

# HONING: LAATSTE REDMIDDEL ÓF EERSTE KEUS?

Harry Wierbos\*

## INLEIDING

Dat sommige honingsoorten bijzondere antibacteriële eigenschappen bezitten en de wondgenezing in sterke mate stimuleren mag als bekend worden beschouwd. Tot het midden van de vorige eeuw was honing populair bij de behandeling van geïnfecteerde wonden, echter met de komst van "moderne" antibiotica is honing op de achtergrond geraakt. In het afgelopen decennium is honing steeds vaker onderwerp van onderzoek geweest en zijn haar bijzondere eigenschappen uitgebreid in kaart gebracht. Tegenwoordig maakt honing een ware "renaissance" door en het aantal publicaties die de effectieve werking van honing in de wondzorg onderbouwen neemt hand over hand toe. Hoewel honing als wondbehandelingsproduct het "ideaal" sterk benadert en er inmiddels veel evidence voor met name de *Leptospermum* honingsoorten bestaat, wordt het nog niet als eerste keus ingezet bij de behandeling van complexe wonden.

## HET "IDEALE" WOND- ANTISEPTICUM

De keuze van een antiseptisch middel voor het behandelen van geïnfecteerde of gekoloniseerde wonden is een moeilijke. Veelal ontbreekt robuust bewijs voor de effectiviteit en kunnen bijwerkingen tot ernstige vertraging of stagnatie van de wondgenezing leiden (44). Niet zelden ontstaat een "trial and error" situatie waarin met allerhande middelen geprobeerd wordt de vicieuze cirkel (figuur 1), waarin de complexe wond verkeert, te doorbreken om het genezingsproces weer op gang te krijgen. De eigenschappen waaraan het "ideale" antisepticum zou moeten voldoen zijn als volgt geformuleerd (29):

- Een snelle bacteriocide werking.
- Effectief tegen een breed spectrum van micro-organismen, zelfs onder de ongunstige omstandigheden van exsuderende, gecontamineerde of geïnfecteerde wonden.
- Stimuleert en versnelt het fysiologische proces van wondgenezing (debridement, granulatie) ook als het langere tijd toegepast wordt.
- Geeft geen lokale of systemische neveneffecten (allergie, toxiciteit).
- Geeft geen resistentievorming.
- Is kostenefficiënt.

## HOE VERHOUDT HONING ZICH TOT HET "IDEAAL" ANTISEPTICUM?

Om honing op waarde te kunnen schatten is een vergelijking met het "ideaal" antisepticum op zijn plaats.

Honing is een breedspectrumanti-bacterieel middel waarvan sommige soorten (*Leptospermum scop.*) uit Nieuw-Zeeland zelfs effectief zijn tegen antibioticaresistente stammen (o.a. MRSA, VRE), biofilms en schimmels (2, 7, 19, 30). Verder is honing een niet-specifiek antisepticum dat, ook op de lange termijn, geen resistentie zal ontwikkelen. Honing is non-toxisch en non-allergeen en kan dus langdurig en veilig ingezet worden. Sommige honingsoorten zijn tevens antimycotisch en in de juiste toedieningsvorm uitstekend geschikt voor de behandeling van schimmels zoals *Candida* en *Aspergillus* (25). Honing stimuleert de wondgenezing door het creëren van een optimaal vochtig milieu, het terugdringen van ontstekingstriggers, het inactiveren van proteasen en het activeren van cytokinenproductie (zie: Waarom honing werkt).

De meeste honingproducten waren tot voor kort alleen beschikbaar als wondzalf of geïmpregneerd gaas, hetgeen beperkingen gaf in het praktische gebruik. Met name de pijnvermindering bij de patiënt na het opbrengen van de honing en sterk exsuderende wonden maakten honing ongeschikt. Inmiddels zijn er moderne preparaten ontwikkeld in de vorm van viskeuze wondgels, honingcolloïden en met honing geïmpregneerde alginaten welke breed inzetbaar zijn bij verschillende type wonden en die nauwelijks of geen pijn veroorzaken (12, 13, 34).

Samengevat voldoet honing op alle punten aan het ideaal, behalve de snelle bacteriocide werking. Om als antisepticum te mogen worden aangemerkt moet een middel binnen tien minuten een log 5 reductie van het aantal micro-organismen realiseren. Afhankelijk van de soort honing geldt voor honing een langere contacttijd. Ook als profylaxe bij insteekopeningen van katheters of externe fixaturen is honing als topicaal antisepticum een uitstekend alternatief voor antibiotica (26).

## WAAROM HONING WERKT

### Samenstelling

Honing bestaat voor het grootste deel uit suikers (70%) en water (20%) en bevat verder vitamines, mineralen, enzymen en anti-oxidanten. Sommige soorten bevatten bovendien een hoge concentratie fytochemicaliën: fenolachtige verbindingen die naast waterstofperoxide een sterke antibacteriële werking vertonen. Bij het opzuigen van de nectar voegen bijen via hun speekselklieren het enzym invertase toe



*Gel Sheet Dressing; een nieuw flexibel niet-verklevend honingverband, samengesteld uit 95% *Leptospermum* honing (Medihoney™)*

waardoor sucrose (het hoofdbestanddeel van nectar), wordt omgezet in het beter oplosbare glucose en fructose. Door met hun vleugels te wapperen creëren bijen een warme luchtstroom in de korf. De supervervadigde oplossing wordt door deze "aerobics" van de bijen ingedampt waarmee het een hoge osmolariteit verkrijgt en groei van micro-organismen wordt voorkomen.

Daarnaast wordt het enzym glucose-oxidase toegevoegd en wordt waterstofperoxide gevormd dat op haar beurt de nectar steriliseert bij de omzetting in honing. Een nevenproduct van deze enzymatische reactie is gluconzuur wat honing een hoge zuurgraad (pH 3.2 - pH 4.5) geeft (5, 22, 24, 43).

### Osmotische werking van honing

Door de osmotische werking van honing wordt de uitstroom van lymfe vanuit de onderliggende weefsels naar het wondbed gestimuleerd. Daarmee worden proteasen, die de wondgenezing belemmeren, weggespoeld en worden voedingsstoffen aangevoerd ten gunste van de nieuwe cellen. Ook neemt oedeem af hetgeen weer een positief effect op de zuurstofvoorziening van het wondbed heeft. Van deze voordelen wordt ook gebruik gemaakt bij de toepassing van negatieve druktherapie. De osmotische werking van honing geeft tevens een vochtig, antibacterieel wondmilieu en zorgt ervoor dat wondverband niet verkleeft aan de wond. Honing activeert de proteolytische activiteit waardoor fibrine wordt afgebroken (32).

### Zuurgraad van honing bevordert wondgenezing

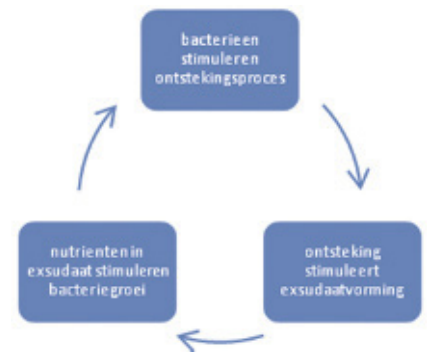
Zuurstof is de beperkende factor voor de snelheid waarmee fibroblasten groeien (35, 38). In een wond is door de slechte capillaire vaatvoorziening het zuurstofaanbod beperkt en een ontsteking en concomitant oedeem verergeren deze situatie (37). Hemoglobine in de capillaire vaten geeft bij een normale pH 7.4 slechts 25% van de gebonden zuurstof af. Als de pH verlaagd wordt tot pH 6.8, dan verdubbelt de zuurstofafgifte tot 50%. Het is aangetoond dat door het verlagen van de zuur-

graad in de wond de genezing versneld wordt (27, 31). Proteasen breken de extracellulaire matrix en groeifactoren af die noodzakelijk zijn voor weefselherstel. Verzuring van wonden belemmert deze protease-activiteit en ondersteunt daardoor de wondgenezing. De lage zuurgraad van honing is dus van positieve invloed op de wondgenezing.

### Anti-oxidanten neutraliseren vrije radicalen

Sommige honingsorten bevatten een hoge concentratie aan anti-oxidanten (5, 6, 11, 18, 21, 23, 24). Anti-oxidanten neutraliseren de vrije radicalen die essentiële celcomponenten, zoals eiwitten, DNA en celmembranen kunnen beschadigen. Als bacteriën of dode cellen omsloten worden door fagocyten wordt een enzym in het celmembraan geactiveerd, waarna superoxidevrije radicalen worden afgegeven. Met name de Nieuw-Zeelandse *Leptospermum* honingsorten bezitten de bijzondere eigenschap dat zij een hoge concentratie aan methylsyringaat bezitten: een anti-oxidant die superoxideradicalen neutraliseert (17, 24).

De weefselschade die veroorzaakt wordt door proteasen is echter vele malen groter dan die van vrije radicalen (46). Proteasen zijn meestal in een inactieve vorm aanwezig (MMP's) maar worden geactiveerd door oxidatie. Als gevolg van een hoge vrije radicalenproductie kan een wond daarom gaan ulcereren en een eerst oppervlakkige brandwond kan diep worden. Cytokines en groeifactoren die een essentiële regulerende functie hebben worden eveneens vernietigd door geactiveerde proteasen. Proteasen vernietigen ook de extracellulaire matrix die van groot belang is voor de celhechting en de migratie van cellen over het wondbed. Het anti-oxiderende vermogen van honing is de belangrijkste eigenschap bij de bescherming van het wondweefsel wanneer er, als gevolg van een ontstekingsreactie, influx van fagocyten plaatsvindt. Tijdens een klinische trial is aangetoond dat honing de verslechtering van een oppervlakkige brandwond



Figuur 1. De ontstekingsreactie is een vicieuze cirkel

naar een diepe brandwond kan voorkomen, waardoor plastische chirurgie achterwege kan blijven (42, 43).

### Anti-inflammatoire eigenschappen

De antibacteriële werking van honing speelt een belangrijke rol in het terugdringen van de ontstekingsreacties in wonden omdat componenten in de celwand van bacteriën de ontstekingsreactie stimuleren. Ook de aanwezigheid van wondbeslag veroorzaakt ontstekingsreacties en door deze met honing te verwijderen wordt de ontsteking geremd (14, 20). De ontstekingsreactie zelf is een vicieuze cirkel (zie figuur 1) (37). Als inflammatoire stimuli aanwezig blijven zullen er continue superoxiden en waterstofperoxide geproduceerd worden omdat zij op hun beurt, door chemotaxis, weer meer neutrofiële granulocyten aantrekken (17, 28). Waterstofperoxide activeert de neutrofiële granulocyten door het activeren van de nucleaire transcriptie factor NF-kB, waarbij genen aangezet worden tot cytokineproductie. Deze versterken de ontstekingsreacties vervolgens weer door het aantrekken en activeren van leucocyten. De aangetrokken neutrofielen op hun beurt produceren weer waterstofperoxide; er is dus sprake van een feed-back versterking van de ontstekingsreactie (37, 43).

Zowel het voorkomen van de vorming van vrije radicalen alsook het onderdrukken ervan zijn belangrijke eigenschappen van honing om hypertrofisch littekenvorming te minimaliseren. Wanneer er sprake is van een lange ontstekingsperiode kan hyperstimulatie leiden tot

hypergranulatie en fibrose. Net als bij de stimulatie van leukocyten gebeurt dit via de oxidatie van NF-kB en kan gestopt worden door anti-oxidanten (23, 35). Het staat inmiddels vast dat vrije radicalen betrokken zijn bij de vorming van hypertrofisch littekenweefsel (45). Een groot aantal klinische publicaties onderbouwt de therapeutische waarde van honing bij het beperken en voorkomen van littekenweefsel bij brandwonden (12, 16, 40, 41, 45).

### Voedingswaarde van honing

Hoewel de samenstelling per soort varieert bevat honing een grote hoeveelheid aan mineralen, aminozuren en vitaminen (11, 22). Het is uitvoerig beschreven dat de topicale toepassing van deze voedingsstoffen de wondgenezing aanzienlijk versnelt (27, 39). Honing stimuleert de wondgenezing tevens door glucose als energiebron aan te bieden aan keratinocyten die deze energie gebruiken om tijdens de re-epithelialisatiefase over het wondbed te kunnen migreren (38). Honing voorziet ook in de energiebehoefte van macrofagen die zorg dragen voor het verwijderen van bacteriën en dood weefsel (debris) en die de cascade van cytokinen en groeifactoren initiëren (43).

### Terugdringen van wondgeur

Bacteriën prefereren het metaboliseren van glucose boven dat van aminozuren. Als er geen glucose beschikbaar is worden de eiwitten in het wondvocht door anaerobe bacteriën gemetaboliseerd. Hierdoor ontstaan zwavelverbindingen, amines en ammoniak die de typische nare geur

*"Honey dressings should move from being last resort to the first choice. There are numerous instances of modern physicians resorting to honey when all conventional treatments have failed, and then seeing rapid and dramatic improvements..... A greater initial use of honey would alleviate patient suffering and reduce costs to healthcare systems" (2008, Prof. dr. R. Cooper, professor of Microbiology, University of Wales Institute, Cardiff).*

veroorzaken. Dit gebeurt niet bij aanwezigheid van glucose en dat verklaart waarom nare wondgeuren snel worden geneutraliseerd wanneer honing toegepast wordt (33, 36).

### Niet alle honing is hetzelfde: verschil tussen consumptie- en medicinale honing

In de eerste plaats moet er onderscheid worden gemaakt tussen medicinale honing en honing voor consumptie. Het is sterk af te raden om deze laatste voor wondbehandeling te gebruiken aangezien bacteriesporen (o.a. Clostridium) en verontreinigingen tot ernstige infecties kunnen leiden. Medicinale honing moet altijd geregistreerd zijn als medisch hulpmiddel en volgens een streng protocol verwerkt, gezuiverd en gammagesteriliseerd zijn. Het idee dat alle medicinale honingsorten hetzelfde zijn is een misvatting. De werking van honing berust op een aantal eigenschappen die per soort sterk verschillen. Deze eigenschappen hangen nauw samen met de plantensoort waarvan de honing afkomstig is en het gebied waar deze planten groeien (2, 21, 32, 43). Maar evenzo is de wijze waarop de honing geselecteerd en verwerkt is belangrijk. Lang is men ervan uitgegaan dat de antibacteriële activiteit toe te schrijven zou zijn aan de sterke osmotische werking. Dit is slechts één van de mechanismen die een rol speelt. Een belangrijk ander mechanisme is de vorming van waterstofperoxide dat ontstaat uit glucose en vocht onder invloed van glucoseoxidase. De concentratie waterstofperoxide is weliswaar laag, maar is door de lange contactduur zeer effectief. Ook de verlaging van de zuurgraad door gluconzuur speelt een rol bij de remming van de bacteriegroei en het deactiveren van schadelijke proteasen (27, 31).

Naast bovengenoemde factoren zijn er enkele honingsorten die de beschikking hebben over niet-peroxide afhankelijke factoren. Deze stoffen geven de honing behoud van antibacteriële eigenschappen, ook nadat de in de wond gevormde waterstofperoxide is uitgewerkt. Het gehalte is afhankelijk van de soort en om

medicinale honing op deze eigenschap te kunnen beoordelen is een internationaal erkende eenheid, de Unique Manuka Factor (UMF), in het leven geroepen (1, 2, 3, 33, 46). Daarbij wordt de antibacteriële activiteit van honing bepaald ten opzichte van de equivalente concentratie fenol (% w/v). Terwijl meerdere studies aantonen dat in verschillende Leptospermum honingsorten uit Nieuw-Zeeland deze UMF 18 tot 30 bedraagt, is deze activiteit in andere honingsorten zeer laag tot niet-aantoonbaar (1, 2, 3, 19, 32, 34, 46).

### CONCLUSIE

Honing mag niet als een panacee worden beschouwd, maar het heeft zeker een enorme potentie als effectief middel bij de behandeling van geïnfecteerde en stagnerende wonden. Tot op heden is er geen vergelijkbaar breed spectrum antibacterieel agens beschikbaar dat effectief is tegen antibioticagevoelige en -resistente micro-organismen, de vorming van bio-films remt, niet-toxisch is voor de humane cellen en de wondgenezing stimuleert (7, 8, 17, 23, 30). Met de moderne toedieningsvormen kan honing breed én veilig worden ingezet bij vrijwel ieder type wond en laat daarbij een snellere wondgenezing zien (14, 15, 16, 20, 46). Het inzetten van honing als eerste keus bij de behandeling van geïnfecteerde wonden lijkt alleszins gerechtvaardigd. Daarmee kan wondzorg efficiënter en effectiever worden binnen de intra- en extramurale wondzorg.

**\*Harry Wierbos is directeur van SpringMedical Benelux**

### LITERATUUR

1. Adams CJ, Boulton CH, Deadman BJ, Farr JM, Grainer MN, Manley-Harris M, Snow MJ (2008) **Isolation by HPLC and characterization of the active fraction of New Zealand manuka (Leptospermum scoparium) honey.** Carbohydr Res 343(4) 651-9.
2. Allen KL, Molan PC, Reid GM (1991) **A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys.** J Pharm Pharmacol 43: 817-22.

3. Al-Mamary M, Al-Meerri A, Al-Habori M (2002) **Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey.** Nutrition Res 22(9):1041-7.
4. Al-Waili NS (2005) **Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and bee-wax in diaper dermatitis.** Clin Microbiol Infect 11:160-3.
5. Bang LM, Buntting C, Molan PC (2003) **The effect of dilution on the rate of hydrogenperoxide production in honey and its implications for wound healing.** J Altern Complement Med 9(2): 267-73.
6. Blasa M, Candiracci M, Accorsi A, Piacentini MP, Albertini MC, Piatti E (2006) **Raw Millifiori honey is packed full of antioxidants.** Food Chem 97(2):217-22.
7. Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon A (2007) **Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA.** J Wound Care 16:325-8.
8. Cooper RA, Molan PC, Harding KG (1999) **Antibacterial activity of honey against strains of Staphylococcus aureus from infected wounds.** J R Soc.Med. 92(6): 283-5.
9. Cooper RA, Halas E, Molan PC (2002a) **The efficacy of honey in inhibiting strains of Pseudomonas aeruginosa from infected burns.** J Burn Care Rehabil 23: 366-70.
10. Cooper RA, Jenkins L (2008) **The inhibition of biofilms of Pseudomonas aeruginosa with Manuka honey.** Wounds 54(4):70
11. D'Árcy BR (2005) **Antioxidants in Australian floral honeys-identification of health-enhancing nutrient components.** Report for the Rural Ind. Research and Dev. Co, Australia: 1-84.
12. Dunford CE, Cooper R, Molan PC (2000) **Using honey as a dressing for infected skin lesions.** Nurs Times 96(14 NT-plus):7-9.
13. Dunford CE, Hanano R (2004), **Acceptability to patients of a honey dressing for non-healing venous leg ulcers.** J Wound Care 13:193-7.
14. Efem SE (1988) **Clinical observations on the wound healing properties of honey.** Br J Surg 75 (7) 679 -81.
15. Efem SE, Udoh KT, Iwara CI (1992) **The antimicrobial spectrum of honey and its clinical significance.** Infection 20:227-9.
16. Efem SE (1993) **Recent advances in the management of Fournier's gangrene: Preliminary observations.** Surgery 113(2):200-4.
17. Flohé L, Beckmann R, Giertz H, Loschen G (1985) **Oxygen-centred free radicals as mediators of inflammation.** Sies H, (ed) Oxidative Stress. Academic Press, London, Orlando: 403-35.
18. Frankel S, Robinson GE, Berenbaum MR (1998) **Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys.** J Apic Res 37(1):27-31.
19. George NM, Cutting KF (2007) **Antibacterial honey (Medihoney™): inj-vitro activity against clinical isolates of MRSA, VRE, and other multiresistant gram-negative organism, including Pseudomonas aeruginosa.** Wounds- Acompendium of Clinical Research and Practice 19: 231-6.
20. Gething G, Cowman S (2008): **Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with Manuka honey or hydrogel: an RCT.** J Wound Care 17(6):241-7.
21. Gheldof N, Engeseth NJ (2002) **Antioxidant capacity of honeys from various floral sources on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in-vitro lipoprotein oxidation in human serum samples.** J Agric Food Chem 50(10):3050-5.
22. Haydak MH, Crane E, Duiberg H, Gochnauer TA, Morse RA, White JW, Wix P (1975) **Biological properties of honey.** London. Heinemann.
23. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N (2006) **Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential.** J Antimicrob Chemother 58(4): 773-7.
24. Inoue K, Muryama S, Seshiomo F, Takeba K, Yoshimura YHN (2005) **Identification of phenolic compound in manuka honey as specific superoxide anion radical scavenger using electron spin resonance (ESR) and liquid chromatography with coulometric array detection.** J Sci Food Agric 85(5):872-8.
25. Irish J, Carter DA, Shokohi T, Blair SE (2006) **Honey has an antifungal effect against Candida species.** Med Mycol 44:289-91.
26. Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, Wiggins KJ, Armstrong K, Hawley CM, et al (2005) **Randomized controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney™) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients.** J Am Soc Nephrol 16:1456-62.
27. Kaufman T, Levin M, Hurwitz DJ (1984) **The effect of topical hyperalimentation on wound healing rate and granulation tissue formation of experimental deep second degree burns in guinea-pigs.** Burns 10(4):84-90.
28. Klyubin IV, Kirpichnikova KM, Gamaley IA (1996) **Hydrogen peroxide-induced chemotaxis of mouse peritoneal neutrophils.** Eur J Cell Biol 70 (4): 347-51.
29. Kramer A, Daeschlein G, Kammerlander G, Abdriessen A, Aspöck C, Bergemann R, et al (2004). **Consensus recommendation for the choice of antiseptic agents in wound care.** Hygiene und Medizin 29:147-57.
30. Lerrer B, Zinger-Yosovich KD, Avrahami B, Gilboa-Garber N (2007) **Honey and royal jelly, like human milk, abrogate lectin-dependant infection-preceding Pseudomonas aeruginosa adhesion.** ISME J 1:149-55.
31. Leveen HH, Falk G, Borek B, Diaz C, Lynfield Y, Wynkoop BJ, et al (1973) **Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavourable action of alkalinity and ammonia.** Ann Surg 178(6):745-53.

32. Molan PC (2001) **Why honey is effective as a medicine: the scientific explanation of its effects.** *Bee World* 82(1):22-40.
33. Molan PC (2002) **Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers, theory and practice.** *Ostomy/Wound Management* 48(11) 28/40.
34. Molan PC (2006) **The evidence supporting the use of honey as a wound-dressing.** *Int. J Low Extrem. Wounds* 5: 40-54.
35. Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L (1990) **Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals.** *Biochem J* 265: 659-65.
36. Nychas GJ, Dillon VM, Board RG, (1988) **Glucose, the key substrate in the microbiological changes in meat and certain meat products.** *Biotechnol Appl Biochem* 10:203-31.
37. Ryan GB, Majno G (1977) **Acute inflammation: A review.** *Am. J. Pathol* 86:183-276.
38. Silver IA (1980) **The physiology of wound healing.** Hunt TK, ed *Wound Healing and Wound Infection: therapy and surgical practice.* Appleton-Century-Crofts, New York: 11-28.
39. Silveti AN, Krejci-Simmons C, Schwartz D (1981) **Accelerated wound healing and infection control through topical application of nutrients.** *Fed Proc* 40(3, partII): 922 (abstract no. 3929).
40. Subrahmanyam M (1991) **Topical application of honey in treatment of burns.** *Br J Surg* 78(4):497-8.
41. Subrahmanyam M (1998) **A prospective randomize clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulphadiazine.** *Burns* 24: 157-61.
42. Subrahmanyam M, Sahapure AG, Nagane NS, Bhagwat VR, Ganu JV (2003) **Free radical control-the main mechanism of the action of honey in burns.** *Ann Burns Fire Disasters* 16(3):135-8.
43. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A (2003) **Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes.** *Cytokine* 42:113-20.
44. Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, de Vos R, Legemate DA (2005) **Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention.** *Br J Surg* 92(6): 665-72.
45. Wan KC, Evans JH (1999) **Free radical involvement in hypertrophic scar formation.** *Free Radic Biol Med* 26 (5-6):603-8.
46. White R, Cooper RA, Molan PC, eds (2005) **Honey: a modern wound management product.** *Wounds UK,* Aberdeen, UK.