

Araştırma Makalesi

Karbonhidrat Türevli Fulvik Asit (CHD-FA), Karagenan Kaynaklı Enflamasyonu Önler ve Yara İyileşmesini Artırır: Sıçanlarda Riaz Sabi, Pieter Vrey ve Constance E. Jansen van Rensburg Farmakoloji Departmanı, Pretoria Üniversitesi, Pretoria, Güney Afrika 0001

Strateji, Yönetim ve Sağlık Politikası				
etkinleşme teknoloji, Genomik, proteomik	klonik öncesi Araştırma	Prelinik Geliştirme Toksikoloji, Formülasyon İlaç teslimi, Farmakokinetik	Klinik Geliştirme Aşama I-III Düzenleyici, Kalite, Üretim	Pazarlama sonrası Faz IV

ÖZET Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda karbonhidrat türevli fulvik asidin (CHD-FA) güvenlik ve antiinflatuar ve yara iyileştirici özelliklerini değerlendirmektir. CHD-FA (Z100 mg/kg po), sıçanlarda 10 mg/kg po indometasin ile karşılaştırılabilir olan İrlanda yosunu kaynaklı pençe ödemi etkili bir şekilde azalttı. Staphylococcus aureus ile enfekte edilmiş yaraları iyileşmesini hızlandırmada fusidik asit kremine (10 mg/g) kıyasla olumlu bir şekilde pH 1.98'de bir setomikrogol kremine %1.75 aktif ürün içerecek şekilde formüle edilmiş CHD-FA'nın topikal uygulaması. CHD-FA (100 mg/kg po) ile 6 günlük akut ve 6 aylık kronik tedavi sırasında sıçanlarda hiçbir toksisite belirtisi gözlenmedi. UEA kremine formüle edilen ve farelerin sağ kulaklarına na 1. ve 7-38. günlerde 400 mg/g vücut ağırlığına uygulanan CHD-FA'nın topikal uygulaması hiçbir yan etki oluşturmadı. Döllenen 3 gün önce gebeliğin 14. gününe kadar hamile dişi farelere 100 mg/kg po'da CHD-FA'nın uygulandığı teratojenisite çalışması sırasında hiçbir toksisite belirtisi gözlenmedi. Sonuç olarak, CHD-FA, anti-enflatuar ve yara iyileştirici özelliklere sahip güvenli bir bileşiktir ve benzer durumlardan muzdarip hastaların tedavisinde daha fazla değerlendirilmeyi hak eder. Drug Dev Res 2011. 18-23. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Anahtar sözcükler: fulvik asit; CHD-FA; İrlanda yosunu; antiinflatuar; yara iyileşmesi

GİRİŞ

Hümitik maddeler, ortamdaki bitki ve hayvan kalıntıları için çürütme sırasında oluşur [MacCarthe, 2001]. Bu maddeler, pH'ın bir fonksiyonu olarak sudaki çözünürlüğünde hümitik asit, fulvik asit ve humin olarak ayrılabilir. Fulvik asit, tüm pH koşullarında suda çözünen ve genel olarak moleküler boyut ve ağırlık bakımından daha düşük ve renk yoğunluğu bakımından hümitik asitlerden daha düşük olan fraksiyondur.

Bugüne kadar fulvik asidin tıbbi uygulamaları na ilişkin araştırmaları çoğu, kontrollü bir şekilde oksidasyon işlemi kullanılarak bitümlükömürden üretilen bir fulvik asit ürünü üzerinde yapılmıştır. Bu ürünün yapısı, Bergh ve diğerleri tarafından tarif edilmiştir. [1997] gaz kromatografisi (GC) ve gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GC/MS) analizlerini kullanılarak, 100 mg/kg po'da CHD-FA'nın uygulandığı teratojenisite çalışması sırasında hiçbir toksisite belirtisi gözlenmedi. Sonuç olarak, CHD-FA, anti-enflatuar ve yara iyileştirici özelliklere sahip güvenli bir bileşiktir ve benzer durumlardan muzdarip hastaların tedavisinde daha fazla değerlendirilmeyi hak eder. Drug Dev Res 2011. 18-23. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

çoğu 6 karbon atomlu yaygın fizyolojik metabolitler olan karboksilik ve fenolik gruplara sahip organik asitler. Bu ürünün antimikrobiyal aktivitesi, makrobroth tüp seyreltme yöntemi [van Rensburg] kullanılarak sekiz mikrobiyal patojen üzerinde test edilmiştir.

Hibe sponsorları : Fulvimed (Pty) Ltd.; Ulusal Araştırma Vakfı Sanayi için Teknoloji ve İnsan Kaynakları Programı ; Ticaret ve Sanayi Bakanlığı (THRIP).

Yazın yeri: Constance E. Jansen van Rensburg, Pretoria Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Farmakoloji Bölümü PO Box 2034, Pretoria, Güney Afrika 0001.

E-posta: connie.medlen@up.ac.za

14 Mart 2011'de alındı ; 27 Nisan 2011'de kabul edildi

Wiley Online Library'de (wileyonlinelibrary.com) çevrimiçi yayımlandı .
DOI: 10.1002/dr.10445

ve diğerleri, 2000]. Test edilen sekiz organizmanın tümü (Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis ve Candida albicans), E. faecalis ve K. pneumoniae ile %1,5 konsantrasyonda fulvik aside duyarlıydı. %0,5 gibi düşük konsantrasyonlara duyarlıdır.

Bitümlükömürden üretilen topikal olarak uygulanan fulvik asidin anti-enflamatuar aktivitesi, bir fare temas aşırı duyarlılığı modelinde diklofenak sodyum ve betametazonunla karşılaştırıldı [van Rensburg ve diğerleri, 2001]. Fulvik asit kremi, kutanöz inflammatuar yanıtı baskılamada her iki pozitif kontrol kremiyle karşılaştırıldı. Burada daha avantajlıdır. Topikal olarak uygulanan ve bitümlükömürden üretilen fulvik asidin antiinflammatuar özelliği, kedi ve köpeklerde pyotravmatik dermatit üzerinde yürütülen ikinci bir çalışmada da doğrulanmıştır [Dekker ve Medlen, 1999].

Sağlıklı gönüllülerde topikal olarak uygulanan fulvik asit kreminin (%4.5) hidrokortizon kreminde (%0.1) kıyasla güvenlik ve etkililiğini belirlemek için bir pilot çalışması yapılmıştır [Snyman ve ark., 2002]. %4.5 fulvik asit kremi, 15 dakikada ortaya çıkan enflamatuar reaksiyonun inhibisyonuna neden oldu ve 24 saatte %9 kremden önemli ölçüde farklıydı. Bu değişiklikler hidrokortizonun neden olduğu değişikliklere benzerdi. Fulvik asit güvenlik parametrelerinin hiç birini etkilemedi ve cilde uygulandı. Kömürden elde edilen fulvik asit yüksek seviyelerde

toksik ağır metaller içerdiğinden, bu çalışmada CHD-FA olarak anılan, metal içermeyen bir karbonhidrat kaynağını oksidasyonundan üretilen geliş tirilmiş bir fulvik asit ürünü geliştirilmiştir. HIV pozitif hastalarda yüksek seviyelerde CHD-FA içeren bir ürün (Secomet V) ile 90 gün boyunca gözlemsel bir çalışması yapılmıştır [van Rensburg ve ark., 2009]. Ürünün iyi tolere edildiği ve sağlıklı durumlarında iyileşmeye yol açabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, CHD-FA ile oral tedavinin İrlanda yosunu kaynaklı enflamasyonu azaltmada etkili olup olmadığı ve CHD FA ile topikal ve/veya oral tedavinin sıçanlarda stafilokokal yara enfeksiyonunu baskılayıp baskılayamayacağına belirlemektir. İkinci sonuç, standartlaştırılmış bir hayvan modelinde CHD-FA'nın toksisitesini değerlendirmektir, çünkü yalnızca bitümlükömürden üretilen fulvik asidin toksisitesi belgelendi [Dekker ve Medlen, 1999].

YÖNTEMLER VE MATERYALLER

Karbonhidrattan Üretilen Fulvik Asit

Karbonhidrattan üretilen fulvik asit (CHD-FA), Fulvimed (Pty) Ltd, Somerset West, Güney Afrika tarafından %4'lük bir solüsyon olarak sağlandı.

Hayvanlar

Bilimsel Prosedürlerde Kullanılan Hayvanların Barınması ve Bakımına İlişkin Bilimsel Prosedürler ve Uygulama Kuralları (sırasıyla 1986 ve 1989 sayılı Kanunlar) sınırlı ya bağlı kalınmıştır. Hayvanlar Ulusal Sağlık Laboratuvarları Servisi, Rietfontein, Güney Afrika'dan satın alındı ve 221°C'de 12 saatlik aydınlatılmış/karanlık döngüsü altında, suya ad libitum erişim ve normal sıçan yemi ile plastik kafeslerde barındırıldı. Deney başlamadan önce 10 gün yeni ortama alışmaları sağlandı. Her hayvan, randomizasyon ve gruplama sırasında ayrı ayrı işaretilendi ve tartıldı. Hayvan deneyleri, Güney Afrika Pretoria Üniversitesi Hayvan Kullanımı ve Bakımı Komitesi'nin onayı ile Pretoria Üniversitesi Biyomedikal Araştırma Merkezi, Onderstepoort'ta çift kör, plasebo kontrollü bir şekilde gerçekleştirildi. Hayvanlar, her çalışmanın sonunda CO2 boğulması ile ötenazi edildi.

Yarayı iyileşmesi

8-10 haftalık (150-200 g) 40 adet dişi Sprague-Dawley rat, biri topikal, diğer grup sonda ile tedavi edilen iki gruba ayrıldı. Tüm hayvanlara, her iki tedavinin başlangıcından 4 gün önce 200 mg/kg damıtılmış suya çözülmüş ve 200 ml bolus olarak enjekte edilmiş siklofosfamid [Sigma Aldrich (Pty) Ltd, Aston Manor, Güney Afrika] ile başlatıldı.

Yaralarının indüksiyonu

İlk 20 sıçan, izofluran kullanılarak yatıştırıldı ve test alanlarındaki tüyler makas kullanılarak alındı. Test alanından 4 mm'lik dairesel bir alan kesilerek sıçanların her birinde dört lezyon üretildi. Yaralar, 1 10¹⁰ koloni oluşuran birim (cfu) S. aureus (ATCC 12600); tüm alanı kapayan bir pansumanla (Transpore) kapatıldı. Hayvanlar 48 saat süreyle kafeslerine geri konuldu. Bu süre sonunda pansumanlar çıkarıldı ve tedaviye başlamadan önce yaralarının ilk ölçümleri Multicam 2000 yazılımları ile Motoc Image 2.0 kullanılarak kaydedildi.

Topikal tedavi Dört

lezyonları şunlarla karşılaştırıldı: (1) sadece setomikrogol kremle tedavi edilen bir negatif kontrol, (2) fusidik asit kremle tedavi edilen bir pozitif kontrol, (3) pH değerinde CHD-FA/setomikrogol kremle tedavi edilen bir deney grubu 1.75 ve (4) pH 5.5'te CHD-FA/setomikrogol kremi ile tedavi edilen bir deney grubu. Tüm tedaviler ayrı ayrı uygulandı.

1. günden itibaren belirtildiği gibi farklı lezyonlara 50 mg bolus olarak. Setomikrojel krem, Transform'dan (Hermanstad, Pretoria, Güney Afrika) temin edildi. Fusidik asit kremi aynı firmadan temin edilmiş olup %1 oranında fusidik asit içermektedir. Birinci deney grubu, setomikrojel kremde (Transform) hazırlanan %1,75 CHD-FA ile tedavi edilirken, ikinci tedavi grubu, potasyum hidroksit ile nötralize edilmiş %1,75 CHD-FA ile pH 5,5 elde edildi ve setomikrojel içinde şüşü ekilde hazırlandı %1,75 krem.

Yaralar tedaviden sonra kapatıldı ve hayvanlar 24 saat kafeslerine döndü Yara boyutu ölçümleri her 24 saatte bir kaydedildi ve takip eden 6 gün boyunca tedaviler tekrarlandı. Yara alanları, etkinliğin bir göstergesi olarak kullanıldı ve yara kapanmaları, ilk okumaları n yüzdeleri olarak hesaplandı.

Sistemik Tedavi 20

Sıçanlı k ikinci grup iki gruba ayrıldı: (1) sonda ile 1 ml distile su verilen tedavi edilmemiş bir kontrol grubu ve (2) 1 ml CHD-FA (sodyum ile pH 5.5'e tamponlanmış) alan bir grup asetat ve damıtılmış su ile seyreltilmiş) 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda sonda ile. Her bir alt grup 10 sıçandan oluşuyordu ve sırtlarında dört yerine sadece iki yara olması dışında, grup 1'deki ile Yaraları n İndüksiyonu bölümünde açılan aynı prosedürlere tabi tutuldu.

Karagenanı n Neden Olduğu Pençe

Ödemi Bu çalışma, daha önce açılan klanın yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş tir [Goel ve diğerleri, 1990; Smith ve diğerleri, 2000; Recio ve diğerleri, 2000; Petersson ve diğerleri, 2001]. Bu çalışma mada, 12 haftalık, 145-205 gr ağırlığında, 50 adet dişli Sprague-Dawley (SD) sıçanları kullanıldı. CHD-FA, sodyum asetat ile 5.5'lik bir pH değerine nötralize edildi ve uygulanmadan önce damıtılmış su ile seyreltildi. Sıçanlar, aş ağıdaki beş gruptan birine randomize edildi ve sondayla 1 ml ile tedavi edildi: (1) tedavi edilmeyen su alan bir grup, (2) 153 mg/kg CHD-FA alan bir deney grubu, (3) bir deney grubu 100 mg/kg CHD-FA alan grup, (4) 50 mg/kg FA alan deney grubu ve (5) 10 mg/kg indometasin (Sigma Aldrich (Pty) Ltd) po alan pozitif kontrol grubu 1. günlerde -5, deney grupları, yani (2), (3) ve (4), ilgili CHD-FA konsantrasyonlarını içeren 1 ml'lik bir kırmızı su alırken, negatif kontrol grubu (1) sondayla sadece su aldı. Pozitif kontrol grubu (5) 1-4. günlerde su alırken, beşinci günde oral sonda ile 10 mg/kg/vücut ağırlığı oranında 1 ml suda seyreltilmiş indometasin aldı. 5. günde, ilaç uygulamasından 1 saat sonra, her sıçanın sağ arka patileri bir su yer değişik tirmetizmometresi ile ölçüldü

Enflamasyon baş lamadan önce pençe hacmini ölçün. I-Karagenan daha sonra sağ arka pati içine düzlem altı enjekte edilerek enjeksiyon anından itibaren 7 saat boyunca bir su letizmometresi ile saatlik olarak ölçülen enflamasyon ve pençe ödemi indüklendi.

toksisite

Topikal uygulama

6-7 haftalık altmış dişli Balb C faresi üç gruba ayrıldı. Bir grup sadece sulu krem (UEA; Transform) alırken, diğer iki grup ya CHD-FA ya da sodyum asetat ile nötralize edilmiş CHD-FA içeren UEA krem aldı.

pH 5.5'e, her ikisi de 400 mg/kg vücut ağırlığı dozajında. Sol kulaklara 1. günde iki kez ve 7. günde bir kez önceden belirlenmiş bir miktar uygulandı ve ardından hassasiyet belirtileri açısı ndan incelendi. 8. günden itibaren 30 gün boyunca (38. güne kadar) günde iki kez topikal olarak uygulanan ürünleri aldılar. Tüm hayvanlar günlük olarak gözlemlendi ve kreatinin ve g-glutamil transferaz (GGT) seviyelerini belirlemek için sonlandı rma üzerine kan alındı.

Oral uygulama 8-10

haftalık (150-200 g) kırk dişli Sprague-Dawley sıçanları iki gruba ayrıldı; bunlardan birine oral doz (sondayla) 100 mg/kg vücut ağırlığı /gün KKH verildi. -FA (potasyum tuzu), pH 5.5'e nötralize edilmiş ve damıtılmış suda seyreltilmiş, 183 gün boyunca günde 1.0 ml bolus şeklinde. İkinci grup, deney grubunda kullanılan prosedür kontrol etmek için günde 1.0 ml damıtılmış su içeren bir oral doz (sonda ile) aldı. Hayvanlar günlük olarak tartıldı ve ağırlığı ve sıçanlığı (davranış değişik iklimleri) açısı ndan izlendi. Çalışmanın başında ve sonunda hayvanlardan hematolojik analiz (hematokrit, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombosit sayıları) ve böbrek ve karaciğer enzim seviyeleri (kreatinin, üre, aspartat aminotransferaz [AST] ve GGT).

Teratojenisite testi

Teratojenisite deneyi için, 10 hamile Sprague-Dawley sıçanları ndan oluşan bir grup, gebeliğin 14. gününe kadar döllenmeden 3 gün önce gavaj yoluyla 1.0 ml damıtılmış su alırken, 10 hamile sıçandan oluşan tedavi grubu, pH değerine nötralize edilmiş CHD-FA aldı. 5.5, aynı günlerde 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, eşit miktarda distile su ile seyreltilerek gavaj ile. Hayvanlar günlük olarak tartıldı ve ağırlığı ve sıçanlığı (davranış değişik iklimleri) açısı ndan izlendi. Yavrular doğumda tartıldı ve doğumdan sonraki 2 hafta boyunca klinik ve davranışsal anormallikler açısı ndan gün sonlandırıldıktan sonra morfolojik değerlendirme yapılmıştır.

yavrular ve adrenal bezlerin, beyinlerin, kalplerin, gonadları n, bağı rsakları n, böbreklerin, karaciğerlerin, akciğerlerin, dalakları n, midelerin ve timüslerin makroskopik otopsi ve histolojik incelemesini iç eriyordu.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, çeş itli gruplar arası ndaki önemi belirlemek için varyans analizi (ANOVA) kullanı larak yapı ldı .

SONUÇLAR

Yara İyileş mesi

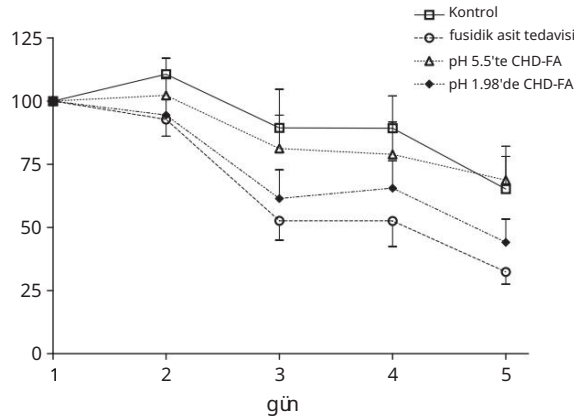
Hem fusidik asit (2 mg/kg vücut ağı rlı ğı na eş it) hem de pH 1.98'de (3.5 mg/kg vücut ağı rlı ğı na eş it) CHD-FA yara iyileş tirme modelinde etkili olmuş tur (Ş ekil 1). Öte yandan, pH 5.5'te CHD-FA'nı n bu modelde hiç bir etkisi olmamı ş tı r. CHD-FA ile oral tedavi, plaseboya göre herhangi bir geliş me göstermedi (sonuç lar gösterilmemiş tir).

Karagenanı n Neden Olduğu Pençe

Ötlemi 7 saatlik gözlem süresi boyunca, pençe hacmindeki artı ş la belirlendiği üzere, tüm sı çanlarda karragenan enjeksiyonunun neden olduğu ödem seviyesi arttı (Ş ekil 2). 100 ve 135 mg/kg dozları nda CHD-FA'nı n yanı sı ra indometasin enflamasyonu önemli ölç üde azaltmı ş tı r. Bununla birlikte, 50 mg/kg dozunda CHD-FA'nı n ödem geliş imi üzerinde hiç bir etkisi olmamı ş tı r.

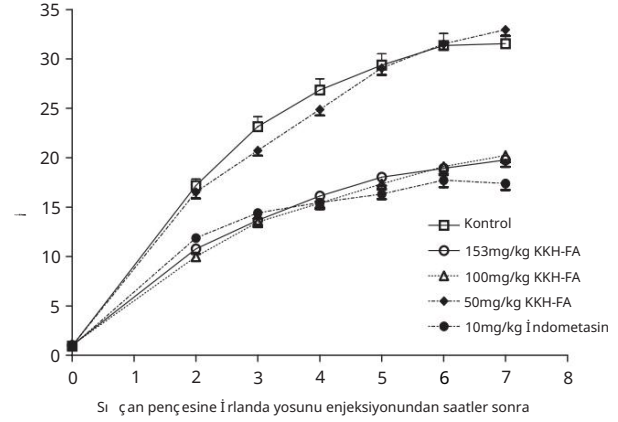
Toksosite

CHD-FA, 1. günde 400 mg/kg vücut ağı rlı ğı oranı nda topikal olarak uygulandı ğı nda ve 8-38. günlerde bid yapı ldı ğı nda, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açı sı ndan herhangi bir aş ı rı duyarlı lı k veya toksik reaksiyon üretmedi. 100 mg/kg po'da, CHD-FA serumda önemli bir artı ş a neden olmadı .

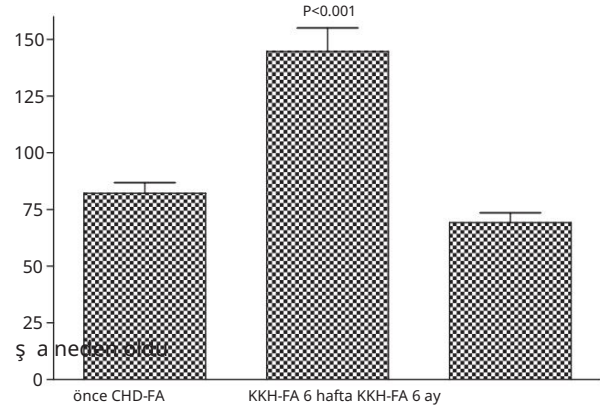


Ş ekil 1. Tek baş ı na asetomikrogol krem, 10mg/g fusidik asit bazlı krem, pH 1,98'de CHD-FA (%1,75)/asetomikrogol krem ve pH 5,5'te CHD-FA (%1,75)/asetomikrogol krem topikal uygulaması nı n etkileri sı çanlarda indüklenen S. aureus ile enfekte yaraları n iyileş mesi üzerine. Yara iyileş mesi, tedaviden önce yara boyutunun yüzdesi olarak hesaplandı .

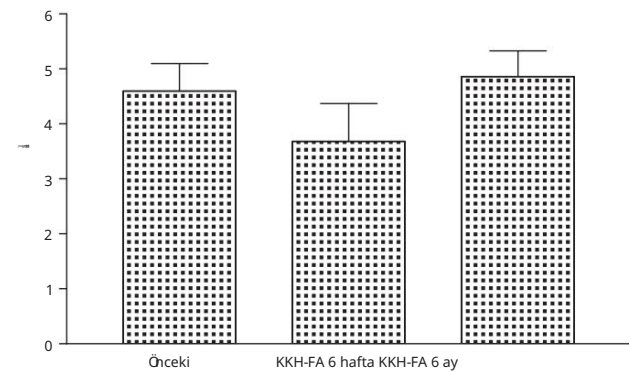
6 hafta sonra AST seviyeleri. Ancak bu artı ş , denemenin 6. ayda tamamlanması ndan sonra belirgin değ ildi (Ş ekil 3). GGT seviyeleri etkilenmedi (Ş ekil 4). Deneme sı rası nda diğ er güvenlik parametrelerinin hiç biri etkilenmedi (veriler gösterilmemiş tir).



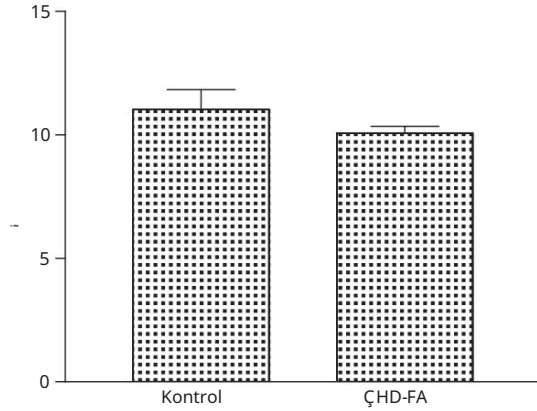
Ş ekil 2. CHD-FA'nı n (50, 100 ve 153 mg/kg'da) sı çanlara 10 mg/kg indometasin ile oral yoldan verilmesinin karragenan kaynaklı nflamasyon üzerindeki etkileri.



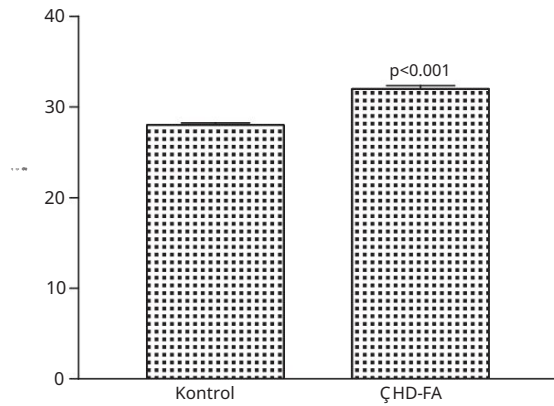
Ş ekil 3. 100 mg/kg CHD-FA'nı n oral tedavisinden 6 hafta ve 6 ay önce ve sonra sı çanları n AST seviyeleri.



Ş ekil 4. 100 mg/kg CHD-FA'nı n oral tedavisinden 6 hafta ve 6 ay önce ve sonra sı çanları n GGT seviyeleri.



Şekil 5. CHD-FA'nı n (120 mg/kg'da) diş i farelere oral uygulanması nı n, tedavi edilmemiş diş i farelerin yavru baş ı na düş en ortalama yavru sayısı ile karşı laşt ır ıldı ğ ında, yavru baş ı na yavru sayısı üzerindeki etkileri.



Şekil 6. CHD-FA'nı n (120 mg/kg'da) diş i farelere oral uygulanması nı n, tedavi edilmemiş diş i farelerin yavrular ı nı n ortalama ağ ı rlı kları ile karşı laşt ır ıldı ğ ında yavrular ı nı n ortalama ağ ı rlı kları üzerindeki etkileri.

Teratojenisite çalış ması nda hayvanları n hiçbir ö lmedi ve yavrularda herhangi bir anormallik gözlenmedi. Gruplar arası nda gebelik dönemindeki diş ilerinin ağ ı rlı k büyü me modelleri hemen hemen aynı ydı (sonuç lar gösterilmemiş tir). Ortalama olarak daha küçük yavru sayı ları na sahip olması na rağmen (Ş ekil 5), CHD FA ile tedavi edilen grup, önemli ölç üde daha büyük yavru ağ ı rlı kları gösterdi (Ş ekil 6). Patolog, KKH tedavisi ile iliş kili herhangi bir geliş imsel kusur veya patolojik anatomik anormallik belirtisi olmad ı ğ ı sonucuna varmış tır.

TARTIŞ MA

On dokuzuncu yüzy ı lda humik ve fulvik asitler aç ı sı ndan zengin ç amur banyolar ı nı n iyileş tirici etkileri romatizmal rahatsız lı kları n tedavisinde kullan ı lmış tır [Kleinschmidt, 1988]. Turba ayrıca Birinci Dünya Savaşı sı ras ı nda sahra hastanelerinde enfeksiyonları önlemek, ağ ı rı y ı hafifletmek ve iyileş meyi kolaylaşt ır mak için yaraları ve ampütasyonları tedavi etmek için kullan ı ldı [Van

Benden, 1971]. Jansen ve ark. [1996] hümik asidin yara iyileş mesini destekleyebileceğini iddia etti.

Bu çalış ma, pH 1.98'de topikal olarak uygulanan CHD-FA, S. aureus ile enfekte olmuş yaraları n iyileş me oran ı nı etkili bir şekilde art ı rdı . Muhtemelen enfeksiyon bölgesinde S. aureus'un büyü mesini azaltmak için gerekli konsantrasyonlara [Van Rensburg ve diğ erleri, 2000] ulaş ı lması nedeniyle, CHD-FA po olarak uygulandı ğ ı nda böyle bir etki görü lmedi.

Farelerin sol kulakları na topikal olarak uygulanan CHD-FA kremi iyi tolere edildi ve tahriş edici değ ildi, bu da oksifülvik asitle elde edilen in vivo hayvan toksisite verilerini doğruladı [Van Rensburg ve diğ erleri, 2001]. Snyman ve ark. [2002], oksifülvik asit kreminin, %1 hidro kortizon kreminde benzer anti inflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiş tir. Fülvik asit için olası bir etki mekanizması , serbest radikal yakalama özelliklerinden [Wang ve diğ erleri, 1996] ve ayrıca interlökin-2 üretiminin inhibisyonundan [Snyman ve diğ erleri, 2002] kaynaklan ı yor olabilir. Bununla birlikte, etki mekanizması daha fazla araşt ır ma gerektirir.

Sonuç la uygulanan kahverengi kö mür türevli hümata nı , kutanöz aş ı rı duyarlı lı k reaksiyonunu [Van Rensburg ve ark., 2007] ve ayrıca sı ç anlarda İ rlanda yosununun neden olduğu ö dem ve aş ı ya karşı konak reaksiyonunu [Naude' ve ark. , 2010], benzer şekilde uygulanan fulvik asidin anti-inflamatuvar etkilerini kanı tlamak için hiçbir araşt ır ma yapı lmamış tır.

Bu çalış ma elde edilen sonuç lar, CHD FA'nı n İ rlanda yosunu kaynaklı enflamatuvar yanıt ı indometasin kadar etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve bu ürünün sistemik olarak mevcut olduğunu göstermektedir. Karmaş ı klı ğ ı ndan dolayı bu ürünün farmakokinetik profilini belirlemek bugüne kadar mümkün olmad ı ğ ı ndan, bu gerçekten heyecan verici bir sonuç tur.

Sonuç olarak. Eş siz, metal içermeyen bir fulvik asit olan CHD-FA, farelerde İ rlanda yosunu kaynaklı enflamasyonu indometazine benzer bir şekilde ancak sistemik toksisite belirtisi göstermeden inhibe eder. Ayrıca topikal olarak uygulandı ğ ı nda farelerde S. aureus ile enfekte yaraları n iyileş mesini hız landı rmada etkilidir. Bu, bu ürünün insanlarda daha fazla değerlendirilmesini garanti eder.

AÇIKLAMA

İlgili yazar CEJ van Rensburg, Fulvimed (Pty) Ltd. için danış man olarak görev yapmaktadır.

REFERANSLAR

- Bergh JJ, Cronje IJ, Dekker J, Dekker TG, Gerritsma LM, Mienie LJ. 1997. Su bulamaç lı kö mürün oksijenle katalitik olmayan oksidasyonu: fulvik asitlerin ve akut toksisitenin tanı mlanması . Yakı t 76:149-154.
- Dekker J, Medlen CE. 1999. Fulvik asit ve çeş itli durumları n tedavisinde kullan ı m ı . Patent ş irketi Baş vuru no. PTC/IB/9901649.

- [PubMed] Goel RK, Banerjee RS, Acharya SB. 1990. Shiligit ile antiüserojenik ve antiinflatuar çalışmaları. *J Ethnopharmacol* 29:95-103.
- Jansen S, Paciolla M, Ghabbour E, Davies G, Jarnum JM. 1996. Hüyük asidin çözünürlüğünde ve kararlılığında metal kompleksleşmenin rolü. *Malzeme Bilimi Mühendisliği* 4:181-187.
- Kleinschmidt J. 1988. Romatizmal hastalıklarda moor tedavisi. İçinde: Flaig W, Goecke C, Kauffels W, editörler. *Turba tedavisi: temel bilgiler ve uygulamalar*. Viyana-Berlin: Ueberreuter. s 216-224.
- MacCarthe P. 2001. Hüyük maddelerin ilkeleri. *Toprak Bilimi* 166:730-751.
- Naude PJW, Cromarty AD, van Rensburg CEJ. 2010. Potasyum humat, sıçanlarda İrlanda yosunu kaynaklı pençe ödemini ve aşırı ya karışık konukçu reaksiyonunu inhibe eder. *İnflamofarmakoloji* 18:33-39.
- Petersson M, Wiber U, Lundeberg T, Uvanas-Moberg K. 2001. Oksisin, sıçanlarda İrlanda yosununun neden olduğu iltihabı azaltır. *Peptitler* 22:1479-1484.
- Recio MC, Giner RM, Uriburu L, Manes S, Cerda M, De la Fuente JL. 2000. Akut ve kronik enflamasyonda psödoguaianolid seskiterpen laktonlarının in vivo aktivitesi. *Life Sci* 66:2518-2590.
- Smith HF, Kroes BH, van den Berg AJ, van der Wal D, van den Worm E, Beukman CJ, van Dijk H, Labadie RP. 2000. Picrorhiza scrophulariiflora'nın immünomodülatör ve antiinflatuar aktivitesi. *J Ethnopharmacol* 73:101-109.
- Snyman JR, Dekker J, Malfeld SCK, van Rensburg CEJ. 2002. Atopik gönüllülerde topikal oksifulvik asidin güvenliğini ve terapötik etkinliğini değerlendirmek için pilot çalışması. *Drug Dev Res* 251: 1-4.
- Van Beneden G. 1971. Sulardaki organik madde ve alneoterapi ajanları. *Therm Clim Press* 108:195-204.
- Van Rensburg CEJ, van Straten A, Dekker J. 2000. Oksifulvik asidin antimikrobiyal etkinliğinin in vitro araştırılması. *J Antimicrob Chemother* 46:835-854.
- Van Rensburg CEJ, Malfeld SCK, Dekker J. 2001. Oksifulvik asidin topikal uygulaması farelerde kutanöz immün yanıtı baskılar. *Drug Dev Res* 53:29-32.
- Van Rensburg CEJ, Snyman JR, Mokoel T, Cromarty AD. 2007. Kahverengi kömürden elde edilen humat, temas aşırı duyarlılığı engelleyen; sıçanlarda bir etkinlik, toksisite ve terajenite çalışması. *Enflamasyon* 30: 148-152.
- Van Rensburg CEJ, Gandy JJ, Snyman JR. 2009. Gözlemsel bir deneme: Secomet Vs. SA Aile Uygulaması. *52:165*.
- Wang C, Wang Z, Peng A, Hou J, Xin W. 1996. Farklı kökenlere sahip fulvik asitler ve aktif oksijen radikalleri arasındaki etkileşim. *Sci China C Life Sci* 39:267-275.