

GÖZDEN GEÇİRME

Hümiğin Antiinflatuar Özellikleri Maddeler: Küçük Bir İnceleme

Constance EJ van Rensburg*

Dekanlık Ofisi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pretoria Üniversitesi, Pretoria, Gauteng, Güney Afrika

Hümiğin maddeler, sıçanlarda gecikmiş tip aşırı duyarlılığın, fare pençesi ödemisinin, aşıya karşı konak reaksiyonunun ve farelerde temas aşırı duyarlılığının baskılanmasında etkilidir. Diz osteoartritinden muzdarip hastaların C-reaktif protein seviyelerini ve saman nezlesinden muzdarip hastaların tekerlek ve parlama reaksiyonunu azaltırlar. Ayrıca kardiyoprotektif ve pro-anjyogenik olarak tanımlanmıştır. Toksikite çalışmaları, potasyum humatın insanlarda günlük 1 g/kg doza kadar güvenli olduğunu, oysa fulvik asidin insanlarda yetişkin başına günlük 1.8 g doza kadar güvenli olduğunu göstermiştir. Potasyum humatın antiinflatuar etkisi, inflamatuvarla ilgili sitokinlerin, bir adezyon molekülü, oksidanların ve tamamlayıcı sistemin bileşenlerinin salınmasının inhibisyonuna katkıda bulunabilir. Telif Hakkı © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

Anahtar Kelimeler: inflamasyon; hümiğin maddeler; hümiğin asit; potasyum humat; fulvik asit.

GİRİŞ

Hastalıkları iyileştirecek kimyasal formüller geliştirilmeden önce insanlar bitkilerin iyileştirici güçlerini keşfettiler. Hümiğin maddeler bitkilerin ayrışmasıyla oluşur ve doğrudan olarak su, turba, toprak ve linyitte bulunur. Bu maddeler karmaşık bir yapıya sahiptir ve hümiğin, hümiğin ve fulvik asitlere ayrılabilir (MacCarthy ve diğerleri, 1979). Öncelikle bitki büyümesini teşvik etmek için kullanılmış olsalar da, insanlarda çeşitli hastalıkların tedavisinde de uygulanmıştır.

Hümiğin asitler sadece 2'den yüksek pH değerlerinde suda çözünürken, fulvik asit düşük pH değerlerinde bile suda çözünür. Hümiğin, aksine, her koşulda çözünmeyen bir malzeme karışımıdır (Pena-Méndez ve diğerleri, 2005). En zengin hümiğin asit kaynağı, kömürün 'en genç' kısmı olan linyit olarak bilinen linyit kömüründe bulunur. İki farklı hümiğin madde (orman ve çimen humik maddesi), iki farklı spektroskopik teknik kullanılarak, yani dağılım yansıma kızılötesi Fourier dönüşümü ve nükleer manyetik rezonans (NMR 1H) kullanılarak karakterize edilmiştir (Muscola ve diğerleri, 2006).

İki numunenin kimyasal bileşimlerinde bulunan önemli farklılıklar nedeniyle, analitik ve hazırlayıcı bir ince tabaka kromatografisi analizi gerçekleştirildi ve potasyum humatın moleküller yapısının karmaşıklığını gösterdi (Van Rensburg ve diğerleri, 2010b).

TORBA VE ÇAMUR UYGULAMASI

TEDAVİ SİKLİNİN HAZIRLIKLAR

İltihaplanma

Sapropel, Tolpa gibi turba ekstraktlarından elde edilen hümiğin asitlerce zengin ürünlerin farmakolojik özellikleri

* Yazışma adresi: Constance EJ van Rensburg, Dekanlık Ofisi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pretoria Üniversitesi, Pretoria, Gauteng, Güney Afrika.
E-posta: connie.medlen@up.ac.za

Telif hakkı © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

turba ve mumya, kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir (Schepetkin ve diğerleri, 2002, 2003). 3000 yılı aşkın bir süredir halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Tedavi edilen hastalıklar arasında enflatuarla ilişkili ve oftalmolojik hastalıklar, gastrik ülserler, akut gastroenterit, anemi, hiperkolesterolemi, dermatit, sedef hastalığı, hepatik ve viral hastalıklar ve safra kesesi hastalıkları yer alır.

Turba müstahzarları, dermatit ve sedef hastalığı için kaplıcaların yanı sıra topikal bir tedavi olarak kullanılmıştır (Wolina, 2009) (Tablo 1). Çamur ve turbanın topikal uygulaması, romatoid artrit, egzama ve sedef hastalığından muzdarip hastaların semptomlarını azaltır (Codish ve diğerleri, 2005; Chadzopulu ve diğerleri, 2011) (Tablo 1).

Bu ürünlerin akciğer tüberkülozu ile enfekte hastalarda T-hücre bağışıklığını arttırdığı ve karaciğer hastalıkları ve safra kesesi hastalıklarının tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Schepetkin ve ark., 2002). Krzemiński ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada (2005), bir Tolpa turba preparatının (TPP), miyokard enfarktüsü nedeniyle indüklenen klenmesinden sonra sıçanlarda deri altından uygulandığında pro-anjyogenik ve kalp koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

Çamur banyosu terapisi ve humat balneoterapisi, kırıkdağın ilerleyici tahribatıyla ilişkili enflamasyonla ilişkili bir hastalık olan osteoartritten (Tablo 1) muzdarip hastaların yaşam kalitesini iyileştirmiştir (Bellometti ve diğerleri, 1997; Iubitskaia ve Ivanov, 1999); Codish ve diğerleri, 2005; Fraioli ve diğerleri, 2011; Güngör ve diğerleri, 2012; Chadzopulu ve diğerleri, 2011), Vysokogorskii ve diğerleri (2009), Wistar farelerinde indüklenen tam kalınlıktaki düzlemsel yaralara topikal olarak uygulanan bir sapropel çözeltisinin yara iyileştirme özelliklerini tanımlamıştır (Tablo 1).

MEKANİK ÇALIŞMALAR

İn vitro yapılan mekanik çalışmalar, linyit kömüründen elde edilen potasyum humatın fagositlerin degranülasyonunu engellediğini göstermiştir (Joone ve van Rensburg, 2004),

05 Ağustos 2014 tarihinde alındı
16 Ocak 2015'te revize edildi
Kabul tarihi 05 Şubat 2015

Tablo 1. Hü mik maddeler ü zerinde yapılan çeşitli başarılı denemelerin (klinik ö ncesi ve klinik) bir ö zeti

hü mik maddeler	Kullanan/içinde test edilen	uygulama yolu	Uygulama
Turba	insanlar	Topikal ve kaplıcalarda	Tedavisi Dermatit (Wolina, 2009) Sedef hastalığı (Codish ve diğ erleri, 2005) Romatoid artrit (Gü ngen ve ark., 2012) Yaralar (Vysokogorskii ve diğ erleri, 2009)
Tolpa turba hazırlama	Siçanlar	deri altı	Kardiyoprotektif ve pro-anjiyojenik (Krzeminski ve diğ erleri, 2005)
Çamur/humat balneoterapisi	insanlar	Çamur banyosu terapisi	Yaşam kalitesini iyileştirin (Chadzopulu ve diğ erleri, 2011) Yara iyileşmesi (Vysokogorskii ve diğ erleri, 2009)
Sapropel	Siçanlar	Topikal	Yara iyileşmesi (Vysokogorskii ve diğ erleri, 2009)
Sapropel	insanlar	Çamur banyosu terapisi	Osteoartrit tedavisi (Schepetkin ve diğ erleri, 2002).
oksifulvik asit	Siçanlar	Topikal	Yara iyileşmesi (Van Rensburg ve diğ erleri, 2001).
oksifulvik asit	fareler	Topikal	Enflamasyon (Van Rensburg ve diğ erleri, 2001)
oksifulvik asit	insanlar	Topikal	Enflamasyon (Snyman ve diğ erleri, 2002)
Karbonhidrat tü revli fulvik asit	Siçanlar	Topikal	Yara iyileşmesi (Sabi ve ark., 2011) Egzama (Gandy ve diğ erleri, 2011).
Karbonhidrat tü revli fulvik asit	insanlar	Topikal	Egzama tedavisi (Gandy ve ark., 2011)
Karbonhidrat tü revli fulvik asit	insanlar	Oral	Gü venlik (Gandy ve diğ erleri, 2012)
potasyum humat	Siçanlar	Oral	Temas aşırı duyarlılığı nı azaltın (Van Rensburg ve diğ erleri, 2007) Gecikmiş tip aşırı duyarlılığı nı azaltır (Van Rensburg ve Naude, 2009) Aşıya karşı konak reaksiyonunu azaltın (Van Rensburg ve Naude, 2009) Pençe ö demini ve aşuya karşı konak reaksiyonunu azaltın (Van Rensburg ve diğ erleri, 2010b)
potasyum humat	insanlar	Oral	Alerjik rinit tedavisi (Gandy ve ark., 2010). Osteoartrit tedavisi (Van Rensburg ve diğ erleri, 2010a)

sitokinler ve sü peroksit dismutaz gibi enflamasyonla ilişkili kan ü rü nlerinin aktivasyonu ve/veya salınımı ve enflamasyonla ilişkili hü crelerin alerjik reaksiyonların ve doku hasarının meydana geldiği bö lgelere gö ç ü ve yapışması (Van Rensburg ve Naude, 2009)). Fulvik asit ayrıca tü mö r nekroz faktö rü alfa (TNF-alfa) salınımını da azaltır, ancak çok daha yü ksek konsantrasyonlarda (>200 µg/ml) (Junec ve diğ erleri, 2009).

Öte yandan, Chen ve ark. (2002), hü mik asit uygulamasının in vitro uyarılmış nö trofiller tarafından oksidan ü retiminin yanı sıra adezyonu arttırdığı nı belirtmişlerdir. Hü mik maddelerin in vitro TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı nı, ancak yalnızca eksojen lipopolisakaritlerin varlığ ında (Junec ve ark., 2009), bu maddelerin enflamasyona neden olmaması gerektiğ ini gö steren rapor edilmiştir (Junec ve ark., 2009). Normal koşullar altında.

Humik maddeler ayrıca antioksidan aktivitelere sahiptir (Aeschbacher ve diğ erleri, 2012; Kuč erí k ve diğ erleri, 2008; Vašková ve diğ erleri, 2011) ve lipopolisakarit kaynaklı insan gö bek damarı endotel hü crelerinde inhi yoluyla tamamlayıcı reseptö r bir ve ü ç ü n ekspresyonunu inhibe eder. nü kler faktö r kappa B aktivasyonunun bitmesi (Gau ve diğ erleri, 2000). Bu yü zey molekü lleri, otoimmü n hastalıklardan mustarip hastalarda olduğu gibi, iltihaplanma reaksiyonlarının yakınında hü crelerin kan damarlarının duvarlarına yapışmasına yardımcı olarak iltihaplanma sırasında ö nemli bir rol oynar (Crockard ve diğ erleri, 1992). Daha ö nce bahsedilen sonuçlar, linyit kö mü rü nden elde edilen bir potasyum humat ü rü nü ile doğ rulandı (Joone ve van Rensburg, 2004). Bu şekilde hü mik maddeler

inflamatuvar hü crelerin etkilenen bö lgelere ulaşmasını engelleyerek, yakındaki kan damarlarına 'yapışarak' ve bu alanlarda toksik maddeler salarak mevcut enflamasyon alanlarını koruyun. Hü mik maddelerin etki mekanizması, hem klasik hem de alternatif kompleman aktivasyonu yollarının inhibisyonunun yanı sıra fagositlerin degranü lasyonuna ve IL-1β, IL-6 gibi enflamasyonla ilgili sitokinlerin ü retimine de katkıda bulunabilir. IL-10 ve TNF-α (Van Rensburg ve Naude, 2009; Joone ve van Rensburg, 2004).

PREKLİ KALTOKSİ Sİ TE VE ETKİ NLİ K ÇALIŞMALARI

Siçanlara deri altından uygulanan TPP'nin pro-anjiyojenik, anjiyo-immü nomodu latö r ve aynı zamanda kalbi koruyucu ö zellikleri Tadeusz ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. (2005) (Tablo 1). Tolpa turbasının siçanlarda iskemik kardiyomiyopati gelişimini ö nleyebileceğ i sonucuna vardılar.

Bitü mlü kö mü rden tü retilen bir fulvik asit ü rü nü olan topikal olarak uygulanan oksifulvik asidin antiinflamatuvar aktivitesi, bir fare temas aşırı duyarlılığı nı modelinde hem diklofenak sodyum hem de betametazonun %1'lik preparasyonu ile karşılaştırıldı (Van Rensburg ve ark., 2001) (Van Rensburg ve ark., 2001). Tablo 1). Bu deneyde, fareler dinitroflorobenzene duyarlı hale getirildi ve daha sonra bir kulağ ın dorsal yü zeyinde dinitroflorobenzen ile tehdit edildi. Farelerin iltihaplı kulakları topikal bir ilaç la tedavi edildi.

plasebo krem veya oksifulvik asit, diklofen sodyum veya betametazon içeren bir formülasyonun uygulanması. Kulaklarının kalınlığı ıgünlük olarak ölçüldü. Oksifulvik asit, yanı sıra betametazon ve diklofenak sodyum formülasyonları kutanöz inflamatuvar yanıtı azalttı.

1 ay boyunca günlük olarak 1 g/kg potasyum humat dozu ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan bir prelinik toksisite çalışmasında, dozajın günlük venlik parametreleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve 500 mg/kg vücut ağırlığı dozunun da Gebe dışı sıçanlara uygulandığında yavrular üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir (Van Rensburg ve ark., 2007). Etkinlik çalışmaları, 60 mg/kg oral dozda potasyum humat, koyun kırmızı kan hücreleri ile aşılanmış farelerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu, sıçan modellerinde (Van Rensburg ve diğerleri, 2010b) yanı sıra dinitroflorobenzen ile duyarlı hale getirilen sıçanlarda bir temas aşırı duyarlılık reaksiyonu (Van Rensburg ve diğerleri, 2007) (Tablo 1). Bu çalışmalarda, potasyum humat, indometasin ve prednizolon ile olumlu bir şekilde karşılaştırıldı. İlginç bir şekilde, potasyum humat ile tedavi edilen bağışıklığı yetersiz fareler (greft-versus-host deneyinde siklofosfamid tedavisi ile indüklenen), tek başına siklofosfamid ile tedavi edilen farelerde olduğu gibi normal kilo kaybından muzdarip olmadı (Van Rensburg ve diğerleri, 2010b). Ayrıca, Anwer ve diğerleri tarafından bir kimyasal kompleks hazırlanmıştır. (2010) hü mik asit ve aspirin ile liyofilizasyon yoluyla. Bu kompleks, sıçan pençe ödemisinde tek başına aspirinin antiinflamatuvar aktivitesini arttırdı (Anwer ve diğerleri, 2010).

Sapropellerin antioksidan ve yara iyileştirici özellikleri Vysokogorskii ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. (2009) tıbbi formülasyonlara dahil edilmesinin önerilebileceğini öneren Özman ve ark. (2014), fokal serebral iskemisi sıçan modelinde intraperitoneal olarak uygulanan hü mik asitin antioksidan özelliklerinden kaynaklanabilecek nöroprotektif etkilerini tanımlamıştır. Hü mik asidin iskemiye bağlı beyin hasarı geliştirme riski yüksek olan hastalarda önerilebilecek bir ajan olarak uygulanabileceğini tahmin ettiler.

Biri bitümlü kömürden ve diğerleri bir karbonhidrat kaynağından (CHD-FA) türetilen iki farklı fulvik asit üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada, fulvik asidin temas aşırı duyarlılık reaksiyonunu azaltmada güçlü ve etkili olduğu bulunmuştur. topikal olarak uygulandığında sıçanlar (Van Rensburg ve diğerleri, 2001; Sabi ve diğerleri, 2011) (Tablo 1).

Sıçanlarda miyokard enfarktüsü nedeniyle indüklenmesinden sonra subkütan TPP uygulamasının spontan anjiyogenez üzerindeki etkilerini belirlemek için bir çalışma yapıldı. Sonuçlar, bu türden iskemik kardiyomiyopati gelişimini önleyerek kalbi koruyucu özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Krzemiński ve ark., 2005) (Tablo 1).

Trckova ve ark. (2005), turbanın çiftlik hayvanları için bir gıda takviyesi olarak uygulanmasını gözden geçirmiş ve turbanın detoksifiye edici ve emici etkileri, bağışıklık sistemini uyarması ve hayvanların bünyesinde artış gibi birçok yararlı özellikleri olduğunu sonucuna varmıştır. Farklı bölgelerdeki turbanın kimyasal bileşimindeki farklılıklar nedeniyle, her bir kaynağın etkilerinin test edilmesinin gerekli olacağını önermektedir.

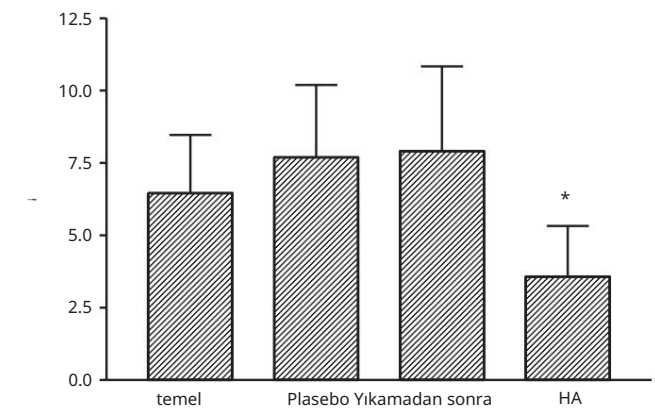
KLİNİK ÇALIŞMALAR

Alerjik bireylere topikal olarak uygulanan oksifulvik asit, hidrokortizonunkine benzer şekilde (Tablo 1) intradermal alerjen yüklemesinden sonra tekerlek ve parlama reaksiyonunu önlemeye yardımcı oldu (Snyman ve diğerleri, 2002).

Atopik kişiler üzerinde yapılan bir pilot çalışma, topikal olarak uygulanan %4,5 oksifulvik asit kreminin ortaya çıkan bir inflamatuvar reaksiyonu inhibe ettiğini göstermiştir (Gandy ve ark., 2011). Bu çalışma, atopik kişilerin 3 gün boyunca günlük oral dozlarda 40 mL'ye kadar %3.8'lik bir karbonhidrat türevi fulvik asit çözeltisi ile tedavi edildiği bir klinik çalışma ile takip edildi. Deri prick testinde anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 1). Bu türden bu dozlarda günlük venli olduğu sonucuna varılmıştır (Gandy ve ark., 2012).

HIV-pozitif bireyler üzerinde iki haftalık bir süre boyunca kişi başına günde 2, 4, 6 ve 8 g oral dozlarda oksihumat (bitümlü kömürden türetilen bir humat türü) ile yapılan çift kömür, plasebo kontrollü bir Faz I çalışmasında (Botes ve ark. 2002), türden hastaların viral yükü ve CD4 sayıları üzerinde olumlu bir etkisi olmamasına rağmen, hiçbir yan etki olmaksızın iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu deneme, Güney Afrika'da ulusal antiretroviral tedavi programının başlatıldığı Nisan 2004'ten önce yürütüldü.

En kesin bulgular, iki klinik denemeden elde edilen sonuçlardı. İlk denemede, alerjik nezlesi olan hastalara oral olarak potasyum humat verildi (Gandy ve ark., 2010), ikinci denemede ise diz osteoartriti olan hastalara uygulandı (van Rensburg ve ark., 2010a). İlk denemede potasyum humat hastaların çark ve parlama reaksiyonunu azalttı, ikinci denemede ise hastaların fiziksel fonksiyonlarını iyileştirerek hastaların kanındaki C-reaktif protein (CRP) düzeylerini düşürdü. Türden (Şekil 1) (Tablo 1). Bu, Güney ve ark. (2012) çamur torbası tedavisinin yavaşladığını bulan kişi



Şekil 1. Diz osteoartritinden mustarip hastaların yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri üzerinde potasyum humatın (HA) plaseboya (2 haftalık arınma döneminden önce ve sonra) etkisi**. *Plasebo değerleri ile karşılaştırıldığında hs-CRP'de anlamlı ($p < 0.5$) azalma. **Van Rensburg CE J, Badenhorst B.E Gandy JJ ve Snyman JR, 2010b. Açık Konferans Bildirileri Journal 1:69-74. Bu, Creative Commons Ticari Olmayan Atf Lisansı (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) koşulları altında lisanslanan açık erişimli bir makaledir ve sınırsız, ticari olmayan kullanım, dağıtım ve esere uygun şekilde atıfta bulunulması şartıyla herhangi bir ortamda çoğaltılabilir.

diz osteoartritinin ilerlemesi. CRP, inflammatuar sürece doğrudan dahil olmamasına rağmen, yaygın olarak bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (Boylan ve diğerleri, 2001; Koenig ve diğerleri, 1999; Nakayama ve diğerleri, 1993).

Örneğin, Nakayama ve ark. (1993), CRP seviyelerindeki artış ile aterosklerozun ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirirken, McIntire ve ark. (1997), CRP ölçümü nü enflamatuar barsak hastalığından mustarip hastaların izlenmesinde yararlı olduğunu bulmuşlardır.

SONUÇLAR VE GELECEK YÖNLENDİRİMLER

İnflamasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar (Nakayama ve ark., 1993), otoimmün hastalıklar (Nathan, 2002), kanser (Balkwill ve Mantovani, 2001; Coussens ve Werb, 2002; Baumgarten ve Frasier, 2012), alerjiler (Venge, 1994), Alzheimer hastalığı (Holmes ve diğerleri, 2009) ve kardiyovasküler durumlar (Ridker ve diğerleri, 2000). Enflamasyon ve maligniteler arasında bir ilişki de tarif edilmiştir (Lu ve diğerleri, 2006). Enflamasyonun etkili kontrolü, bu koşullara yatkın adayları korumak için kullanılabilir (Abou-Raya ve Abou-Raya, 2006). Bu, diğer enflamatuarla ilişkili hastalıklar için de geçerli olabilir (Coussens ve Werb, 2002; Halliday ve diğerleri, 2000; Nakayama ve diğerleri, 1993).

Ne yazık ki non-steroidal antiinflatuar ilaçların kullanımı üleratif kolit, bağırsak ülerleri, bağırsak perforasyonları, ince bağırsakta hasar gibi gastrobağırsak komplikasyonlarının riskinde artışa yol açabilir (Somasundaram ve ark., 1995; Davis, 1995; Thieffin ve Beaugerie, 2005; Sostres ve diğerleri, 2010) ve kalın bağırsaklar (Davis, 1995) yanı sıra artmış kardiyovasküler komplikasyon riski (Bjarnason ve diğerleri, 1993; McIntire ve diğerleri, 1997; Fosslien, 2005). Bu nedenle bu ilaçlar, halihazırda bu koşullara yatkın olan hastalar tarafından kullanım için güvensiz hale gelmiştir. İlginci bir şekilde, bir hü mik asit preparasyonu (TPP), sıçanlarda indüklenen mide ülerlerinin iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdı (Brzozowski ve diğerleri, 1994) (Abshenas ve diğerleri, 2014). Hü mik asit ve aspirin ile liyofilizasyon yoluyla bir kimyasal kompleks hazırlandı. Bu kompleks, sıçan pençe ödem modelinde tek başına aspirinin antiinflatuar aktivitesini arttırdı (Anwer ve diğerleri, 2010).

Sonuç olarak, hü mik maddelerden elde edilen ürünler, enflamatuarla ilişkili hastalıklar için yıllarca boyunca kullanılmış ve test edilmiştir (Tablo 1), bu, iltihaplanma ile ilişkili hastalıkların tedavisi ve/veya önlenmesi için olası bir güvenli alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Çakar çatışması

Yazar, çeşitli iltihaplanma ilgili hastalıkların tedavisi için piyasada bir potasyum humat müstahzarının dağıtımıyla ilgilenmektedir.

REFERANSLAR

- Abou-Raya A, Abou-Raya S. 2006. Enflamasyon. Otoimmün hastalıklar ve ateroskleroz arasında bir pivotel bağlantısı. *Otoimmün Rev* 5(5): 331-337.
- Abshenas J, Kheirandish R, Salary AR. 2014. Sıçanlarda indüklenen mide ülerisinde mummyanın gastroprotektif etkisi. *Comp Clin Pathol* 23(2): 305-309.
- Aeschbacher M, Graf C, Schwarzenbach RP, Sander M. 2012. Hü mik maddelerin antioksidan özellikleri. *Environ Sci Technol* 46(9): 4916-4925.
- Anwer MK, Agarwal SP, Ali A ve ark. 2010. Şilajitten ekstrakte edilen hü mik asitli aspirinin moleküler kompleksleri ve bunların karakterizasyonu. *J Dahil Phenom Macrocycl Chem* 67(1-2): 209-215.
- Balkwill F, Mantovani A. 2001. Enflamasyon ve kanser. *Lancet* 357: 539-545.
- Baumgarten SC, Frasier J. 2012. Mini inceleme: enflamasyon: daha agresif östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserlerinin kıskırtıcısı. *Mol Endokrinol* 26(30): 360-371.
- Bellometti S, Giannini S, Sartori L, Crepaldi G. 1997. Çamur tedavisi gören osteoartröz hastalarında sitokin seviyeleri. *Int J Clin Pharmacol Res* 17(4): 149-153.
- Bjarnason JJ, Hayllar AJ, MacPherson A, Russell S. 1993. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların insanlarda ince ve kalın bağırsak üzerindeki yan etkileri. *Gastroenteroloji* 104(6): 1832-1847.
- Botes ME, Dekker J, van Rensburg CEJ. 2002. HIV ile enfekte hastalarda oral oksihumat ile Faz I denemesi. *Drug Dev Res* 57: 34-39.
- Boylan MT, Crockard AD, Duddy ME ve diğerleri. 2001. İnterferon-β1a uygulaması, serum amiloid A proteini ve C-reaktif proteinde geçici bir artışa neden olur: diğer enflamasyon belirteçleriyle karşılaştırma. *Immunol Lett* 75(3): 191-197.
- Brzozowski T, Dembiński A, Konturek S. 1994. Tolpa Peat Preparatının gastroproteksiyon ve mide ve duodenum ülerleri üzerindeki etkisi. *Açta Pol Ecz.* 51(1): 103-107.
- Chadzopulu A, Adraniotis J, Theodosopoulou E. 2011. Çamurun terapötik etkileri. *Prog Health Sci* 1(2): 132-136.
- Chen DH, Liu JJ, Lu FJ, Yang ML, Yasnang L, Huang TS. 2002. Hü mik asidin nörotrifillerin yapışkanlığı üzerindeki etkisi. *Tromb Res* 108(1): 67-76.
- Codish S, Abdu-Shakra M, Flusser D, Fringer M, Sukenik S. 2005. Romatoid artritli hastaların elleri için çamur sıkıştırma tedavisi. *Rheumatol Int* 25: 49-54.
- Coussens LM, Werb W. 2002. Enflamasyon ve kanser. *Doğ* 420: 860-867.
- Crockard AD, Thomson JM, McBride SJ, Edgar JD, McNeill TA, Bell AL. 1992. Enflamatuar aktivasyon belirteçleri: enflamatuar eklem hastalığı olan hastalardan alınan sinoviyal sıvı nörotrifilleri üzerinde CR1 ve CR3 kompleman reseptörlerinin yukarı regülasyonu. *Clin Immunol Immunopatol* 65: 135-142.
- Davis N.M. 1995. Steroid olmayan antiinflatuar ilaçların kalın bağırsakta toksisitesi. *Dis Colon Rectum* 38(12): 1311-1321.
- Fosslien E. 2005. Steroid olmayan antiinflatuar ilaçların kardiyovasküler komplikasyonları. *Ann Clin Lab Sci* 35(4): 347-385.
- Fraioli A, Serio A, Mennuni G, et al. 2011. Diz osteoartriti olan hastalarda Silene maden suyu (Chianciano Spa İtalya) ile çamur paketleri ve banyolarla tedavinin etkinliği üzerine bir çalışma. *Rheumatol Int* 31(10): 1333-1340.
- Gandy JJ, Meeding JP, Snyman JR, van Rensburg CEJ. 2010. Alerjik rinit tedavisinde potasyum humatın klinik etkinliği: çift körlü plasebo kontrollü bir çalışma. *Drug Dev Res* 71: 358-363.
- Gandy JJ, Meeding JP, Snyman JR, van Rensburg CEJ. 2011. Egzamanın topikal tedavisinde karbohidrat türevli fulvik asidin etkinliği ve güvenliğini değerlendirme için randomize, paralel grup, çift körlü çalışma. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 4: 145-148.
- Gandy JJ, Meeding JP, van Rensburg CEJ. 2012. Karbohidrattan türetilen fulvik asidin akut ve subakut güvenliğini ve kavram kanıtı etkinliğini ilişkin Faz I klinik çalışması. *Clin Pharmacol* 4: 7-11.
- Gau RJ, Yang HL, Chow SN, Suen JL, Lu FJ. 2000. Hü mik asit, NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla hücre üreyi yapışma proteinlerinin LPS kaynaklı ifadesini bastırır. *Toksikol Uygulaması Pharmacol* 166: 59-66.
- Güngen G, Fusan A, Findikoğlu G, Simin R. 2012. Diz osteoartriti hastalarda çamur paketi tedavisinin serum YKL-40 ve hsCRP seviyelerine etkisi. *Rheumatol Int* 32(5): 1235-1244.

- Halliday G, Robinson R, Sheperd C, Kril J. 2000. Alzheimer hastalığı ve iltihabı: hü creсел ve terapö tik mekanizmaların gö zden geçirilmesi. *Klinik Exp Pharmacol* 27(1-2): 1-8.
- Holmes C, Cunningham C, Zotova E ve diğ erleri. 2009. Alzheimer hastalığı nda hastalık progresyonunda sistemik enflamasyon. *Nö roloji* 73(10): 768-774.
- Iubatskaia NS, Ivanov EM. 1999. Osteoartroz hastalarının tedavisinde sodyum humat. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 5: 22-24.
- Jones GK, van Rensburg CEJ. 2004. Potasyum humatin anti-enflamatuar ö zelliklerinin in vitro araştırılması. *Enflamasyon* 28(3): 169-174.
- Junec R, Morrow R, Schoenherr JI ve ark. 2009. Hü mik asitlerin, farklılaştırılmış U937 hü crelerinden LPS ile indü klenen TNF- α salınımı ü zerindeki bimodal etkisi. *Bitki ilacı* 16(5): 470-476.
- Koenig K, Sund M, Frö hlich M ve diğ erleri. 1999. İ nflamasyonun hassas bir belirteci olan C-reaktif protein, başlangıçta sağ lıklı olan orta yaşlı erkeklerde gelecekteki koroner kalp hastalığı nı riskini tahmin ediyor. *Dolaşım* 99: 237-242.
- Krzemiński TF, Nożyński JN, Grzyb J, et al. 2005. İ n vivo deneysel miyokard enfarktü sü nden sonra sıç an kalplerinde TNF α -indü kleyici-Tolpa Peat Preparasyon tedavisinden sonra anjiyogenez ve kardiyoproteksiyon. *Vasc Pharmacol* 43(3): 164-170.
- Kuč erı k J, Bakajová B, Pekař M. 2008. Linyit hü mik asitlerinin ve tuzlarının polivinil alkol karışımlarının termo-oksidatif stabilitesi/bozunması ü zerindeki antioksidan etkisi. *Environ Chem Lett* 6(4): 241-245.
- Lu H, Ouyang W, Huang C. 2006. Enflamasyon, kanser gelişiminde ö nemli bir olay. *Mol Cancer Res* 4: 221-233.
- MacCarthy P, Peterson MJ, Malcolm RL, Thurman EM. 1979. Hü mik maddelerin hidrofobik bir reç ineden pH gradyan desorpsiyonu ile ayrılması. *Anal Kimya* 51(12): 2041-2043.
- McIntire C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR. 1997. Dü zenli diyaliz hastalarında enfeksiyon ve enflamasyon için bir belirteç olarak serum C-reaktif proteini. *Clin Nefrol* 48(6): 371-374.
- Muscola A, Sidari M, Attina E, Francisco O, Tugnolo V, Nardi S. 2006. Hü mik maddelerin biyolojik aktiviteleri kimyasal yapıları ile ilgilidir. *Soil Sci Soc Am J* 71(1): 75-85.
- Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada M, Okada M. 1993. Enfeksiyö z hastalıklarda inflammatuar belirteçler olarak hem serum amiloid protein A hem de C-reaktif proteinin izlenmesi. *Clin Chem* 39: 293-297.
- Nathan C. 2002. Enflamasyonda kontrol noktaları. *Doğ a* 420: 846-852.
- Özkan A, Şen HM, Şehitoğ lu İ , et al. 2014. Hü mik asidin fokal serebral iskemik hasarı ü zerindeki nö roprotektif etkisi: sıç anlar ü zerinde deneysel bir çalışma. *Enflamasyon* DOI:10.1007/s10753-014-0005-0.
- Pena-Méndez EM, Havel J, Patoč ha J. 2005. Hü mik maddeler - yapısı hala bilinmeyen bileşikler: tarım, endü stri, çevre ve biyotip uygulamaları. *J Uygulama Biomed* 3: 13-24.
- Ridker PM, Hennekens CH, Burning JE, Rifai N. 2000. Kadınlarda kardiyovaskü ler hastalığı nı tahmininde C-reaktif protein ve diğ er enflamasyon belirteçleri. *N Engl Med* 342: 836-843.
- Sabi R, Very P, van Rensburg CEJ. 2011. Karbonhidrat tü revli fulvik asit (CHD-FA), İ rlanda yosunu kaynaklı iltihaplanmayı engeller ve yara iyileşmesini artırır: farelerde etkinlik ve toksisite çalışması. *Drug Dev Res* 73(1): 18-23.
- Schepetkin I, Khlebnikov A, Se Kwon B. 2002. Humus maddesinden tıbbi ilaçlar: mummya odaklanın. *Drug Dev Res* 57: 140-159.
- Schepetkin IA, Khlebnikov AI, Young Ah S, et al. 2003. Mummyadan hü mik maddelerin karakterizasyonu ve biyolojik aktiviteleri. *J Agric Food Chem* 51(18): 5245-5254.
- Snyman JR, Dekker J, Malfeld SCK, van Rensburg CEJ. 2002. Atopik gö nü llü llerde topikal oksifülvik asidin gü venliğ ini ve terapö tik etkinliğ ini değ erlendirmek için pilot çalışma. *Drug Dev Res* 57: 40-43.
- Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wigglesworth JM, Macpher son AJS, Bjarnason I. 1995. Gastrointestinal sistemde steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaca bağı lı hasarın biyolojik temeli: bir inceleme ve bir hipotez. *Tarama J Gastroenterol* 30(4): 289-299.
- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. 2010. Steroid olmayan antienflamatuar ilaç ların (NSAID'ler, aspirin ve coxibler) ü st gastrointestinal sistem ü zerindeki olumsuz etkileri. *En İ yi Uygulama Res Clin Gastroenterol* 24(2): 121-132.
- Tadeusz TF, Nożyński JK, Grzyb J, et al. 2005. İ n vivo deneysel miyokardiyal enfarktü sten sonra sıç an kalplerinde TNF α -indü kleyici-Tolpa Peat Preparasyon tedavisinden sonra anjiyogenez ve kalp koruma. *Vasc Pharmacol* 43(3): 164-170.
- Thiefin G, Beaugier L. 2005. Nonsteroidal anti inflammatuar ilaç ların ince bağı ırsak, kolon ve rektum ü zerindeki toksik etkileri. *Eklem Kemik Omurgası* 72(4): 286-294.
- Trckova M, Marlova L, Hudcova H, et al. 2005. Hayvanlar için yem takviyesi olarak peat: bir inceleme. *Vet Med - Çekç e* 50(8): 361-377.
- Van Rensburg CEJ, Naude PJW. 2009. Potasyum humat, inflammatuar sitokinlerin ü retimini ve in vitro kompleman aktivasyonunu inhibe eder. *Enflamasyon* 32(4): 270-276.
- Van Rensburg CEJ, Malfeld SCK, Dekker J. 2001. Oksifülvik asidin topikal uygulaması farelerde kutanö z immü n yanıtı baskılar. *Drug Dev Res* 53: 29-32.
- Van Rensburg CEJ, Snyman JR, Mokoale T, Cromarty AD. 2007. Kahverengi kö mü rden elde edilen humat, temas aşırısı duyarlılığ ını engeller; sıç anlarda bir etkinlik, toksisite ve terajenite çalışması. *Enflamasyon* 30(5): 148-152.
- Van Rensburg CEJ, Badenhorst BE, Gandy JJ, Snyman JR. 2010a. Potasyum humat iltihabı azaltır ve diz osteoartritli hastaların sonuç larını klinik olarak iyileştirir. *Uluslararası İ laç Keşfi ve Tedavisi Konferansı'nın Konferans Bildirileri. Konf Proc J* 1: 69-74'ü açın.
- Van Rensburg CEJ, Cromarty AD, Naude PJW. 2010b. Potasyum humat, sıç anlarda İ rlanda yosununun neden oldu ğ u pençe ö demini ve aşırıya karşı konukç u reaksiyonunu inhibe eder. *İ nflammofarmakoloji* 18: 33-39.
- Vařková J, Velika B, Pilátová M, Kron I, Vařko L. 2011. Hü mik asidin in vitro etkileri. *In Vitro Cell Dev Biol* 47: 378-382.
- Venge P. 1994. Alerjik enflamasyonun çö zü nebilir belirteçleri. *Alerji* 49(1): 1-8.
- Vysokogorskii VE, Nozdrunova AA, Plaksin GV, Krivonos OI, Mkrtschan OZ, Petrosyan LY. 2009. Isıl işlem gö rü mü ş sapropellerin sıvı ü rü nlerinin antioksidan aktivitesi. *Pharm Chem J* 43(4): 191-194.
- Wolina U. 2009. Turba: dermatokozmetikler ve dermatoterapö tikler için doğ al bir kaynak. *J Cutan Aethet Surg* 2(1): 17-20.