwendung von Honig zur Behandlung von Wunden ist von alters her weit verbreitet. Um die Heilungsraten in Zukunft weiter zu verbessern, ist es deshalb wichtig zu verstehen, über welchen pharmakologischen Mechanismus der Honig auf die Physiologie wunder Haut wirkt.

© 2018 S. Karger GmbH, Freiburg

Einleitung

Stachellose Bienen

Zur Gattung der stachellosen Bienen gehören etwa 500 Arten, von denen die meisten in Lateinamerika, auf dem australischen Festland, in Afrika sowie Ost- und Südasiens heimisch sind [1]. Stachellose Bienen können in die beiden Gattungen *Melipona* und *Trigona* eingeteilt werden. Die Gattung *Melipona* ist zahlenmäßig groß und

umfasst sogar mehr Arten als die der gemeinen Honigbiene (*Apis mellifera* L.) [2]. Stachellose Bienen spielen zudem eine wichtige ökologische, ökonomische und kulturelle Rolle. Für viele tropische Wild- und Kulturpflanzen sind sie der wichtigste Bestäuber [3]. Ihre Produkte wie Honig, Pollen und Cerumen dienen Generationen von Menschen als Einkommensquelle. Außerdem sind stachellose Bienen eng mit der Kultur indigener Völker, insbesondere der Maya, in den ländlichen Regionen Amerikas verbunden [4].



Abb. 1. Honig stachelloser Bienen.

Nach Angaben des Malaysian Agricultural Research and Development Institute (MARDI) sind stachellose Bienen deutlich kleiner als die Honigbiene und, anders als diese, daher in der Lage, auch sehr kleine Blüten zu bestäuben. Zudem sind stachellose Bienen nicht wählerisch im Hinblick auf ihren Nestbau, und es ist einfacher, mithilfe eines künstlich angelegten Bienenstocks die Honigproduktion anzuregen. Wie der Name schon sagt, können stachellose Bienen nicht stechen, was die regelmäßige Gewinnung von Honig, Pollen und Propolis zusätzlich erleichtert. Hinzu kommt, dass der Umgang mit stachellosen Bienen einfacher ist als bei Honigbienen, die häufig verloren gehen, ihr Nest aufgeben und krankheitsanfällig sind [5]. Außerdem stammt der Honig stachelloser Bienen aus der reichen Vegetation natürlicher Umgebungen und ist deshalb einzigartig. Er besitzt einen charakteristischen Geschmack, der sich durch Süße und eine herbe Säure auszeichnet. Wie Honig stachelloser Bienen aussieht ist in Abbildung 1 dargestellt. Im Vergleich zur Population der stachellosen Bienen ist ihr Honig weniger verbreitet als der Honig der gemeinen Honigbiene. Da man über diesen Honig nur wenig weiß, ist seine Popularität, was die industrielle Produktion, Lagerfähigkeit und Qualitätsstandards betrifft, geringer [6]. Aus diesem Grund sollte der Honig stachelloser Bienen mit Blick auf die Massenproduktion und das einfache Management weiter untersucht werden.

Cerumen und Honigproduktion im Gefäß

Ein weiteres Produkt stachelloser Bienen mit positiver Wirkung ist Propolis, oder auch Geopropolis bzw. Cerumen, wie es vornehmlich genannt wird, um eine Verwechslung mit Propolis von *A. mellifera* zu vermeiden. Propolis ist ein natürliches wachsartiges Harz, das entsteht, indem Bienen der Gattung *A. mellifera* Harze von verschiedenen Pflanzenteilen sammeln und diese mit Bienenwachs mischen [7]. Demgegenüber handelt es sich bei Cerumen um eine ähnliche Mischung wie Propolis, die jedoch zusätzlich noch ein Sekret aus der Mandibeldrüse der stachellosen Biene enthält [8, 9]. Die Funktionen der beiden Produkte unter-

scheiden sich geringfügig: Während das Cerumen als Speichergefäß für den Honig sowie zur Mumifizierung von Eindringlingen und zur Erhaltung einer keimfreien Umgebung im Stock dient, wird Propolis von den Bienen als innere Auskleidung und zur Abdichtung von Ritzen in der Umgebung der sechseckigen Nestwaben verwendet. Da der Honig stachelloser Bienen in den Cerumen-Gefäßen gespeichert wird, hängt seine Zusammensetzung auch vom Übertritt sekundärer Pflanzenstoffe aus dem Cerumen ab [10, 11].

Bevor er zu Honig wird, muss der Nektar in den Cerumen-Gefäßen drei unterschiedliche Umwandlungsprozesse durchlaufen. Zunächst wird dem Nektar durch Verdunstung ein Großteil des Wassers entzogen, wodurch es zu einer physikalischen Veränderung kommt. Anschließend erfolgt eine biologische Umwandlung durch Fermentierung mithilfe von Hefen und Bakterien. Diese Mikroorganismen entstammen einer von der Biene ausgewählten geeigneten Mikroumgebung und leben in Symbiose mit dem Bienenvolk [12, 13]. Zuletzt durchläuft der Nektar eine chemische Umwandlung, bei der die im Sekret der Kopfdrüsen von Arbeiterinnen enthaltenen Enzyme eine hydrolytische Spaltung der Saccharose in Fruktose und Glukose bewirken [12, 14]. Zwar lässt sich nicht bestreiten, dass die Eigenschaften eines Honigs je nach Bienenart, Nektarquellen und Klima unterschiedlich ausfallen, doch besteht eine wichtige Gemeinsamkeit der Honige stachelloser Bienen im Wassergehalt, der allgemein höher ist als bei anderen Honigarten [15, 16]. Der hohe Wassergehalt begünstigt die Besiedelung und das Wachstum von Mikroorganismen im Honig. Die meisten dieser Mikroorganismen sind Probiotika, deren positiv wirkende Enzyme zusammen mit den Enzymen der stachellosen Bienen für eine gleichbleibende Qualität des Honigs sorgen [12, 17].

Wundheilung

Wundheilung ist ein sehr wichtiger biologischer Prozess zur Wiederherstellung der Hautintegrität nach einer Verletzung. Er lässt sich in vier einander überlappende Phasen unterteilen: Hämostase, Entzündung, Proliferation und Remodellierung [18]. Abbildung 2 enthält eine Übersicht über die Hauptphasen des Wundheilungsprozesses. Wunden, die nicht die normalen Heilungsstadien durchlaufen, werden als verzögert heilende akute Wunden und chronische Wunden bezeichnet. Eine Wundheilungsstörung ist Folge eines verzögerten, unvollständigen oder unkoordinierten Wundheilungsprozesses. Faktoren, die maßgeblich zu einem abnormen Wundheilungsverlauf beitragen, sind das Sauerstoffangebot im Gewebe, Infektion, Alter, Geschlechtshormone, Stress, Diabetes, Übergewicht, Medikamente, Alkoholismus, Rauchen und Ernährung [19].

Mechanismen der Wundheilung durch Honig

Wie bereits erwähnt haben schon die Chirurgen im antiken Ägypten offene Wunden mit Honig behandelt. Zwar wussten sie nichts über die zugrunde liegenden zellbiologischen Mechanismen und mikrobiologischen Theorien, doch waren sie vom Nutzen natürlicher Antiseptika und Antibiotika wie Honig als Wund-

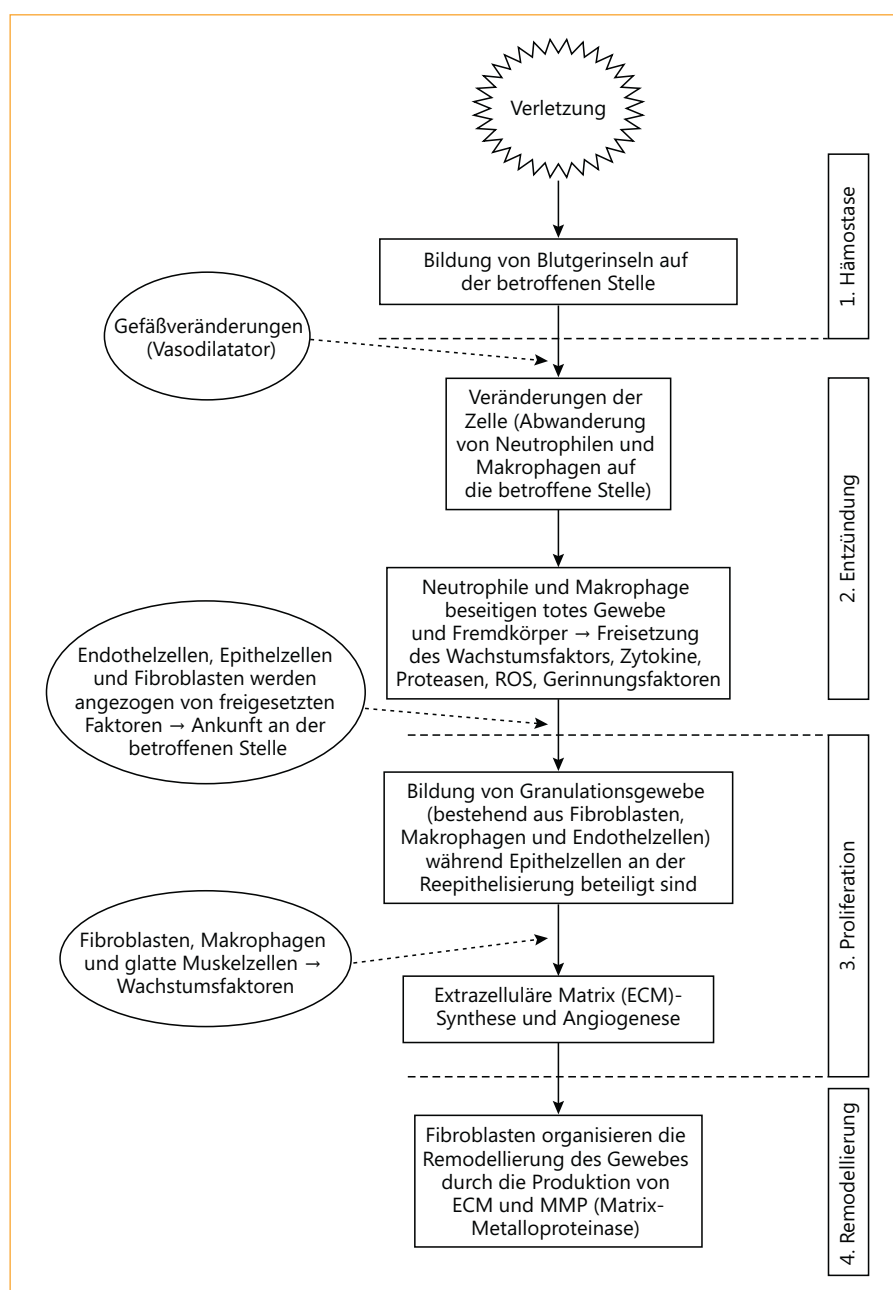


Abb. 2. Hauptphasen des Wundheilungsprozesses. ROS: reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies); ECM: extracellular matrix (extrazelluläre Matrix); MMP: matrix metalloproteinase (Matrix-Metalloproteinase).

aufgabe zur Verhinderung von Infektionen und zur Verbesserung der Wundheilungsrate überzeugt [20]. Honig verfügt über verschiedene wundheilungsfördernde Eigenschaften, die ihn zu einem idealen und wirksamen Bestandteil von Formulierungen zur Wundaufgabe machen. Als natürlicher Wirkstoff ist Honig vor allem ästhetisch angenehm. Außerdem ist Honig in der Lage, eine Wunde durch Wunddebridement-Prozesse in hygienisch gutem Zustand zu erhalten und so eine gute Desodorierung der Wunde zu bewirken [21, 22]. Neben diesen Eigenschaften fördert Honig die für die Wundheilung wichtige Angiogenese und induziert die Bildung von Granulationsgewebe und eine Reepithelisierung der Haut [23, 24]. Verschiedene Studien haben weitere faszinierende biologische Wirkungen von Honig wie beispielsweise eine antinozizeptive [25, 26], immunmodulatorische [27, 28] und nematizide Aktivität [29, 30] nachgewiesen. Die wichtigsten Wirkungs-

mechanismen von Honig bei der Wundheilung sind seine antioxidativen, antibakteriellen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Alle genannten Eigenschaften werden im Folgenden näher erläutert. In Tabelle 1 sind die Komponenten des Honigs stachelloser Bienen aufgeführt, die zu einer verbesserten Wundheilung beitragen.

Honig stachelloser Bienen als Antioxidans

Effekte reaktiver Sauerstoffspezies auf Wunden

Antioxidantien sind Verbindungen, die Zellen gegen die schädlichen Auswirkungen reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) schützen. Zu diesen zählen beispielsweise Singulett-Sauerstoff, Superoxid sowie Peroxyl- und Hydroxylradikale. Diese schädlichen freien Radikale stammen aus endoge-

	Literatur
Zucker: hauptsächlich Glukose und Fruktose	6
Proteine, Vitamine und Mineralstoffe	6
Peroxid-Komponente: Glukose-Oxidase zur Bildung von Wasserstoffperoxid und D-Gluconsäure	44
Nicht-Peroxidkomponenten (Flavonoide, Polyphenole)	104
Hohe Azidität	15, 105
Hoher Wassergehalt	44

Tab. 1. Komponenten im Honig stachelloser Bienen, die zu einer verbesserten Wundheilung beitragen.

nen Stressoren, die als natürliche Abbauprodukte des Zellstoffwechsels entstehen, oder aus exogenen Stressoren wie UV-Licht, Schadstoffen, Drogen, Rauch oder Strahlung [31, 32]. Wie der Name bereits vermuten lässt, schädigen diese reaktiven Moleküle Membranen, Lipide, Aminosäuren und DNA [33]. Die Schädigung der DNA kann einen Kollagenabbau zur Folge haben, wodurch der Proliferationsprozess der Wundheilung gestört wird. Im Stadium der Hämostase zu Beginn des Wundheilungsprozesses kommt es rund um das verletzte Gewebe zu einer Vasodilatation. Die durch induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) verursachte Überstimulierung der Vasodilatation kann jedoch zur Bildung von Wasserstoffperoxid und anderen ROS führen [34, 35]. Durch diese freien Radikale entsteht oxidativer Stress, der den Zustand des verletzten Gewebes weiter verschlechtert. Die Akkumulation von ROS hat nicht nur schädigende Auswirkungen auf die Wunde, sondern auch auf andere Körperorgane. ROS sind in der Lage, verschiedene humorale und zelluläre Mediatoren zu aktivieren und so einen Entzündungsprozess auch in weiter entfernten Organen auszulösen [36, 37].

Die Bedeutung von Antioxidantien für eine verbesserte Wundheilung

Antioxidantien schützen die Zellstrukturen, indem sie die ROS neutralisieren und so die schädigende Kettenreaktion im Körper unterbrechen. Zwei Arten von Antioxidantien lassen sich unterscheiden: enzymatische und nicht-enzymatische Antioxidantien [38, 39]. Enzymatische Antioxidantien überführen freie Radikale in stabile und für den Körper weniger schädliche Moleküle. Sie können weiter unterteilt werden in Ascorbatperoxidasen, Katalase, Superoxid-Dismutase, Glutathion-Peroxidase, Glutathion-Reduktase und Glutathion-S-Transferase [40–42]. Demgegenüber blockieren und unterbrechen die nicht-enzymatischen Antioxidantien die von den ROS ausgelöste Kettenreaktion oder sie verhindern sogar die Bildung freier Radikale. Solche Antioxidantien sind beispielsweise Ascorbinsäure, Tocopherol, Carotinoide und Phenolverbindungen [42].

Antioxidative Eigenschaften des Honigs stachelloser Bienen

Die wichtigste wundheilungsfördernde therapeutische Wirkung von Honig ist auf seine antioxidative Aktivität zurückzuführen, da er in der Lage ist, die durch oxidativen Stress bedingten schädigenden Effekte auf die Wunde zu verhindern [43]. Man kann

davon ausgehen, dass die antioxidativen Effekte des Honigs stachelloser Bienen ebenfalls auf die Behandlung von Wunden übertragbar sind, da er mehr oder ähnlich viele Antioxidantien enthält wie andere Honigarten. Wissenschaftliche Untersuchungen der stachellosen Biene vom Meliponini-Stamm in Australien ergaben, dass ihr Honig einen höheren Flavonoid-Gehalt aufweist als der von *A. mellifera*. Es wurde gezeigt, dass die antioxidative Gesamtaktivität im Honig von *Tetragonula carbonaria* (stachellose Biene) höher ist als die von europäischem Blütenhonig, wohingegen seine Aktivität als Radikalfänger der von europäischem Blütenhonig entspricht [44]. Diese Ergebnisse werden durch eine andere wissenschaftliche Studie zu *Melipona fasciculata* (eine andere Spezies stachelloser Bienen) gestützt, derzufolge der Gehalt an Polyphenol im Honig dieser stachellosen Biene gegenüber anderen südamerikanischen Honigbienen am höchsten ist [45]. Wissenschaftler des MARDI wiesen nach, dass die wichtigste freie Phenolsäure im Honig stachelloser Bienen aus Protocatechusäure (protocatechuic acid, PCA) und 4-Hydroxyphenylelessigsäure besteht [46]. PCA ist ein potentes Antioxidans, das die Zellproliferation im Rahmen des Wundheilungsprozesses verbessert [47], wohingegen 4-Hydroxyphenylelessigsäure in der Lage ist, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies abzufangen [48, 49].

Darüber hinaus verfügt auch das ebenfalls von stachellosen Bienen gebildete Cerumen über antioxidative Eigenschaften [50, 51]. In einer In-vitro-Studie, in der zellfreie Assays der 5-Lipoxygenase (5-LOX)-Aktivität verwendet wurden, war der polare Cerumen-Extrakt in der Lage, den Linolensäureabbau zu unterdrücken. Er wirkte stark antioxidativ und kann die Lipidperoxidation verhindern sowie die Integrität der Zellmembranen schützen [11]. Ferner wurde in einem Antioxidantien-Assay mithilfe eines Humanerythrozyten-Modells gezeigt, dass der Ethanolextrakt des Cerumens über antioxidative Eigenschaften verfügt, die die Zahl der reaktiven Sauerstoffspezies verringern und menschliche Erythrozyten gegen Lipidperoxidation schützen [39]. Diese Wirkung ist auf die antioxidative Aktivität der Phenolverbindungen zurückzuführen, die für die Verhinderung der Hämolyse in Erythrozyten wichtig sind [52]. Der hohe Gehalt an Antioxidantien im Honig stachelloser Bienen könnte ihn für die Anwendung in Untersuchungen zur Wundheilung interessant machen.

Antimikrobielle Wirkung von Honig stachelloser Bienen

Mikroorganismen können unter Umständen den Heilungsprozess verzögern

Mikroorganismen kommen in allen Wunden vor, doch führen die meisten Mikroorganismen nicht zu einer Wundinfektion und die Wunde heilt schließlich ab. Dafür ist es erforderlich, dass sich das Immunsystem des Wirts und die Keimbelastung der Wunde im Gleichgewicht befinden. Keimbelastung bezeichnet einen Zustand, in dem ein Objekt mit einer hohen Zahl von Bakterien kontaminiert ist [53]. Wenn die Keimbelastung jedoch steigt und das Verhältnis aus dem Gleichgewicht gerät oder die Wundheilung beeinträchtigt ist, vermehren sich die Bakterien und breiten sich im Gewebe des Wirts aus [54, 55]. Das Eindringen von Fremd-

körpern in eine Wunde kann den Heilungsprozess stören und letztlich eine Granulom- oder Abszessbildung zur Folge haben. Unbehandelt kann im weiteren Verlauf ein zusätzliches Problem auftreten, wenn durch das bei der verzögerten Wundheilung übermäßig gebildete Kollagen Keloide entstehen [56, 57].

Wie oben beschrieben enthält das Cerumen während der Honigentstehung zahlreiche Mikroorganismen. Ob es dadurch zu einer Beeinträchtigung des Heilungsprozesses kommt, wenn der Honig auf die Wunde aufgebracht wird, ist noch nicht geklärt. Da es sich überwiegend um nicht-pathogene Keime der Gattung *Bacillus* [58, 59] sowie um den Aktinomyzeten *Streptomyces* [60] handelt, behindern diese Mikroorganismen den Heilungsprozess nicht. Demgegenüber führen zahlreiche bekannte Bakterien wie *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* und coliforme Spezies häufig zu Wundheilungsstörungen [61, 62]. Dadurch kommt es zu einer anhaltenden und abnormen Entzündungsreaktion mit Gewebeschädigung und verzögerter Wundheilung. Wenn diese Situation längere Zeit besteht, kann sie sich verschlimmern und eine systemische Erkrankung zur Folge haben. Daher sollte sofort nach einer Verletzung eine vorbeugende Behandlung erfolgen [53]. Ziel der Wundbehandlung ist es, die Besiedelung mit pathogenen Erregern zu verhindern und die eingedrungenen Keime, die zu einem Stillstand der Wundheilung führen, zu beseitigen [63].

Antimikrobieller Wirkmechanismus des Honigs stachelloser Bienen gegen Infektionen

Der wichtigste Grund für die Applikation antimikrobieller oder antibakterieller Therapien ist die Verhinderung oder Behandlung von Infektionen, insbesondere in der Verletzungsphase. Der Honig stachelloser Bienen kann wegen seiner antimikrobiellen und antiseptischen Eigenschaften als antibakteriell wirksamer Bestandteil für pharmazeutische Formulierungen verwendet werden. Die antimikrobielle Aktivität von Honig stachelloser Bienen wurde mittels Kirby-Bauer-Antibiotika-Test, Agardilutions-test, Bouillon-Mikrodilution und Assays zur Absterbekinetik validiert [10, 64, 65]. Diese Untersuchung wurde durch wissenschaftliche Ergebnisse aus Brasilien gestützt, wo man festgestellt hatte, dass der Honig stachelloser Bienen in der Lage ist, das Wachstum grampositiver und gramnegativer Bakterien zu hemmen [66]. Eine Besonderheit des Honigs ist, dass er in einem Cerumen-Gefäß aus Wachs und Propolis gespeichert wird. Choudhari et al. [67] stellten fest, dass indisches Propolis über besonders ausgeprägte antimikrobielle Eigenschaften verfügt. Campos et al. [39] wiesen nach, dass auch Propolis-Proben aus Brasilien breite antimikrobielle Wirkungen besitzen. Infolgedessen wird die Qualität des in den propolishaltigen Gefäßen gespeicherten Honigs durch die positiven Wirkungen seiner Inhaltsstoffe beeinflusst.

Die antibakteriellen Wirkungen von Honig lassen sich in Peroxid- und Nicht-Peroxid-Effekte einteilen [68]. Die Peroxid-Komponente basiert auf der Aktivität von Wasserstoffperoxid. Wasserstoffperoxid wird durch die zwei wichtigen Enzyme Glukose-Oxidase und Katalase im Honig reguliert. Während Glukose-Oxidase die

Bildung von Wasserstoffperoxid induziert, spaltet Katalase Wasserstoffperoxid, so dass die Nährstoffe im Honig konserviert werden [69, 70]. Wasserstoffperoxid verstärkt die Bildung von Zytokinen im Rahmen der Entzündungsreaktion, die der Abtötung von Bakterien dient [22, 71]. Die Nicht-Peroxid-Komponenten basieren auf der Wirkung sekundärer Pflanzenstoffe, dem hohen Zuckergehalt sowie der Azidität des Honigs. Bei den im Honig enthaltenen sekundären Pflanzenstoffen, die zur antibakteriellen Wirkung beitragen, handelt es sich um Flavonoide, Phenolverbindungen und antibakteriell wirksame Peptide [72]. Diese Komponenten wirken durch eine direkte Hemmung der Phagozytose und verhindern so, dass freie Superoxid-Radikale das Gewebe schädigen. Als letzte Nicht-Peroxid-Komponente spielt auch die durch organische Säuren bedingte Azidität des Honigs eine Rolle. Diese Säuren, die 0,57% des Honigs ausmachen, unterdrücken das Wachstum der meisten Mikroorganismen, die einen pH-Wert zwischen 7,2 und 7,4 benötigen, um zu gedeihen [73].

Die antibakterielle Wirkung des Honigs stachelloser Bienen wird von der Aktivität der Nicht-Peroxid-Komponenten beeinflusst. Honige von *A. mellifera* zeigen nur selten Nicht-Peroxid-Aktivität, wohingegen Temaru et al. [10] in einem breiten Spektrum an Proben von Honigen stachelloser Bienen eine starke Nicht-Peroxid-Aktivität nachweisen konnten. Einer entomologischen Studie von Stow et al. [74] zufolge sind die kutikulären antimikrobiellen Verbindungen, die im Honig stachelloser Bienen nachgewiesen wurden, für die Hemmung des Mikrobenwachstums verantwortlich. Ausgehend von diesem Ergebnis postulierten Irish et al. [64] einen Zusammenhang zwischen der Nicht-Peroxid-Aktivität des Honigs und dem anatomischen Bau stachelloser Bienen. Für die antimikrobielle Wirkung spielt die Nicht-Peroxid-Aktivität eine wichtigere Rolle. Da der Gegenspieler von Peroxid begrenzt vorliegt, wird die Aktivität des Peroxids durch das Vorhandensein der Katalase im menschlichen Körper limitiert [75]. Aufgrund seiner erwünschten antimikrobiellen Eigenschaften kann die Applikation von Honig stachelloser Bienen im Wundbereich daher mikrobielle Infektionen verringern und einen raschen Wundheilungsbeginn fördern.

Entzündungshemmende Bedeutung von Honig stachelloser Bienen

Auswirkungen einer Entzündung auf die Wundheilung

Die initial auftretende Entzündung ist eine nützliche biologische Reaktion der Blutgefäße auf eine potenzielle Gefahr. Es handelt sich dabei um ein komplexes protektives Geschehen, mit dem der Organismus versucht, das schädliche Agens zu entfernen und möglichst schnell den Heilungsprozess einzuleiten. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in diesem Verteidigungsmechanismus, da sie die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin E₂ (PGE₂) erhöhen. Alle Entzündungsmediatoren wirken stark zytotoxisch und sind an der angeborenen Immunreaktion beteiligt, indem sie die Zielzellen abtöten [76, 77]. Die Entzündungsmediatoren haben nützliche Effekte; eine übermäßige Bildung durch aktivierte Makro-

phagen kann jedoch Gewebeschädigungen verursachen, die zu chronischen Erkrankungen und einer gestörten Wundheilung führen [78]. Durch die Zugabe eines entzündungshemmenden Wirkstoffs können die aktivierten Makrophagen und die Bildung der Entzündungsmediatoren kontrolliert werden.

Bedauerlicherweise wirken die meisten entzündungshemmenden Medikamente ungünstig auf die Wundheilung. So sind beispielsweise nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) zytotoxisch für das Gewebe, während Kortikosteroide die Entwicklung von Epithelgewebe hemmen. In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen hatte die Anwendung von NSAID wie Ibuprofen negative Auswirkungen, wie beispielsweise einen antiproliferativen Effekt, der zu einem Rückgang der Fibroblastenzahlen, einer stark verminderten Wundkontraktion, verzögerter Epithelisierung und vor allem zu einer gestörten Angiogenese führen kann [19, 79, 80]. Infolgedessen weisen Produkte zur Wundbehandlung nur eine geringe entzündungshemmende Wirkung auf, obwohl Entzündungen immer noch die Hauptursache für eine verzögerte Heilung chronischer Wunden sind [81]. Die Entzündung bewirkt eine Fibrose, die wiederum die Entstehung hypertropher Narben aus Hautwunden zur Folge haben kann [82].

Entzündungshemmende Wirkmechanismen von Honig stachelloser Bienen

Im Gegensatz zu den meisten entzündungshemmenden Medikamenten führt Honig, der ebenfalls entzündungshemmende Eigenschaften besitzt, zu einer geringeren Narbenbildung bei der Heilung von Verbrennungswunden [83]. Der entzündungshemmende Effekt von Honig stachelloser Bienen ist im Cerumen stärker ausgeprägt. Massaro et al. [11] fanden in der oben beschriebenen In-vitro-Studie und dem Antioxidantien-Test, dass der entzündungshemmende Mechanismus im Cerumen-Extrakt von Produkten stachelloser Bienen in der Hemmung des Enzyms 5-LOX, das für die Synthese proinflammatorischer Zytokine verantwortlich ist, besteht. Ebenso stellten Franchin et al. [84] fest, dass der Ethanolextrakt von Geopropolis (eine andere Bezeichnung für Cerumen) die Konzentration proinflammatorischer Zytokine signifikant senkt.

Die entzündungshemmende Wirkung des Honigs beruht unter anderem auch auf Phenolverbindungen. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Phenolverbindungen die übermäßige Bildung von Entzündungsmediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) [78], TNF- α und PGE₂ [86] hemmen können. Zudem fangen Phenolverbindungen freie Radikale ab und schützen so die Zellen gegen die zytotoxischen Wirkungen der proinflammatorischen Mediatoren [87, 88]. Dadurch wird die Dauer der Entzündungsphase verkürzt und die Heilungsrate verbessert. Darüber hinaus ist Honig in der Lage, das Ödem zu verringern und auf diese Weise den mikrovaskulären hydrostatischen Druck auf das Wundgewebe zu senken. Ein bestehendes Ödem behindert den Zustrom von Sauerstoff und Nährstoffen, die für das Gewebewachstum bei der Wundheilung essenziell sind [89]. Die entzündungshemmenden Wirkstoffe sind hinsichtlich ihres Effekts auf ROS mit Anti-

oxidantien vergleichbar. Da der Honig stachelloser Bienen beide Komponenten besitzt, ist er besonders gut in der Lage, den negativen Effekten des Entzündungsprozesses entgegenzuwirken.

Honig stachelloser Bienen als natürlicher Feuchtigkeitsspender in der Wundbehandlung

Feuchtigkeitsspender zur Verbesserung der Wundheilung

In der Vergangenheit lag der Schwerpunkt bei der Wundbehandlung auf der Abdeckung der Wunde, um ihre Umgebung trocken zu halten. Erreicht wurde dies durch Entfernung von überschüssigem Exsudat und Schutz der Wunde vor Infektionen [91]. Seit 2003 folgen Kliniker und Wissenschaftler jedoch dem TIME (tissue, infection/inflammation, moisture, edge)-Konzept (Entfernung von Nekrosen und Wundbelägen, Infektionsbehandlung und -prophylaxe, Exsudatmanagement, Wundrandschutz) [91, 92]. Mittlerweile ist dieser feuchtigkeitsbetonte Ansatz zum Standard in der Wundbehandlung geworden.

Eine feuchte Umgebung der Wunde kann Sekundärinfektionen verhindern und ermöglicht eine effektive Sauerstoffzirkulation [93]. Außerdem schützt eine feuchte Wundumgebung vor Austrocknung und Nekrosen und fördert darüber hinaus nicht nur die Bildung von Blutgefäßen und Bindegewebe, sondern sorgt auch für eine Rehydratation von ausgetrocknetem Gewebe [55, 90]. Neben der Schmerzlinderung kann die Applikation eines Feuchtigkeitsspenders daher das Risiko einer späteren übermäßigen Narbenbildung verringern [94]. Der Schutz der Wunde vor Austrocknung ist entscheidend, da eine trockene Wundumgebung die Migration epidermaler Zellen verzögert und die für die Geweberegeneration erforderliche Autolyse und proteolytische Aktivität verlangsamen kann [95].

Feuchtigkeitsspendender Effekt von Honig stachelloser Bienen

Wie andere Honigarten hat auch der Honig stachelloser Bienen einen hohen Wassergehalt. Eine physikochemische Analyse von Oddo et al. [44] ergab, dass der Wassergehalt im Honig stachelloser Bienen (*T. carbonaria*) relativ gesehen höher ist als im Honig von *A. mellifera*. Die ausgeprägten feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften von Honig sind durch Hydroxylgruppen bedingt und die Grundbestandteile von Honig – Zucker, Proteine und Milchsäure – können ebenfalls feuchtigkeitsspendend wirken [96]. Außerdem können das im Honig enthaltene Glycerin, Propylenglycol und Sorbitol, die häufig als Lösungsmittel in Kosmetika verwendet werden, die feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften von Honig verstärken [97, 98]. Mehreren Studien zufolge tragen Inhaltsstoffe wie Vitamin B, E und K sowie verschiedene günstig wirkende Mineralstoffe wie Kalium, Phosphat und Kalzium, die in nahezu allen Honigarten vorkommen, zu den hydratisierenden Eigenschaften von Honig bei [99–101].

Der hohe Wassergehalt im Honig stachelloser Bienen verhindert die Dehydratation der Wunde, da er durch den osmotischen Effekt kontinuierlich Flüssigkeit an das Wundgewebe abgibt [88, 102]. Auf diese Weise bleibt die Umgebung der Wunde feucht und die Heilung wird, wie oben beschrieben, beschleunigt. Bei dauerhafter Feuch-

tigkeit kann sich jedoch ein nässender Zustand entwickeln, der zu einer Mazeration führen kann [103]. Erfreulicherweise schützt die hohe Osmolarität des Honigs die Haut gegen Mazeration und versorgt die Umgebung kontinuierlich mit Feuchtigkeit [102].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es wichtig ist, der Wundbehandlung sowie den heilungsfördernden Wirkstoffen die gebührende Aufmerksamkeit zu widmen, da es sich bei der Wundheilung um einen hoch komplexen Prozess handelt, bei dem ein hohes Infektionsrisiko besteht. Phytochemische und pharmakologische Belege stützen die ethnopharmakologische Anwendung von Honig stachelloser Bienen in der Wundbehandlung. Alle diese positiven Effekte stärken das Profil von Honig stachelloser Bienen als wundheilungsförderndes Agens. Die Anwendung von Honig zur Behandlung von Wunden ist seit je her weit verbreitet. Um die Heilungsraten weiter zu verbessern, ist es deshalb wichtig zu verstehen, über welchen pharmakologischen Mechanismus der Honig auf die Physiologie von wunder Haut wirkt. Hinsicht-

lich seiner biologisch aktiven Bestandteile weist der Honig stachelloser Bienen zahlreiche Ähnlichkeiten mit anderen Honigarten auf, doch muss die Wirksamkeit der einzelnen Komponenten noch erforscht werden. Aus diesem Grund sind systematische Untersuchungen erforderlich, um die umfassende wissenschaftliche Evidenz für seine Anwendung zu erbringen und etwaige Zweifel und falsche Behauptungen auszuräumen. Die potente biologische Aktivität von Honig stachelloser Bienen macht ihn möglicherweise zu einer neuen therapeutischen Option unter den derzeitigen Honigarten und stellt einen interessanten Fortschritt bei der Suche nach Erfolg versprechenden Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie im Bereich der Wundheilung dar.

Dank

Die vorliegende Studie wurde mit der finanziellen Unterstützung durch das Bildungsministerium von Malaysia durchgeführt (FRGS16-043-0542).

Disclosure Statement

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- 1 Rasmussen C, Cameron SA: Global stingless bee phylogeny supports ancient divergence, vicariance, and long distance dispersal. *Biol J Linn Soc* 2010;99:206–232.
- 2 Michener CD: *Pot-Honey: A Legacy of Stingless Bees*. New York, Springer, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-4960-7
- 3 Slaa EJ, Chaves L, Malagodi-Braga K, Hofstede FE: Stingless bees in applied pollination: practice and perspectives. *Apidologie* 2006;37:293–315.
- 4 Ayala R, Gonzalez VH, Engel MS: Mexican stingless bees (Hymenoptera: Apidae): diversity, distribution, and indigenous knowledge; in Vit P, Pedro SRM, Roubik DW (eds): *Pot-Honey*. New York, Springer, 2013, pp 135–152.
- 5 Khairunnisa S: Stingless Bee Potential. Kuala Lumpur, Utusan Malaysia, 2011. http://ww1.utusan.com.my/utusan/info.asp?y=2011&dt=0530&pub=utusan_malaysia&sec=Agrobiz&pg=ag_02.htm.
- 6 Guerrini A, Bruni R, Maietti S, et al.: Ecuadorian stingless bee (Meliponinae) honey: a chemical and functional profile of an ancient health product. *Food Chem* 2009;114:1413–1420.
- 7 Bankova V: Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *J ApiProduct ApiMed Sci* 2009;1:23–28.
- 8 dos Santos CG, Megiolaro FL, Serrao JE, Blochtein B: Morphology of the head salivary and intramandibular glands of the stingless bee *Plebeia emerina* (Hymenoptera: Meliponini) workers associated with propolis. *Ann Entomol Soc Am* 2009;102:137–143.
- 9 Simone-Finstrom M, Spivak M: Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie* 2010;41:295–311.
- 10 Temaru E, Shimura S, Amano K, Karasawa T: Antibacterial activity of honey from stingless honeybees (Hymenoptera; Apidae; Meliponinae). *Polish J Microbiol* 2007;56:281–285.
- 11 Massaro FC, Brooks PR, Wallace HM, Russell FD: Cerumen of Australian stingless bees (*Tetragonula carbonaria*): gas chromatography-mass spectrometry fingerprints and potential anti-inflammatory properties. *Naturwissenschaften* 2011;98:329–337.
- 12 Menezes C, Vollet-Neto A, Contrera FAF, et al.: The role of useful microorganisms to stingless bees and stingless beekeeping; in *Pot-Honey: A Legacy of Stingless Bees*. New York, Springer, 2013, pp 153–171.
- 13 Anderson KE, Sheehan TH, Eckholm BJ, Mott BM, DeGrandi-Hoffman G: An emerging paradigm of colony health: microbial balance of the honey bee and hive (*Apis mellifera*). *Insectes Soc* 2011;58:431–444.
- 14 Nogueira-Neto P: *Vida e Criação de Abelhas Indígenas Sem Ferrão*. São Paulo, Editora Nogueirapis, 1997.
- 15 Souza B, Roubik D, Barth O, et al.: Composition of stingless bee honey: setting quality standards. *Interciencia* 2006;31:867–875.
- 16 Bijlsma L, De Bruijn LLM, Martens EP, Sommeijer MJ: Water content of stingless bee honeys (Apidae, Meliponini): interspecific variation and comparison with honey of *Apis mellifera*. *Apidologie* 2006;37:480–486.
- 17 Costa RAC, Da Cruz-Landim C: Hydrolases in the hypopharyngeal glands of workers of *Scaptotrigona postica* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apinae). *Genet Mol Res* 2005;4:616–623.
- 18 Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS: Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med* 2012;1:44–50.
- 19 Guo S, DiPietro LA: Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219–229.
- 20 Dobanovački D, Milovanović L, Slavković A, et al.: Surgery before common era (BCE). *Arch Oncol* 2012;20:28–35.
- 21 Ahmed AKJ, Hoekstra MJ, Hage JJ, Karim RB: Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Ann Plast Surg* 2003;50:143–147; discussion 147–148.
- 22 Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S: Honey in modern wound care: a systematic review. *Burns* 2013;39:1514–1525.
- 23 Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP: Acceleration of wound healing by topical application of honey: an animal model. *Am J Surg* 1983;145:374–376.
- 24 Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A: Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *Sci World J* 2011;11:766–787.
- 25 Azim MK, Perveen H, Mesaik MA, Simjee SU: Antinociceptive activity of natural honey in thermal-nociception models in mice. *Phytother Res* 2007;21:194–197.
- 26 Küpeli Akkol E, Orhan DD, Gürbüz I, Yesilada E: In vivo activity assessment of a 'honey-bee pollen mix' formulation. *Pharm Biol* 2010;48:253–259.
- 27 Tonks AJ, Dudley E, Porter NG, et al.: A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J Leukoc Biol* 2007;82:1147–1155.
- 28 Kassim M, Yusoff KM, Ong G, et al.: Gelam honey inhibits lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rats through the induction of heme oxygenase-1 and the inhibition of cytokines, nitric oxide, and high-mobility group protein B1. *Fitoterapia* 2012;83:1054–1059.

- 29 Azim MK, Sajid M: Evaluation of nematocidal activity in natural honey. *Pakistan J Bot* 2009; 41:3261–3264.
- 30 Sajid M, Azim MK: Characterization of the nematocidal activity of natural honey. *J Agric Food Chem* 2012;60:7428–7434.
- 31 Ahmad I, Jimenez H, Yaacob NS, Yusuf N: Tualang honey protects keratinocytes from ultraviolet radiation-induced inflammation and DNA damage. *Photochem Photobiol* 2012;88: 1198–1204.
- 32 D'Errico M, Lemma T, Calcagnile A, et al.: Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* 2007;614:37–47.
- 33 Wijesinghe WAP, Jeon YJ: Biological activities and potential cosmeceutical applications of bioactive components from brown seaweeds: a review. *Phytochem Rev* 2011;10:431–443.
- 34 Victor VM, Rocha M, De La Fuente M: Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004;4: 327–347.
- 35 Ju HY, Chen SC, Wu KJ, et al.: Antioxidant phenolic profile from ethyl acetate fraction of *Fructus Ligustri Lucidi* with protection against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells. *Food Chem Toxicol* 2012;50: 492–502.
- 36 Closa D, Folch-Puy E: Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life* 2004;56:185–191.
- 37 Closa D: Free radicals and acute pancreatitis: much ado about ... something. *Free Radic Res* 2013;47:934–940.
- 38 Fang YZ, Yang S, Wu G: Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002;18: 872–879.
- 39 Campos JF, dos Santos UP, Macorini LFB, et al.: Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). *Food Chem Toxicol* 2014;65:374–380.
- 40 Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I: Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595–603.
- 41 Baskar AA, Al Numair KS, Gabriel Paulraj M, et al.: β -Sitosterol prevents lipid peroxidation and improves antioxidant status and histoarchitecture in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *J Med Food* 2012;15: 335–343.
- 42 Ahmad P, Jaleel CA, Salem M, Nabi G, Sharma S: Roles of enzymatic and nonenzymatic antioxidants in plants during abiotic stress. *Crit Rev Biotechnol* 2010;30:161–175.
- 43 Khalil MI, Alam N, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH: Phenolic acid composition and antioxidant properties of Malaysian honeys. *J Food Sci* 2011;76:C921–C928.
- 44 Oddo LP, Heard TA, Rodríguez-Malaver A, et al.: Composition and antioxidant activity of *Trigona carbonaria* honey from Australia. *J Med Food* 2008;11:789–794.
- 45 Isla M, Cordero A, Diaz L, et al.: Cosmetic properties of honey; in Vit P, Roubik D (eds): *Stingless Bees Process Honey and Pollen in Cerumen Pots*. Mérida, Universidad de Los Andes, 2013, pp 1–8.
- 46 Mohd N, Mohd F, Sajap AS, et al.: Conservation and sustainable utilization of stingless bees for pollination services in agricultural ecosystems in Malaysia. *Int Semin Enhanc Funct Biodivers Relev to Sustain Food Prod ASPAC*, 2010, pp 1–11.
- 47 Kakkar S, Bais S: A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *ISRN Pharmacol* 2014;2014:952943.
- 48 Takahama U, Hirota S, Nishioka T, Oniki T: Human salivary peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite and nitration of salivary components 4-hydroxyphenylacetic acid and proteins. *Arch Oral Biol* 2003;48:679–690.
- 49 Biskup I, Golonka I, Gamian A, Sroka Z: Antioxidant activity of selected phenols estimated by ABTS and FRAP methods. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013;67:958–963.
- 50 Dutra RP, Nogueira AMC, Marques RRDO, et al.: Pharmacognostic evaluation of geopropolis of *Melipona fasciculata* Smith from Baixada Maranhense, Brazil. *Braz J Pharmacogn* 2008; 18:557–562.
- 51 Sawaya A, Barbosa da Silva Cunha I, Marcucci M: Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chem Cent J* 2011;5:27.
- 52 Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, González-Paramás AM, et al.: Phenolics from monofloral honeys protect human erythrocyte membranes against oxidative damage. *Food Chem Toxicol* 2012;50:1508–1516.
- 53 Vowden K, Vowden P, Carville K: Antimicrobial dressings made easy. *Wounds Int* 2011;2: 1–6.
- 54 Li J, Chen J, Kirsner R: Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25: 9–18.
- 55 Korting H, Schöllmann C, White R: Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25: 130–137.
- 56 Martin P: Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997;276:75–81.
- 57 Heng MCY: Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration. *Int J Dermatol* 2011;50:1058–1066.
- 58 Cano RJ, Borucki MK, Higby-Schweitzer M, et al.: *Bacillus* DNA in fossil bees: an ancient symbiosis? *Appl Environ Microbiol* 1994;60: 2164–2167.
- 59 Yoshiyama M, Kimura K: Characterization of antimicrobial peptide genes from Japanese honeybee *Apis cerana japonica* (Hymenoptera: Apidae). *Appl Entomol Zool* 2010;45:609–614.
- 60 Promnuan Y, Kudo T, Chantawannakul P: Actinomycetes isolated from beehives in Thailand. *World J Microbiol Biotechnol* 2009;25: 1685–1689.
- 61 Siddiqui AR, Bernstein JM: Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:519–526.
- 62 Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995;20(suppl 2):S283–S288.
- 63 Krasner D: Minimizing factors that impair wound healing: a nursing approach. *Ostomy Wound Manage* 1995;41:22–26, 28, 30–32.
- 64 Irish J, Carter DA, Blair SE, Heard TA: Antibacterial activity of honey from the Australian stingless bee *Trigona carbonaria*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:89–90.
- 65 Boorn KL, Khor YY, Sweetman E, et al.: Antimicrobial activity of honey from the stingless bee *Trigona carbonaria* determined by agar diffusion, agar dilution, broth microdilution and time-kill methodology. *J Appl Microbiol* 2010;108:1534–1543.
- 66 Pimentel RB de Q, da Costa CA, Albuquerque PM, Junior SD: Antimicrobial activity and rutin identification of honey produced by the stingless bee *Melipona compressipes manausensis* and commercial honey. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:151.
- 67 Choudhari MK, Punekar SA, Ranade RV, Paknikar KM: Antimicrobial activity of stingless bee (*Trigona* sp.) propolis used in the folk medicine of Western Maharashtra, India. *J Ethnopharmacol* 2012;141:363–367.
- 68 Molan PC: Honey: Antimicrobial actions and role in disease management; in Ahmad I, Aqil F (eds): *New Strategies Combating Bacterial Infection*. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2009, pp 229–253.
- 69 White JW, Subers MH, Schepartz AI: The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biophys Acta* 1963;73:57–70.
- 70 Zainol M, Mohd Yusoff K, Mohd Yusof M: Antibacterial activity of selected Malaysian honey. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:129.
- 71 Tan H, Rahman R, Gan S, et al.: The antibacterial properties of Malaysian tualang honey against wound and enteric microorganisms in comparison to manuka honey. *BMC Complement Altern Med* 2009;9:34.
- 72 Mandal MD, Mandal S: Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011;1:154–160.
- 73 Koochak H, Seyyednejad SM, Motamedi H: Preliminary study on the antibacterial activity of some medicinal plants of Khuzestan (Iran). *Asian Pac J Trop Med* 2010;3:180–184.
- 74 Stow A, Briscoe D, Gillings M, et al.: Antimicrobial defences increase with sociality in bees. *Biol Lett* 2007;3:422–424.
- 75 Ewnetu Y, Lemma W, Birhane N: Antibacterial effects of *Apis mellifera* and stingless bee honeys on susceptible and resistant strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* in Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13:269.
- 76 Boscá L, Zeini M, Través PG, Hortelano S: Nitric oxide and cell viability in inflammatory cells: a role for NO in macrophage function and fate. *Toxicology* 2005;208:249–258.
- 77 Kim KN, Ko YJ, Yang HM, et al.: Anti-inflammatory effect of essential oil and its constituents from fingered citron (*Citrus medica* L. var. *sarcodactylis*) through blocking JNK, ERK and NF- κ B signaling pathways in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Food Chem Toxicol* 2013; 57:126–131.
- 78 Kazłowska K, Hsu T, Hou CC, et al.: Anti-inflammatory properties of phenolic compounds and crude extract from *Porphyra dentata*. *J Ethnopharmacol* 2010;128:123–130.
- 79 Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al.: Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999;5:1418–1423.

- 80 Krischak GD, Augat P, Claes L, et al.: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care* 2007;16:76–78.
- 81 Mulder GD, Vande Berg JS: Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92:34–37.
- 82 Schreml S, Szeimies R-M, Prantl L, Landthaler M, Babilas P: Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:866–881.
- 83 Shamaki BU, Yusuf A, Balla HJ, et al.: Evaluation of chemical composition and the comparative wound healing effect of natural honey and olive oil in rabbits. *Infin Commun Appl Sci* 2014;2:149–169.
- 84 Franchin M, Da Cunha MG, Denny C, et al.: Geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1b and TNF- α . *J Ethnopharmacol* 2012;143:709–715.
- 85 Kassim M, Achoui M, Mustafa MR, et al.: Ellagic acid, phenolic acids, and flavonoids in Malaysian honey extracts demonstrate in vitro anti-inflammatory activity. *Nutr Res* 2010;30:650–659.
- 86 Hussein SZ, Mohd Yusoff K, et al.: Gelam honey inhibits the production of proinflammatory mediators NO, PGE 2, TNF- α , and IL-6 in carrageenan-induced acute paw edema in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:109636.
- 87 Aljadi AM, Kamaruddin MY: Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys. *Food Chem* 2004;85:513–518.
- 88 Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Romandini S, et al.: Contribution of honey in nutrition and human health: a review. *Med J Nutrition Metab* 2010;3:15–23.
- 89 Molan PC: The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Pract Res* 2011;19:204–220.
- 90 Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM: Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2008;97:2892–2923.
- 91 Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al.: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11:2–21.
- 92 Davis SC, Perez R: Cosmeceuticals and natural products: wound healing. *Clin Dermatol* 2009;27:502–506.
- 93 Kurhade S, Momin M, Khanekar P, Mhatre S: Novel biocompatible honey hydrogel wound healing sponge for chronic ulcers. *Int J Drug Deliv* 2013;5:353–361.
- 94 Atiyeh BS, Amm CA, El Musa KA: Improved scar quality following primary and secondary healing of cutaneous wounds. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:411–417.
- 95 Atiyeh BS, Hayek SN: Moisture and wound healing. *J Plaies Cicatrisation* 2005;9:7–11.
- 96 Ediriweera ERHSS, Premarathna NYS: Medicinal and cosmetic uses of bee's honey – a review. *Ayu* 2012;33:178–182.
- 97 Bikowski J: The use of therapeutic moisturizers in various dermatologic disorders. *Cutis Cutan Med Pract* 2001;68:3–11.
- 98 Draelos ZD: Active agents in common skin care products. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:719–724.
- 99 Ciulu M, Solinas S, Floris I, et al.: RP-HPLC determination of water-soluble vitamins in honey. *Talanta* 2011;83:924–929.
- 100 Tuberoso CIG, Jerković I, Bifulco E, et al.: Riboflavin and lumichrome in Dalmatian sage honey and other unifloral honeys determined by LC-DAD technique. *Food Chem* 2012;135:1985–1990.
- 101 Vanhanen LP, Emmertz A, Savage GP: Mineral analysis of mono-floral New Zealand honey. *Food Chem* 2011;128:236–240.
- 102 Molan PC: Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:13–19.
- 103 Ovington LG: Advances in wound dressings. *Clin Dermatol* 2007;25:33–38.
- 104 Truchado P, Vit P, Ferreres F, Tomas-Barberan F: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis allows the simultaneous characterization of C-glycosyl and O-glycosyl flavonoids in stingless bee honeys. *J Chromatogr A* 2011;1218:7601–7607.
- 105 Suntiparapop K, Prapaipong P, Chantawannakul P: Chemical and biological properties of honey from Thai stingless bee (*Tetragonula leaviceps*). *J Apic Res* 2012;51:45–52.